



**Infertilité induite par les  
traitements en hématologie :  
incidence et prise en charge.**

Pr. Catherine POIROT

UF Biologie de la Reproduction

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière



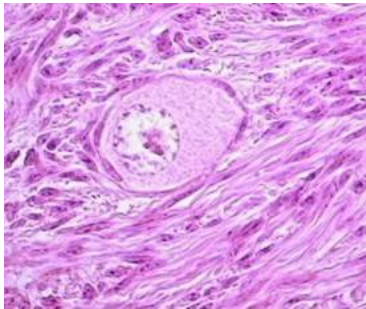
# **Fonction ovarienne : capital ovocytaire**

---

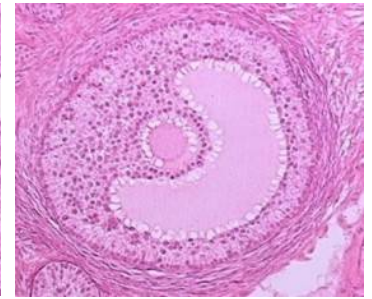
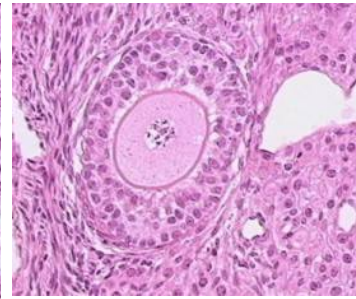
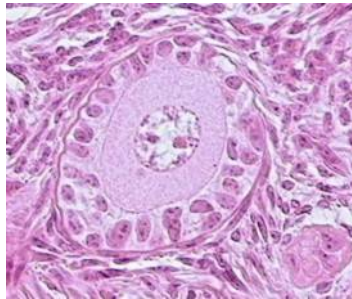
- **Stock déterminé d'ovocytes**
  - **Naissance : 1 million**
  - **Puberté : 400 000**
  - **Ménopause : 1 000**

# Différents types de follicules

---



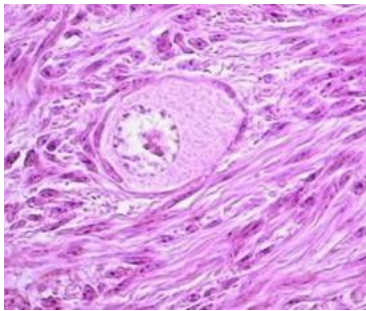
**RESERVE**



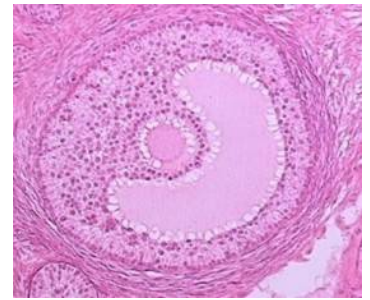
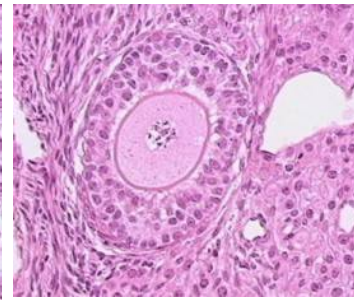
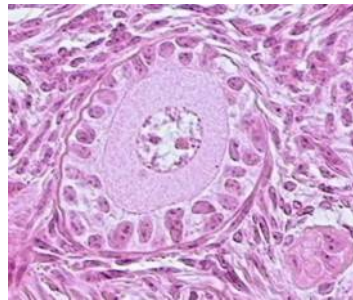
**EN CROISSANCE**

# Impact des traitements

---



RESERVE



EN CROISSANCE

**Seulement certains  
traitements**

IRREVERSIBLE

**Action sur les mitoses**

REVERSIBLE



# Traitements à risque **faible** ou sans risque

---

- Méthotrexate
- 5-fluorouracile
- Vincristine
- Bléomycine
- Actinomycine D



# Traitements à risque **intermédiaire**

---

- Adriamycine
- Cisplatine



# Traitements à **haut** risque pour la fonction ovarienne

---

- Cyclophosphamide
- Chlorambucil
- Melphalan
- Busulfan
- Moutardes azotées
- Procarbazine
  
- Radiothérapie corporelle totale



# A moduler en fonction de :

---

- **L'age**
- De la durée
- Mode d'administration
- **Dose totale**

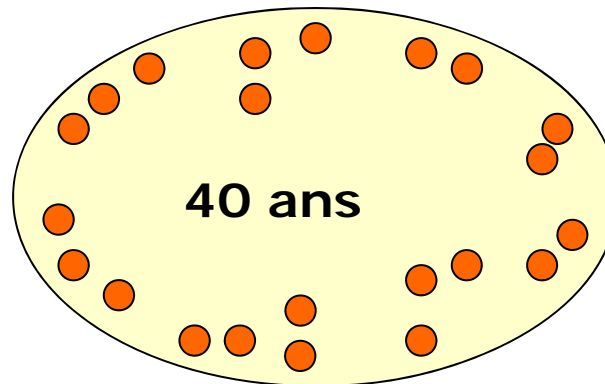
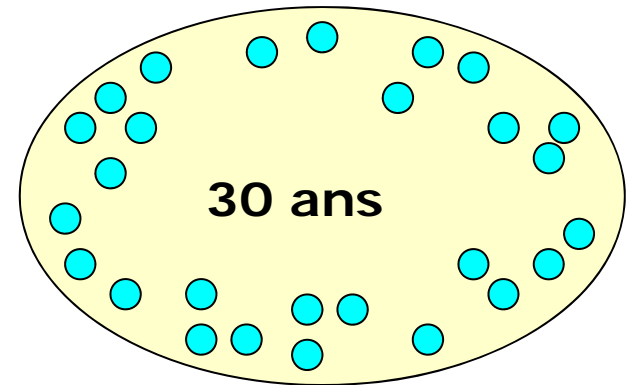
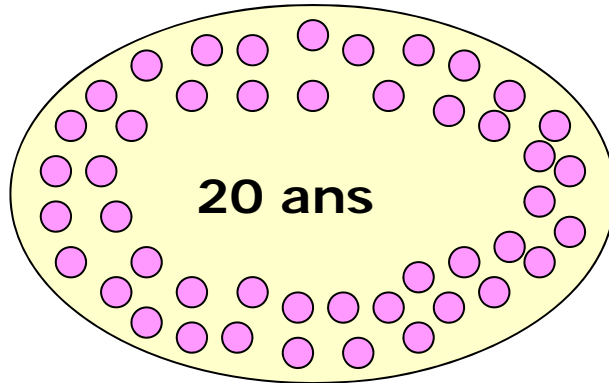


