

1 La préservation de la fertilité féminine avant un traitement gonadotoxique

Cryoconservation, greffe de tissu ovarien...

Dr Michaël Grynberg*, Dr Soizic Le Parco*

INTRODUCTION

Les récents progrès diagnostiques et thérapeutiques des pathologies oncologiques ont permis une amélioration significative de l'espérance de vie des enfants et jeunes adultes atteints de cancers. En conséquence, les questions relatives à la qualité de vie après guérison, et notamment la problématique de la fertilité se sont rapidement posées. Les traitements anticancéreux réalisés ou administrés dans l'enfance ou au cours de la vie reproductive peuvent conduire, chez les patientes survivantes, à une impossibilité de mener à bien leur projet parental après guérison. Ainsi, s'est développée une prise de conscience de l'intérêt de la préservation de la fertilité (1). Contrairement à l'homme, pour qui l'autoconservation de spermatozoïdes est bien établie, la préservation de la fertilité féminine fait souvent appel à des technologies encore considérées pour la plupart comme expérimentales.

ALTÉRATION DE LA FONCTION GONADIQUE PAR LES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

La gamétogenèse dans l'ovaire est un processus complexe, marqué par un déclin continu du stock de follicules primordiaux jusqu'à la ménopause. L'exposition à des traitements gonadotoxiques tels que les chimiothérapies et la radiothérapie constitue une des principales causes d'accélération de la perte folliculaire et d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) d'origine iatrogène. En effet,

parmi les adolescentes traitées pour cancer, le risque d'IOP est multiplié par 4. Parmi les femmes âgées de 21 à 25 ans, ce risque est multiplié par 7 (2).

L'évaluation du statut folliculaire ou réserve ovarienne constitue le préambule indispensable à toute instauration de préservation de fertilité, permettant de poser l'indication et de guider la prise en charge thérapeutique. Elle fait appel à l'âge, aux caractéristiques menstruelles, et surtout à des paramètres échographiques et hormonaux. L'échographie ovarienne, qui permet de dénombrer les petits follicules antraux sensibles à la FSH, constitue actuelle-

ment l'examen de référence d'évaluation de la réserve ovarienne. Elle est le plus souvent associée à un dosage sérique de l'hormone antimüllérienne (AMH), marqueur hormonal le plus sensible des possibilités de réponse à la stimulation ovarienne (Fig. 1).

Les protocoles de traitement des pathologies malignes sont en permanente évolution avec pour objectif d'améliorer la survie, tout en réduisant les effets indésirables. La nature variable de l'atteinte gonadique après les traitements rend souvent difficile la possibilité de prédire la fertilité future des patientes. En effet, la fonction gonadique résultante dépend de plusieurs paramètres, notamment de la fertilité de base (souvent inconnue), de la réserve ovarienne avant traitement, des drogues utilisées et de la susceptibilité individuelle. Enfin, outre les perturbations de la fonction ovarienne liées aux traitements, les patientes se verront souvent signifier par leur oncologue **l'impossibilité d'envisager une grossesse dans les 2 ans qui suivent la radio et/ou la chimiothérapie**, ce délai pouvant être porté à 5 ans dans certains cas de cancers nécessitant une hormonothérapie. Par conséquent, viendra s'ajouter une composante de vieillissement ovarien phy-

*AP-HP, Service de Gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, F-92141. michael.grynberg@abc.aphp.fr, soizic.leparco@abc.aphp.fr