# **Exemple du cyclophosphamide**

---

# Age

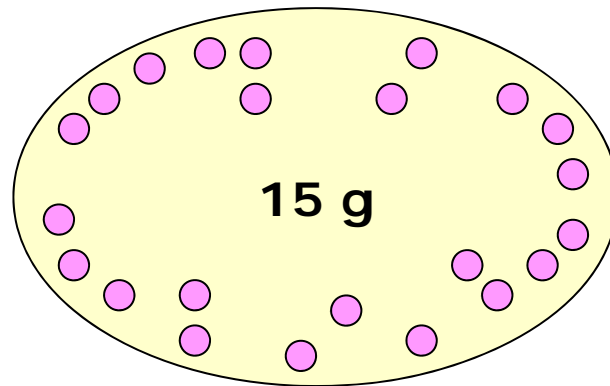
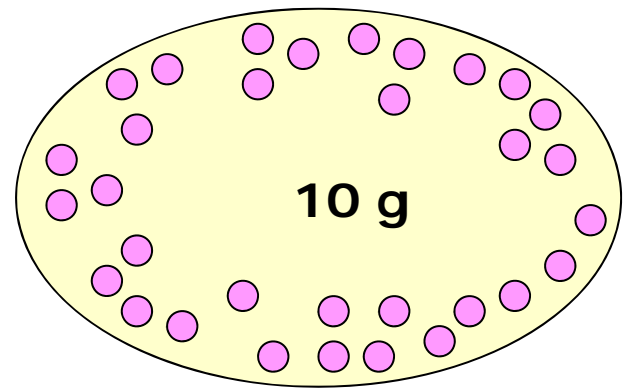
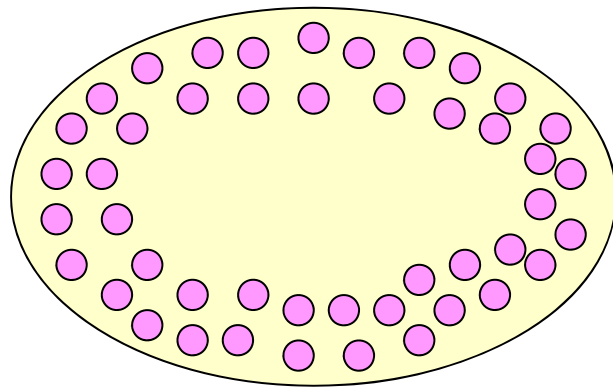
---



● ● ● Follicules de réserve

# Dose

---

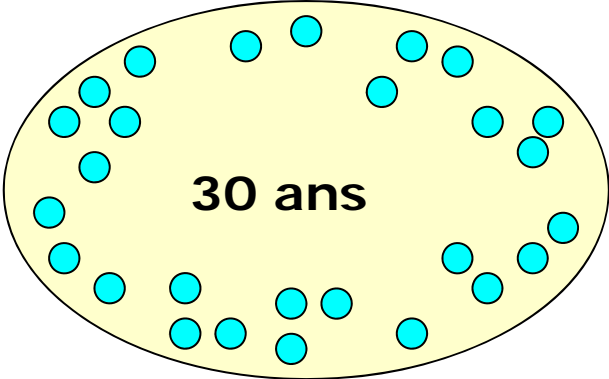
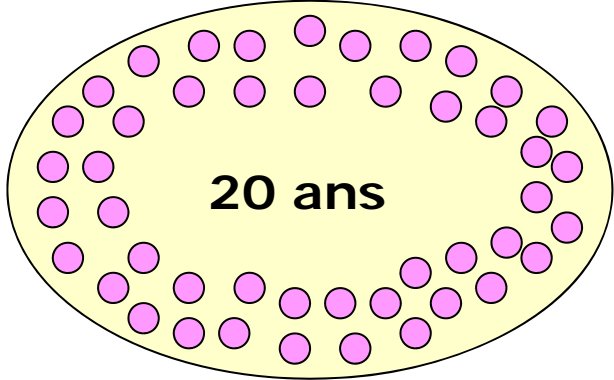




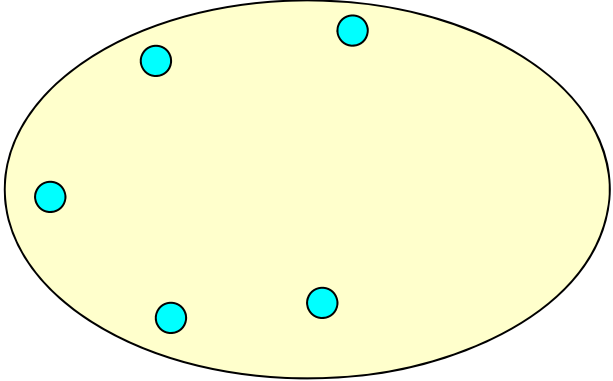
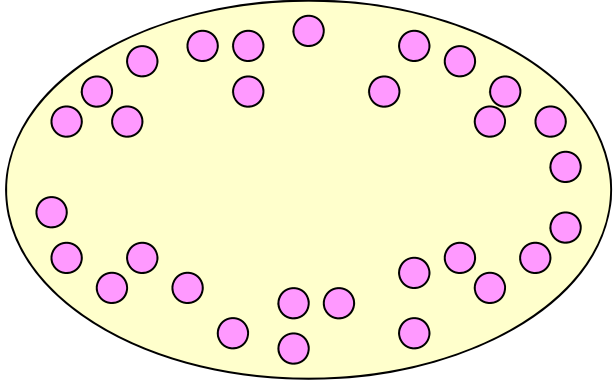
# **Dose et age**

---

# Age différent



# Même dose





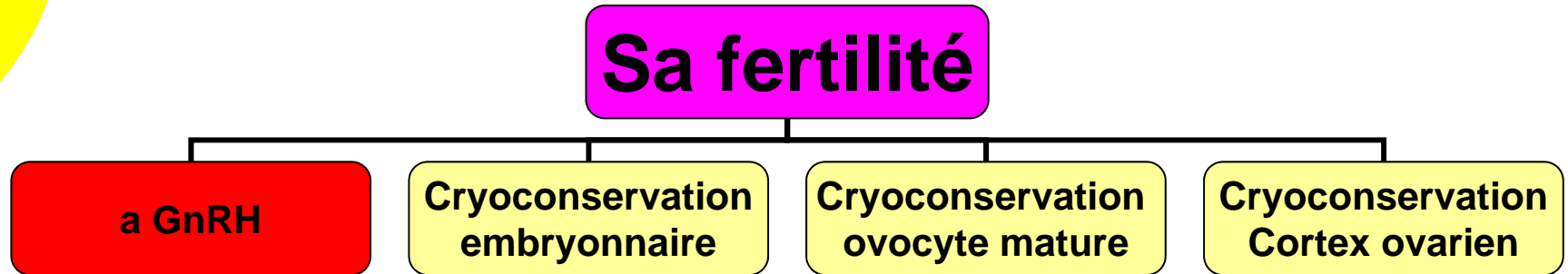
# Quelques repaires

---

- 20,4g                      Femme de 20 ans
- 9,3g                        Femme de 30 ans
- 5,2g                        Femme de 40 ans

# Méthodes de préservation de fertilité

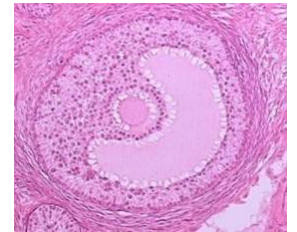
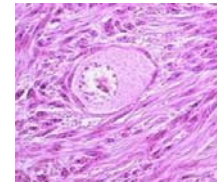
---



# Agonistes du GnRH

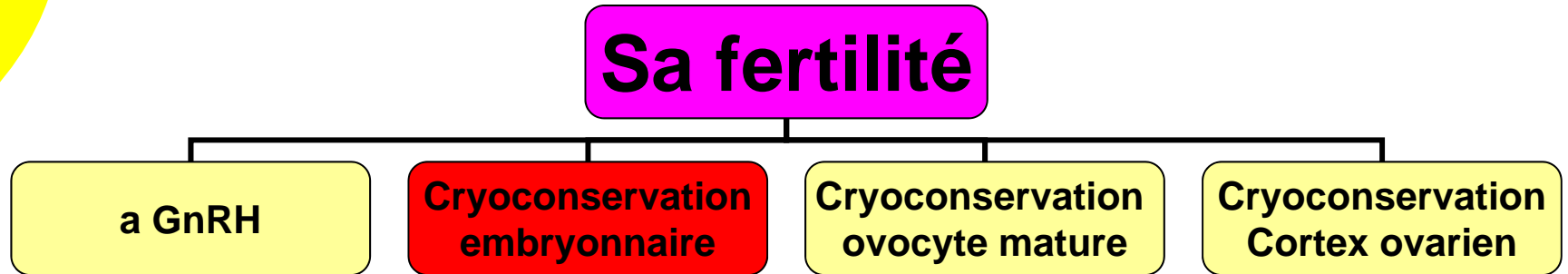
---

- Mécanisme : Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Action : inhibition de l'entrée en croissance des follicules
- Avantages
  - Peu invasive
  - Réversible
  - Assez bien toléré
  - Facilement accessible
- Très controversés



# Méthodes de préservation de fertilité

---



# Cryoconservation embryonnaire

---



## ○ Avantages

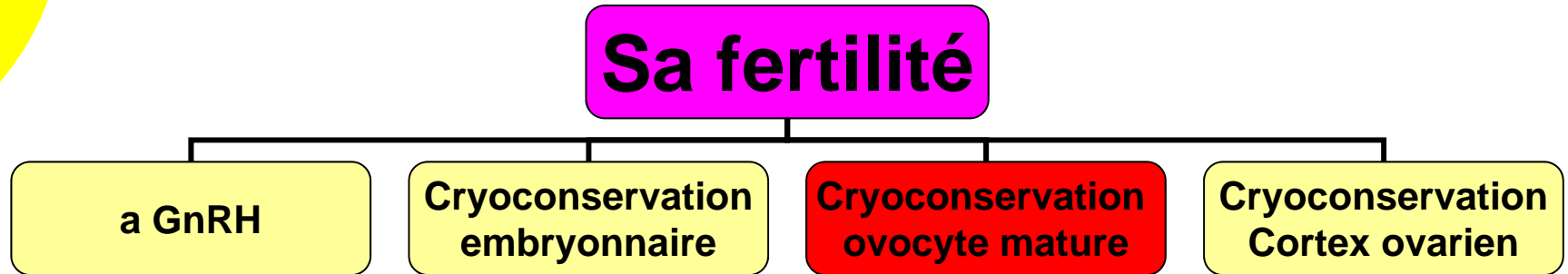
- Technique la plus efficace
- Taux de grossesses de 18% par transfert
- Faite dans tous les centres d'AMP

## ○ Inconvénients

- Mariée ou couple
- Stimulation de l'ovulation
- Délai
- Hormonosensibilité de la tumeur
- Problème éthique

# Méthodes de préservation de fertilité

---



# Congélation ovocyte mature

---



## ○ Avantages

- Gamète
- Pas de problème éthique
- « Cellule prête à l'emploi »

## ○ Inconvénients

- Rare
- Postpubère
- Stimulation de l'ovulation
- Congélabilité



# Congélation ovocyte mature : congélation lente

---

Première grossesse 1986

**DEPUIS 1997**

○ Taux de survie ovocytaire : 30 à 82%

Technique de fécondation : **ICSI**

○ Taux de fécondation : 50 à 89%

○ 3,3% de grossesses par ovocyte congelé



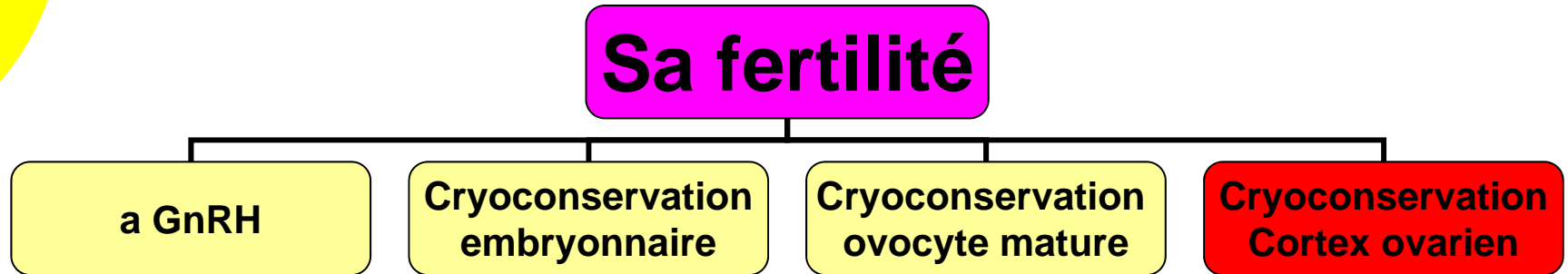
# Résultats

---

- **Vitrification ovocytaire**
  - 6,8% de grossesses par ovocyte vitrifié

# Méthodes de préservation de fertilité

---





# RATIONNEL

---

- Ovocyte mature : RARE  
Faible congélabilité,  
Stimulation de l'ovulation impossible
- **Ovocytes immatures**  
**Congélabilité**

## CORTEX OVARIEN



# Indications

---

- Absolues

- Alkylants à forte dose
- Radiothérapie corporelle totale
- Ovariectomies

- Autres

- «Prise en charge médicale susceptible d'altérer sa fertilité ou **lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée** »