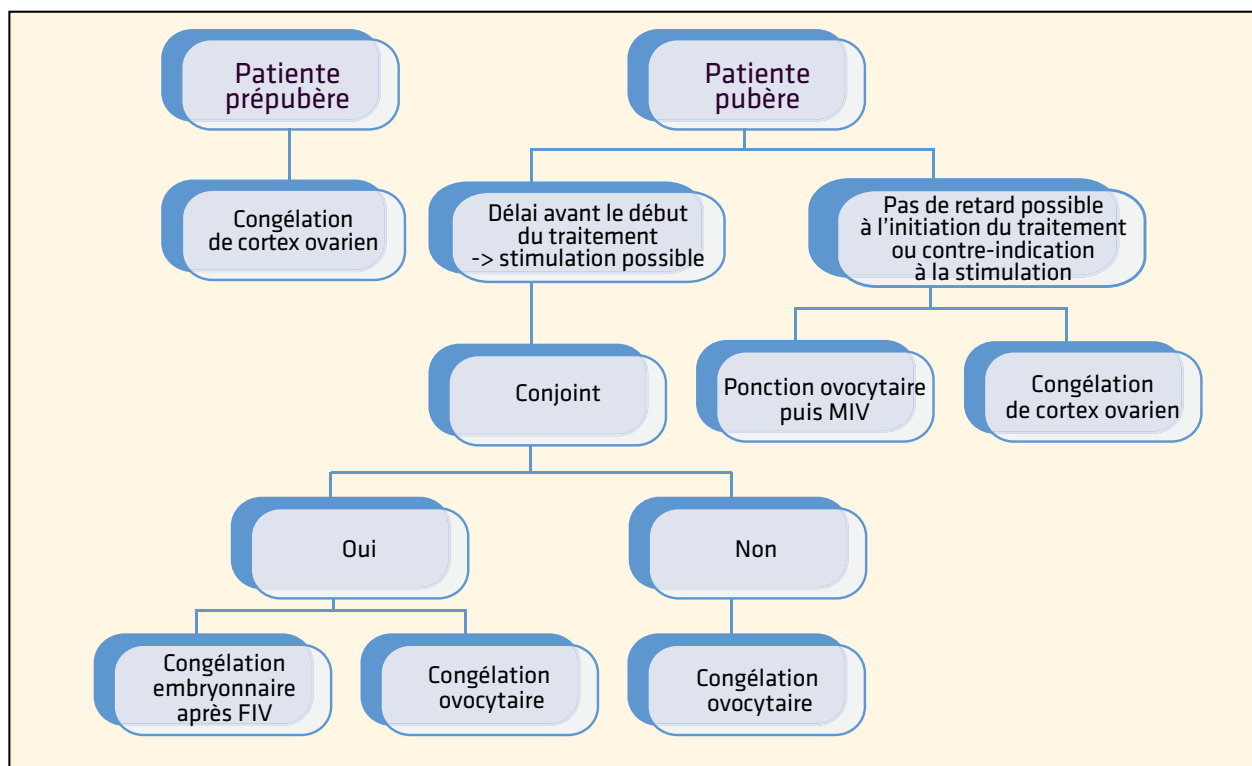


Figure 1 - Stratégies de prise en charge en préservation de la fertilité.

siologique qui pourra également entraver le potentiel de fertilité de ces femmes.

MODALITÉS DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE

LES TECHNIQUES DE PROTECTION DE LA FONCTION OVARIENNE

■ Transposition ovarienne (TO)

Cette intervention a pour objectif essentiel de préserver les fonctions endocrines de l'ovaire afin d'éviter un traitement hormonal substitutif éventuel après l'irradiation. En ce qui concerne la fonction exocrine, les résultats dépendent essentiellement de l'âge des patientes au moment de la transposition, de la dose reçue par les ovaires et de l'association éventuelle d'une chimiothérapie à la radiothérapie.

L'indication essentielle de la TO

reste les cancers du col utérin. Le taux de patientes ayant une préservation de leur fonction ovarienne après irradiation externe varie selon les séries entre 50 et 72 % (3). La TO reste pratiquée dans d'autres indications d'irradiation pelvienne chez la femme jeune (cancer rectal, épépendymome de la queue-de-cheval, sarcome pelvien...).

■ Suppression ovarienne par les agonistes de la GnRH (GnRHa)

La suppression ovarienne à l'aide d'un GnRHa doit plutôt être envisagée comme une méthode de prévention in situ des altérations de la fonction gonadique par les traitements anticancéreux. Le rationnel du traitement par GnRHa en cours de chimiothérapie est de limiter le nombre de follicules en croissance en bloquant la sécrétion de FSH et LH, et de les soustraire ainsi aux effets gonadotoxiques des chimiothérapies. Ce rationnel est faible compte tenu d'une part

de la physiologie ovarienne, où les follicules entrent en croissance indépendamment des gonadotrophines, et d'autre part, des données épidémiologiques rapportant la possibilité d'une toxicité gonadique des traitements anticancéreux administrés avant la puberté, alors que l'axe gonadotrope est par définition non fonctionnel. Cependant, en réduisant la perfusion ovarienne ou en inhibant l'apoptose des cellules de la granulosa, l'ovaire pourrait bénéficier d'une certaine protection par les GnRHa.