# Cryoconservation de cortex ovarien

---

## ○ Avantages

- Nombreux ovocytes immatures
- Congélabilité
- Pas de stimulation de l'ovulation
- Age

## ○ Inconvénients

- Technique nouvelle
- Prélèvement lors d'une intervention chirurgicale
- Cellule non prête à l'emploi :  
*Utilisations?*
- Peu de résultats en terme de grossesses



# Particularités de la prise en charge

---

- Semi urgence
- **Multidisciplinarité + + +**
- Cadre réglementaire
  - Plus dans le cadre d'un protocole de recherche clinique
  - **Activité soumise à autorisation et à agrément**
- **Consentement**
- Programmation



# Différentes étapes

---

- PRELEVEMENT
- TRANSPORT PRELEVEMENT
- PREPARATION DU CORTEX OVARIEN
- CONGELATION ET STOCKAGE

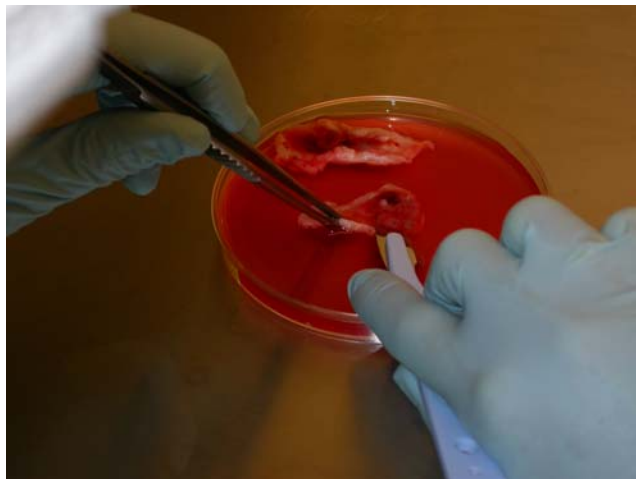
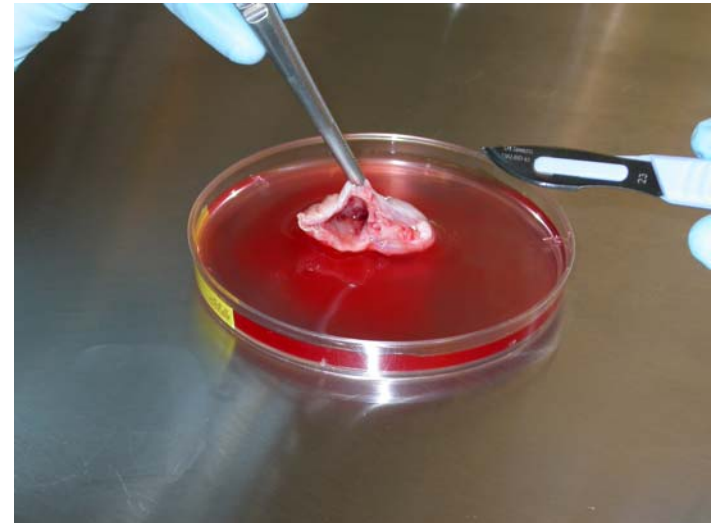
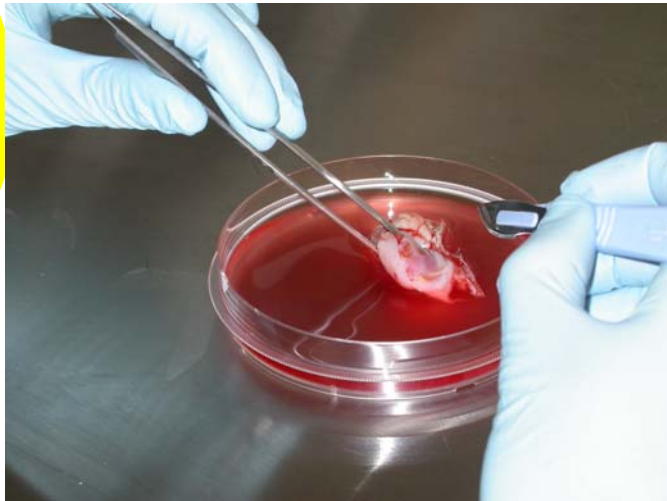






# PREPARATION DE L'OVAIRE au laboratoire

---

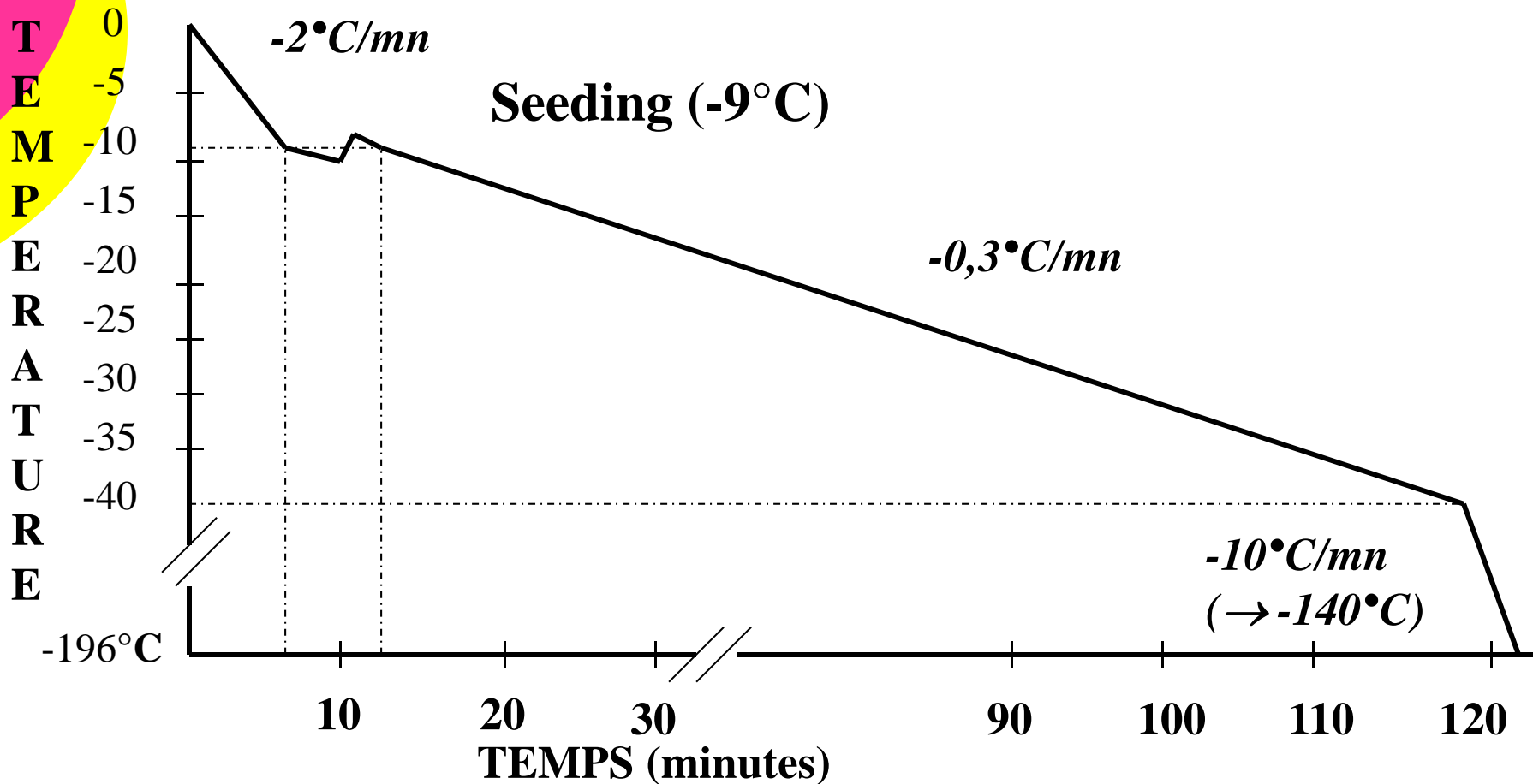


# Congélation proprement dite

---

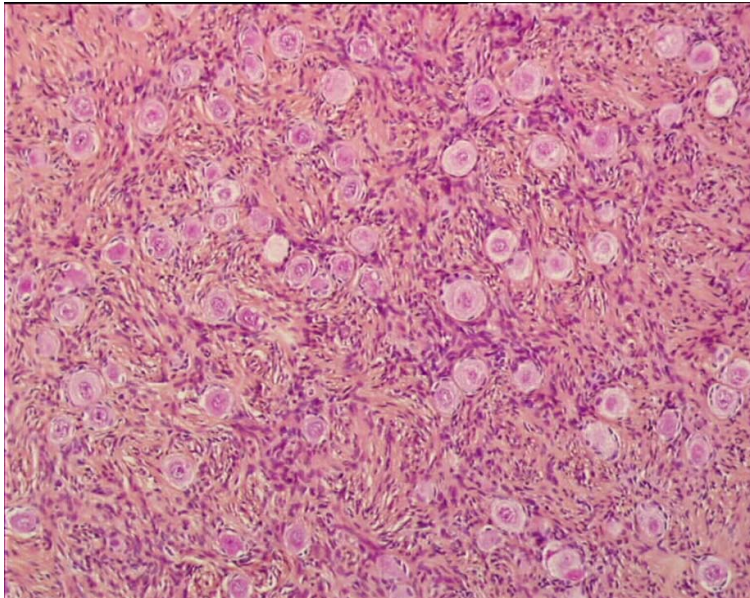


# Descente en température : LENTE



# ANATOMOPATHOLOGIQUE

---



- Médullaire
- Cortex
- Buts
  - Compte des follicules
  - Localisation secondaire de la pathologie

# **DIFFICULTE**

---

## **UTILISATION DU TISSU OVARIEN**

- \* Autogreffe de cortex ovarien**
- \* Culture de follicules ovariens**



# **Autogreffe de cortex ovarien**

---

Auteurs (année)	Age patiente au moment du prélèvement d'ovaire	Pathologie au moment de la cryoconservation d'ovaire	Localisation de la greffe	Résultats
Oktay K (2000)	29 ans	Ménométrorragie	Fossette ovarienne	Développement folliculaire et sécrétion d'oestradiol après stimulation de l'ovulation
Radford J (2001)	36 ans	Maladie de Hodgkin	Reste d'ovaire	Restauration fonction ovarienne
Callejo J (2001)	47 ans	Périménopause	Paroi abdominale (PA)	Restauration fonction endocrine de l'ovaire
Oktay K (2004)	30 ans	Cancer du sein	Sous la peau de la PA	Obtention d'un embryon
Tryde Schmidt KL (2004)	32 ans	Maladie de Hodgkin	Reste d'ovaire	Restauration de la fonction ovarienne Obtention d'un ovocyte en Métaphase II
Donnez J (2004)	25 ans	Maladie de Hodgkin, Stade IV	Reste d'ovaire	<b>Premier enfant né</b>
Kim S (2004)	37 ans	Cancer du col de l'utérus, stade Ib	Gaines musculaires (pectoral, droit)	Restauration fonction ovarienne
Meirow D (2005)	28 ans	Lymphome non hodgkinien	Reste d'ovaire	Un enfant
Schmidt KL (2005)	28 ans 25 ans 32 ans	Maladie de Hodgkin Maladie de Hodgkin Lymphome non hodgkinien	Ovaire et PA Ovaire et PA Ovaire	Restauration fonction ovarienne Un embryon Un embryon
Wolner-Hanssen P (2005)	30 ans	Aplasia médullaire	Avant bras	Développement folliculaire après stimulation
Donnez J (2006)	21 ans	Drépanocytose SS	Ovaire et péritoine proche de l'ovaire	Restauration de la fonction ovarienne
Demeestere I (2006)	24 ans	Maladie de Hodgkin	Péritoine et PA	Fausse couche spontanée (9SA)
Rosendhal M (2006)	28 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire, péritoine, PA	Grossesse biochimique après transfert embryons venant de la localisation hétérotopique
Demeestere I* (2007)	24 ans	Maladie de Hodgkin	Ovaire et PA	Grossesse spontanée : petite fille
Donnez J** (2008)	22 ans 28 ans 22 ans	Maladie de Hodgkin Lymphome non hodgkinien Maladie de Wegener	Ovaire Ovaire Ovaire	Restauration des cycles et obtention ovocytes Restauration des cycles Restauration des cycles
Andersen CY (2008)	26 ans 27 ans 36 ans 25 ans (a)	Maladie de Hodgkin Sarcome d'Ewing Cancer du sein Maladie de Hodgkin	Ovaire Ovaire Ovaire Ovaire et PA	Un enfant Un enfant Restauration activité du tissu ovarien
Silber SJ (2008)		Insuffisance ovarienne	ovaire	Un enfant