La plupart des études évaluant la suppression ovarienne par les GnRHa sont rétrospectives, incluant un faible nombre de patientes. Récemment sont sortis les résultats de 3 études prospectives, randomisées, qui n'ont pu montrer aucun bénéfice de l'adjonction d'un GnRHa à visée de protection ovarienne en cours de chimiothérapie (4).

Il faut par ailleurs souligner que

cette stratégie thérapeutique est souvent mal tolérée (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale) chez des femmes dont la qualité de vie est déjà altérée par la chimiothérapie.

Au total, les GnRHa n'ont donc, à ce jour, pas fait preuve de leur efficacité, et ne sont par conséquent pas recommandés.

CRYOPRÉSERVATION EMBRYONNAIRE

La cryopréservation embryonnaire représente actuellement la technique de préservation de fertilité la mieux établie. La première grossesse issue d'un transfert d'embryon congelé (TEC) remonte à 1983. Par la suite, face aux besoins croissants des centres d'AMP, la congélation embryonnaire s'est rapidement développée, les procédures optimisées et simplifiées, permettant le stockage des embryons surnuméraires après FIV.

Il existe actuellement deux techniques de congélation des embryons humains : **la congélation lente et la vitrification**, cette dernière donne de meilleurs résultats. Dans le cadre de la préservation de la fertilité féminine, les embryons sont congelés au stade zygote à J1 postfécondation.

La congélation embryonnaire représente la technique de préservation de la fertilité féminine ayant les meilleurs taux de succès, avec des taux d'implantation de 10 à 20 % (5). Outre son efficacité, cette technologie pratiquée depuis plus de 20 ans, a fait la preuve de son innocuité, même si le recul chez des patientes traitées dans le cadre d'une préservation de fertilité pour cancer reste limité. De plus, elle est applicable par tous les centres pratiquant l'AMP et peut par conséquent être proposée à un grand nombre de patientes.

La cryopréservation embryonnaire nécessite par définition la présence d'un partenaire "stable" avec qui concevoir ces embryons. Les embryons conservés ne pourront être utilisés que dans le cadre d'un projet parental du couple concerné.

Cette possibilité de préservation est donc limitée aux patientes pubères et en couple, avec un projet parental en cours.

CRYOPRÉSERVATION OVOCYTAIRE

La cryopréservation ovocytaire représente une alternative à la cryopréservation embryonnaire et ses problèmes légaux, moraux et religieux. La première naissance après cryopréservation ovocytaire a été rapportée en 1986, avec à ce jour plus de 1 200 enfants nés grâce à cette technique.

Comme pour les embryons, les ovocytes peuvent être congelés selon la technique de congélation lente ou surtout de vitrification. Chez l'humain, les taux de survie des ovocytes vitrifiés après décongélation ont été améliorés et les taux de fécondation approchent ceux des ovocytes frais.

À ce jour, aucun sur-risque de malformation ou d'anomalie du développement n'a été constaté chez les enfants nés après cryopréservation ovocytaire.

LES TECHNIQUES DE STIMULATION OVARIENNE UTILISÉES EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE

Les techniques de cryopréservation, qu'elles soient ovocytaires ou embryonnaires, requièrent classiquement une stimulation ovarienne **par administration de gonadotrophines exogènes**. Il s'agit dans les deux cas d'une stimulation

multifolliculaire destinée à obtenir un maximum d'ovocytes matures, congelables ou fécondables. Les protocoles utilisés ne diffèrent pas de ceux classiquement utilisés en FIV, en dehors de tout contexte de cancer. Dans tous les cas, on évaluera préalablement les paramètres de réserve ovarienne qui sont prédictifs de la réponse à la stimulation. **La situation idéale reste de stimuler avant toute chimiothérapie, afin de diminuer les risques de mauvaise réponse et d'aneuploïdies (6).**

- Par ailleurs, un des principaux inconvénients réside dans le fait que ces stimulations multifolliculaires requièrent un délai de 2 à 3 semaines minimum avant l'obtention de follicules matures pouvant être ponctionnés. Or, ce délai n'est pas toujours compatible avec la prise en charge urgente de certains cancers.

- Des protocoles de stimulation ovarienne ont récemment été développés afin de permettre une initiation du traitement quelle que soit la phase du cycle.