# Autogreffe de cortex ovarien

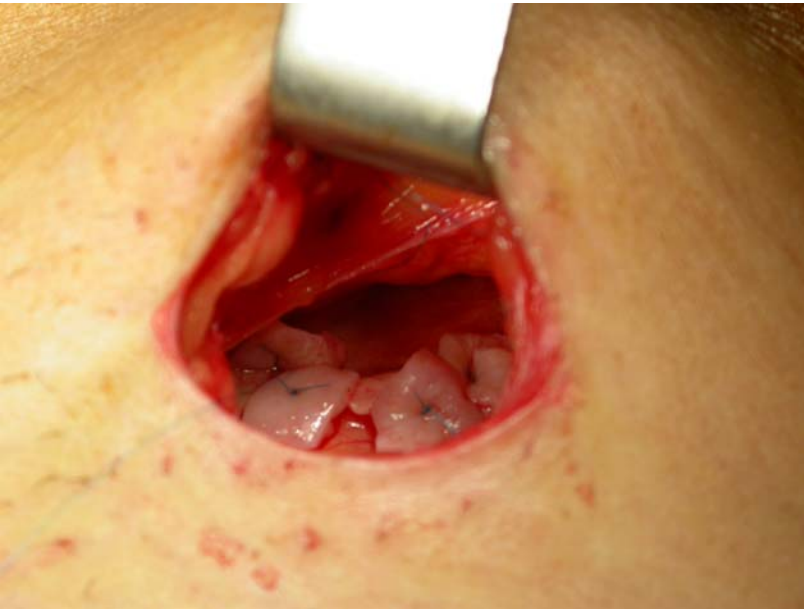
---

- De 2000 à 2008
  - 22 patientes
  
- 8 grossesses
  - 1 naissance en 2004 (Donnez)
  - 1 naissance en 2005 (Meirow)
  - 1 FCS 2006 (Demeestere)
  - 1 grossesse biochimique en 2006 (Rosendhal)
  - 1 naissance en 2007 (Demeestere)
  - 3 naissances en 2008 (Andersen, Silber)

# Autogreffe de tissu ovarien

---

## Questions posées



**Localisation**

**Vascularisation**

**Durée de vie du greffon**

**Nombre de greffons.....**



# Autogreffe de tissu ovarien

---

## ○ Avantages

- Grossesses naturelles
- Fonction endocrine

## ○ Inconvénients

- FIV
- Réintroduction de la pathologie

# Pathologies à risque de localisation ovarienne

---

## ○ Risque faible

- Tumeur de Wilm
- Sarcome d'Ewing
- Cancer du sein (I-III)
- LNH
- Hodgkin.....

## ○ Risque modéré

- Adénocarcinome du col
- K du colon
- K du sein (IV)



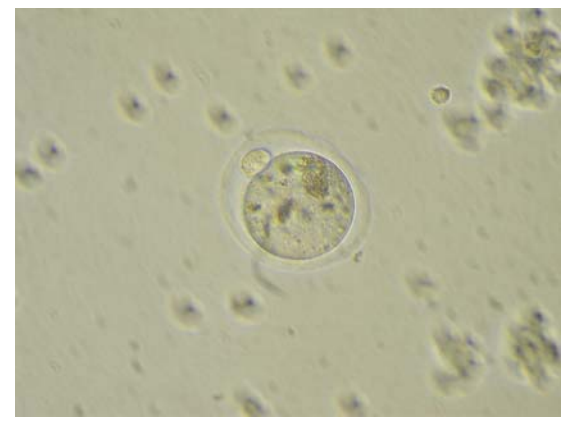
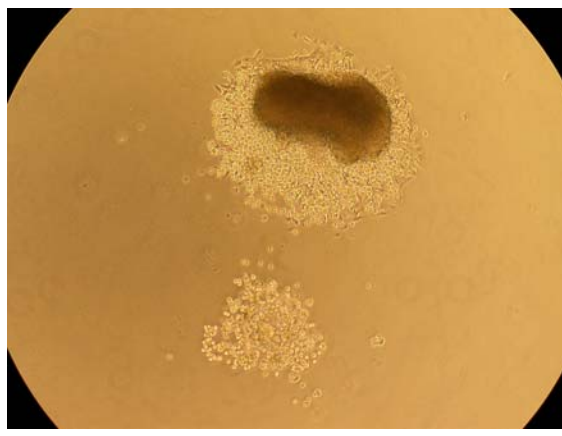
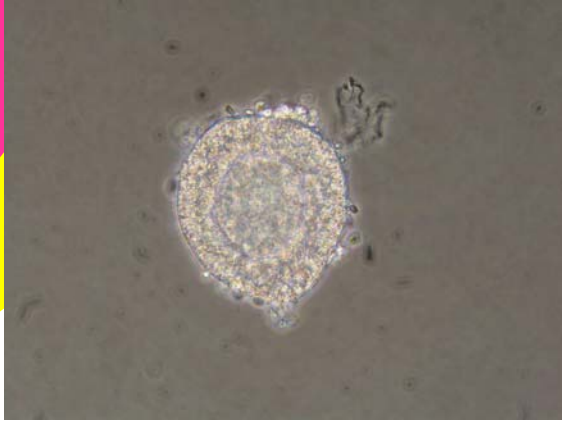
# Risque élevé

---

- Leucémies
- Neuroblastome
- Lymphome de Burkitt

# Croissance folliculaire in vitro

---





# Croissance folliculaire *in vitro*

---

## Principaux résultats acquis

- *Obtention de jeunes*

Souris ( Spears, 1994; Eppig, 1996;  
Cortvrindt, 1996...)



# Culture folliculaire *in vitro*

---

## ○ **Avantages**

- Pas de risque de réintroduire la pathologie

## ○ **Inconvénients**

- Folliculogenèse longue
- Gros follicule
- Conditions de culture?



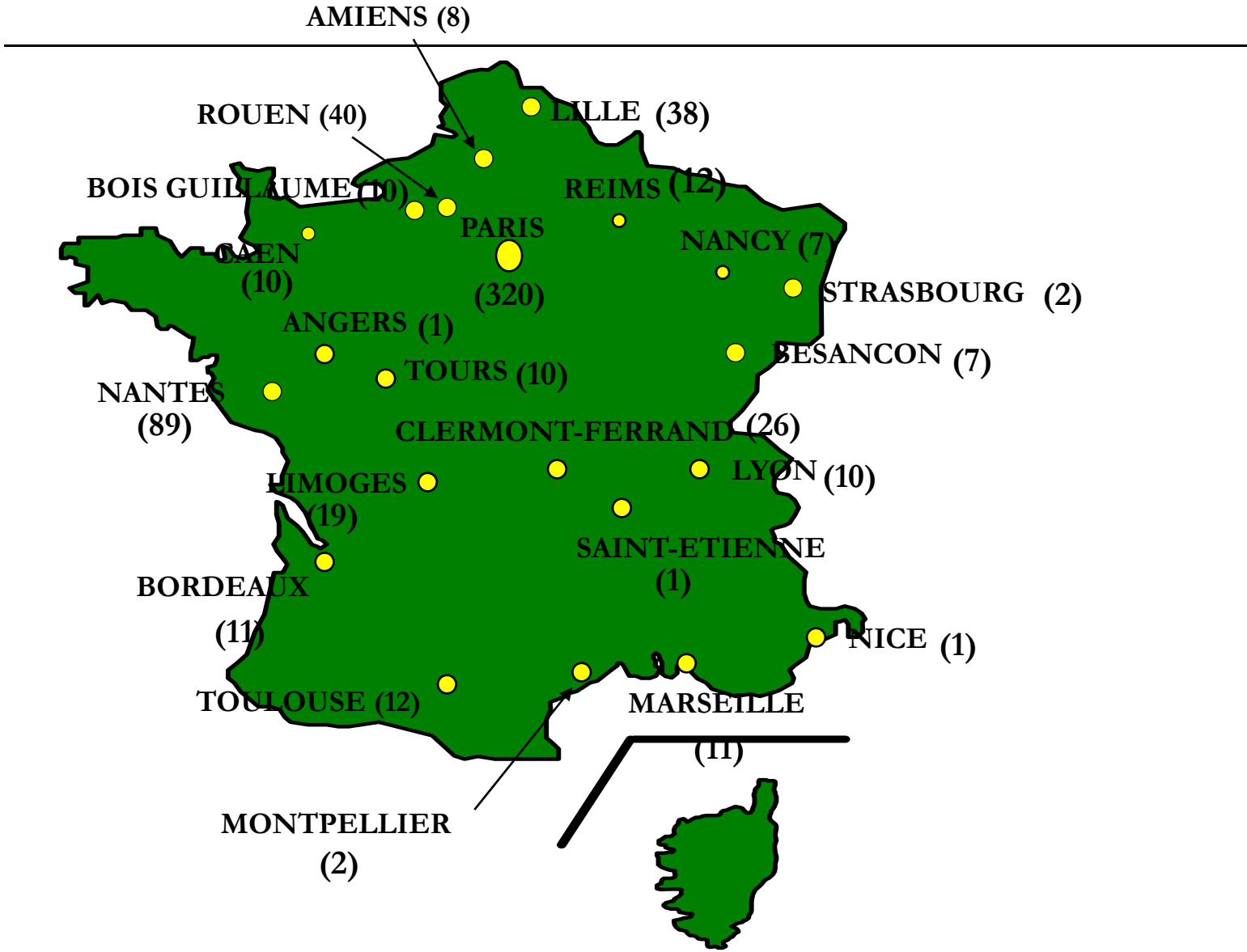
---

# FICHER NATIONAL DU GRECOT

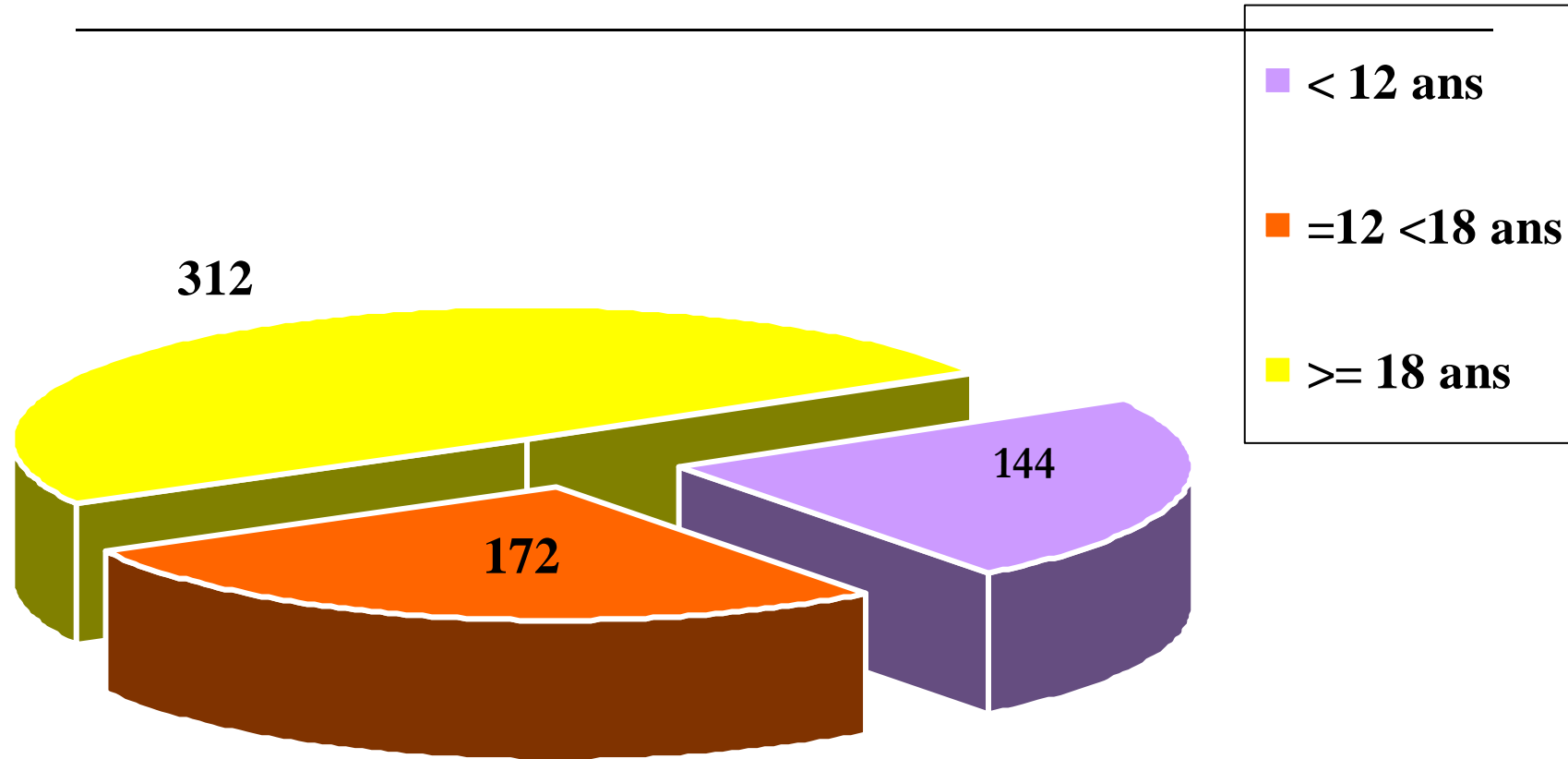
(GROUPE DE RECHERCHE ET D'ETUDE DE LA  
CRYOCONSERVATION OVARIENNE ET  
TESTICULAIRE)

PECH J.C; POIROT C; PIVER P;  
RAYNAUD K.