- D'autre part, pour les patientes présentant un cancer du sein et donc une contre-indication théorique à la stimulation ovarienne "classique" compte tenu des taux sériques supraphysiologiques d'estradiol obtenus, des protocoles de stimulation associant du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase aux gonadotrophines exogènes ont été proposés hors AMM et sont en cours d'évaluation.

LA MATURATION OVOCYTAIRE IN VITRO

Le recueil des ovocytes immatures sans stimulation ovarienne préalable, et leur maturation in vitro

(MIV) est une technologie classiquement utilisée en AMP dans le but de prévenir les complications iatrogènes de l'administration de FSH exogène. Elle consiste à obtenir la maturation nucléaire et cytoplasmique d'ovocytes recueillis à partir de follicules au stade antral précoce, visibles en échographie. La MIV présente les avantages de la stimulation ovarienne, notamment un nombre important d'ovocytes recueillis, sans risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Plusieurs grossesses et naissances ont déjà été rapportées à travers le monde chez des patientes infertiles. Ainsi, la possibilité d'obtenir des ovocytes matures voire des embryons rend la MIV intéressante pour la préservation de la fertilité féminine.

Outre le fait d'être **applicable sans délai, ainsi que chez des patientes porteuses de pathologies estrogéno-dépendantes**, la MIV possède deux autres propriétés fondamentales dans la préservation de la fertilité.

- D'une part, elle peut être réalisée **quelle que soit la phase du cycle** avec des résultats similaires, ce qui en fait une technique parfaitement adaptée à l'urgence.
- D'autre part, **elle peut parfaitement se combiner à la cryopréservation de tissu ovarien**.

La MIV constitue une technique désormais bien établie pour le traitement de l'infertilité des femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou une contre-indication à la stimulation ovarienne, avec plusieurs centaines d'enfants nés à ce jour. À Clamart, la MIV a été instaurée en 2002, avec à ce jour des taux de grossesse par ponction de 26 %. Dans certains cas sélectionnés, ces taux de grossesse peuvent

atteindre 48 %, ce qui est comparable aux résultats en FIV conventionnelle. Il semble également acquis que les enfants nés après MIV ne présentent pas d'augmentation des taux d'anomalies fœtales ou néo-natales comparativement aux enfants issus de FIV classique ou de grossesse naturelle.

Au final, la MIV constitue une alternative intéressante en cas d'impossibilité de pratiquer une stimulation ovarienne, faute de temps ou en raison de l'estrogénosensibilité de la pathologie sous-jacente ce qui, dans notre expérience, représente un nombre de cas non négligeable (7).

CRYOPRÉSERVATION ET GREFFE DE TISSU OVARIEN

Les techniques de cryopréservation de tissu ovarien se sont développées depuis plus de 50 ans, bien que leur application à l'humain ne date que de la dernière décennie. Des travaux chez la brebis ont montré que la transplantation ovarienne orthotopique permettait de restaurer une fonction ovarienne endocrine et à l'obtention d'une descendance. L'objectif consiste à prélever un ovaire et congeler des fragments de corticale ovarienne (ou cortex ovarien) contenant les follicules primordiaux. Ces fragments tissulaires pourront ensuite être décongelés et transplantés ultérieurement de manière orthotopique ou hétérotopique dans le but de restaurer à la fois une fonction ovarienne exocrine et endocrine. À ce jour, 28 enfants sont nés après greffe orthotopique de tissu ovarien (8). Bien qu'encore expérimentale et non totalement validée par des essais cliniques, **la cryopréservation de tissu ovarien représente la seule option de préservation de la fertilité**

pour les patientes pré-pubères. Elle est également, avec la maturation in vitro des follicules antraux à laquelle elle peut d'ailleurs être associée (7), **la seule technique réalisable en urgence**.

La transplantation des fragments de tissu ovarien étant pratiquée sans anastomose vasculaire, la perfusion du tissu greffé dépend de sa néovascularisation. La déplétion folliculaire au cours de cette période d'ischémie confère aux patientes transplantées, dont l'ovaire contro-latéral resté in situ n'est plus fonctionnel, un statut de mauvaises répondeuses à la stimulation ovarienne.

- Le risque potentiel relatif à cette technique après transplantation est représenté par la réintroduction de cellules tumorales restées quiescentes dans les fragments conservés, en particulier en cas de maladies hématologiques telles que les leucémies aiguës ou les lymphomes non Hodgkiniens.

• **Dans le but de minimiser le risque de cryopréserver du tissu ovarien porteur de métastases, une évaluation histologique systématique de l'ovaire prélevé s'impose**. Actuellement, la greffe de tissu ovarien est contre-indiquée chez les patientes ayant eu une ovariectomie avec cryopréservation de fragments de corticale ovarienne dans un contexte de leucémie (8).

Du fait du très faible taux de survie des follicules après transplantation ovarienne, cette technique ne paraît pas réalisable chez des patientes de plus de 40 ans.

UNE PROCÉDURE ENCORE EXPÉRIMENTALE

Finalement, la cryopréservation ovarienne demeure une procédure expérimentale, dont la valeur

reste à déterminer. Cependant, le fait que de nombreuses patientes, particulièrement celles pré-pubères ou n'ayant pas suffisamment de temps pour bénéficier d'un recueil ovocytaire, n'aient pas d'autre alternative pour la préservation de leurs ovocytes, allié à la très faible morbidité relative au prélèvement ovarien, rendent compte de la nécessité de poursuivre les recherches autour de cette technique.

CONCLUSION

Depuis quelques années, les avancées thérapeutiques dans le domaine oncologique permettent à des femmes jeunes atteintes de cancer de penser à leur ferti-

lité future. Par ailleurs, il est bien démontré que les femmes surmontent mieux d'un point de vue psychologique le traitement du cancer lorsqu'elles savent qu'elles auront dans le futur, une possibilité d'assouvir leur désir de maternité.

• **La suppression ovarienne** en cours de chimiothérapie n'a pas fait preuve de son efficacité.

• **La vitrification embryonnaire et/ou ovocytaire** après stimulation ovarienne constitue désormais la technique médicale de référence en matière d'oncofertilité.

• **La MIV** semble par ailleurs être une alternative intéressante, permettant une cryopréservation embryonnaire et/ou ovocytaire sans stimulation ovarienne, en

urgence, et en cas de cancer hormono-dépendant.

• **La cryopréservation de tissu ovarien**, seule technique utilisable chez l'enfant, constitue une autre piste en oncofertilité.

Cependant, l'absence de garantie formelle d'obtention d'une grossesse avec ces techniques rend compte de l'importance d'informer les patientes sur le don d'ovocytes et l'adoption. ■

Mots-clés :

Fertilité, Préservation,
Chimiothérapie, Traitements
gonadotoxiques

BIBLIOGRAPHIE

1. Falcone T. Preservation of fertility in the cancer patient. *MedGenMed* 2005 ; 7 : 65.
2. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5307-14.
3. Feeney DD, Moore DH, Look KY et al. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 3-7.
4. Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist for preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 3310.
5. Vanderzwalmen P, Zech N, Greindl AJ et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 ; 34 : 760-9.
6. Dolmans MM, Demyelle D, Martinez-Madrid B et al. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 897-901.
7. Grynberg M, Hesters L, Bénard J et al. In vitro maturation of ovocytes: an option for fertility preservation in women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011 ; 40 : 103-8.
8. Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevade S et al. Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 1260-8.

ACTUALITÉS

Colloque

“Sport et cancer” le 6 février 2013

La Fédération nationale CAMI sport et cancer organise un atelier-colloque « Sport et cancer » le mercredi 6 février 2013, au Palais des congrès de Paris (salle 5 - Hall A Havane niveau 3), de 9h à 16h, dans le cadre des 8^e Forums francophones de cancérologie (ICACT 2013).

Face au développement de l'activité physique comme moyen complémentaire de lutter contre le cancer, cette journée d'échanges a pour objectif de fournir l'ensemble des informations nécessaires pour que le patient touché par le cancer soit à même de choisir sa pratique sportive, que le médecin puisse l'orienter en ce sens, et que les conditions d'un accompagnement sportif

cohérent et sûr soient remplies.

A travers deux plénières, des interventions d'experts et des témoignages, le point sera fait sur “les preuves scientifiques entre activité physique et cancer” et un éclairage sera apporté sur les différents types d'approche de la prise en charge des patients par la pratique physique.

Ouvert à tous : patients, associations de patients, médecins et corps médical, acteurs de la lutte contre le cancer et du sport ■

Renseignements et inscriptions :

Médecins/IME : mathilde.mangin@im-events.com - 01 47 43 50 00

Tous publics : info@sportetcancer.com - 06 34 23 04 39