# LIEUX DES PRELEVEMENTS



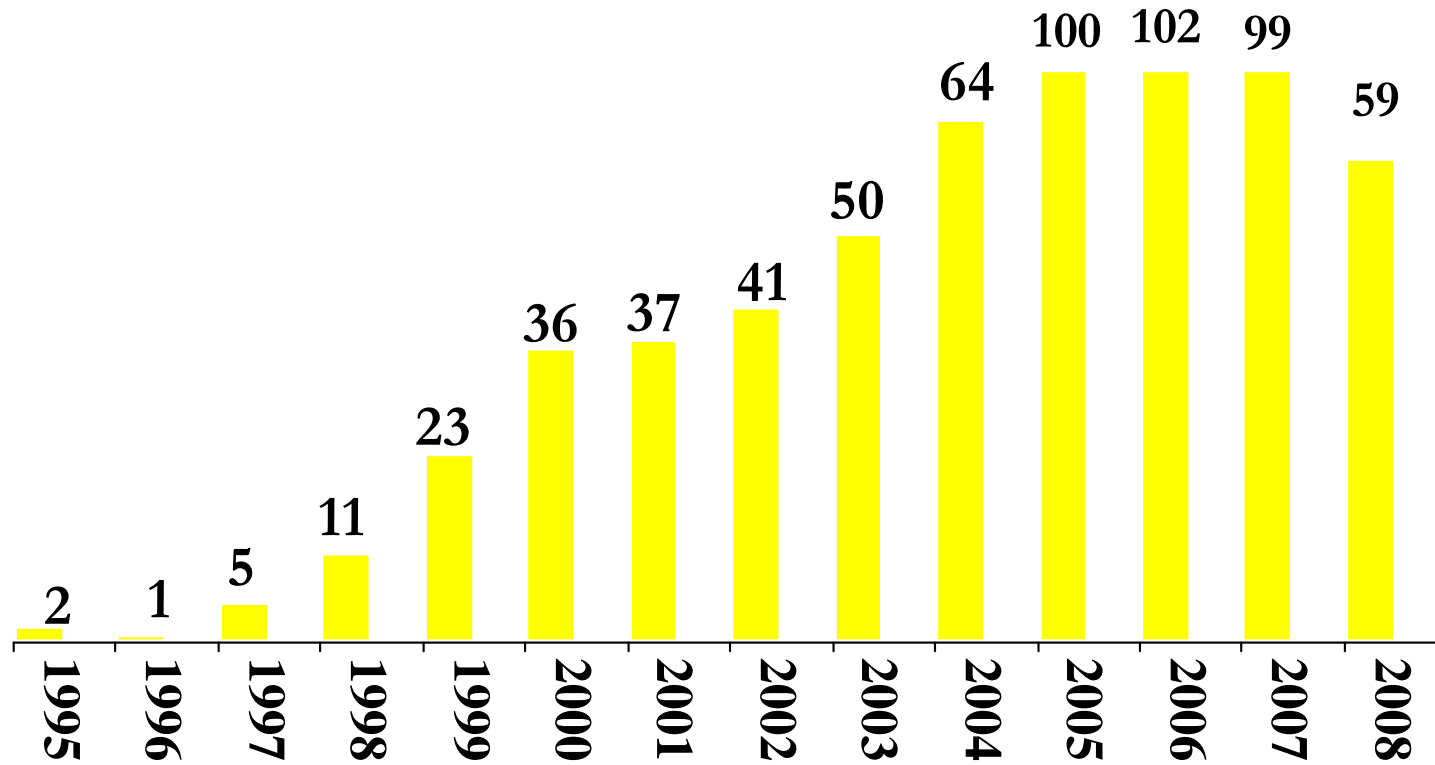
## DISTRIBUTION PAR GROUPE D'AGE



$M = 17,6 \text{ ans} \pm 9$

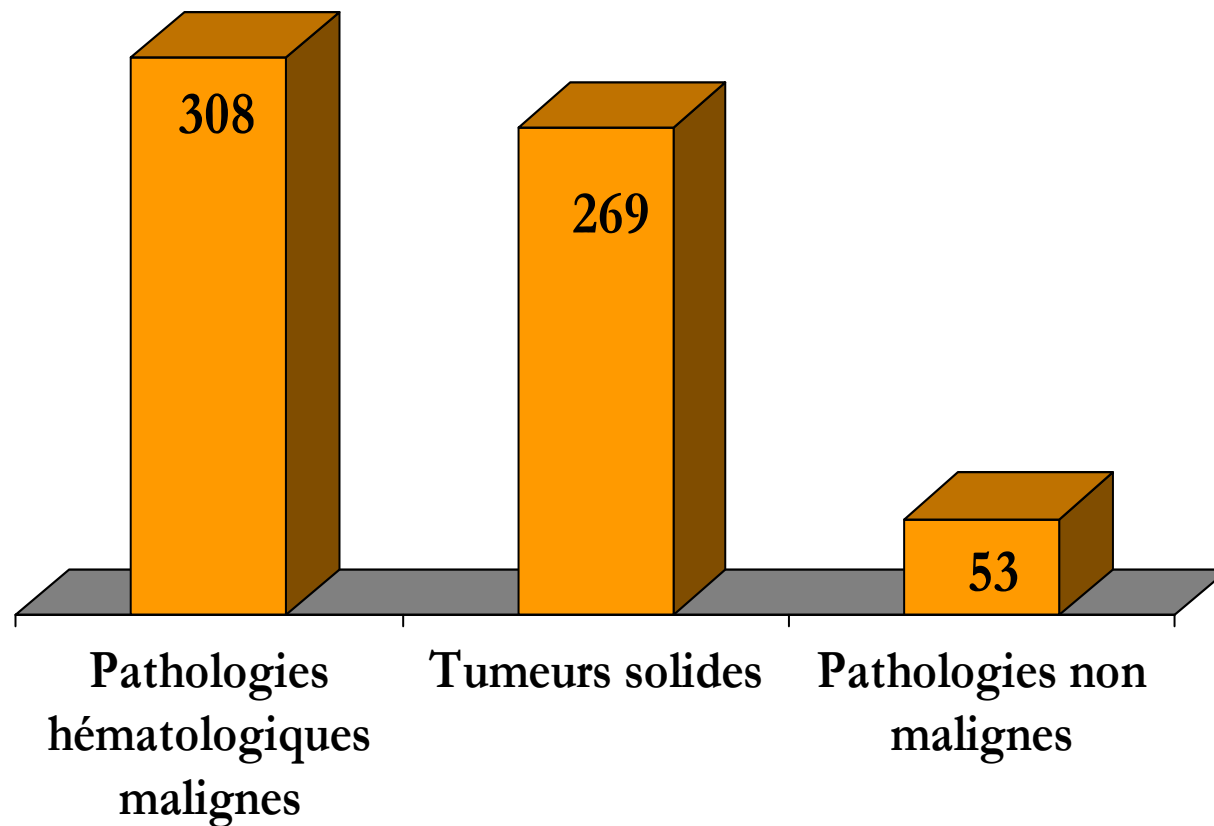
# EVOLUTION DU NOMBRE DE PRELEVEMENTS

N = 632



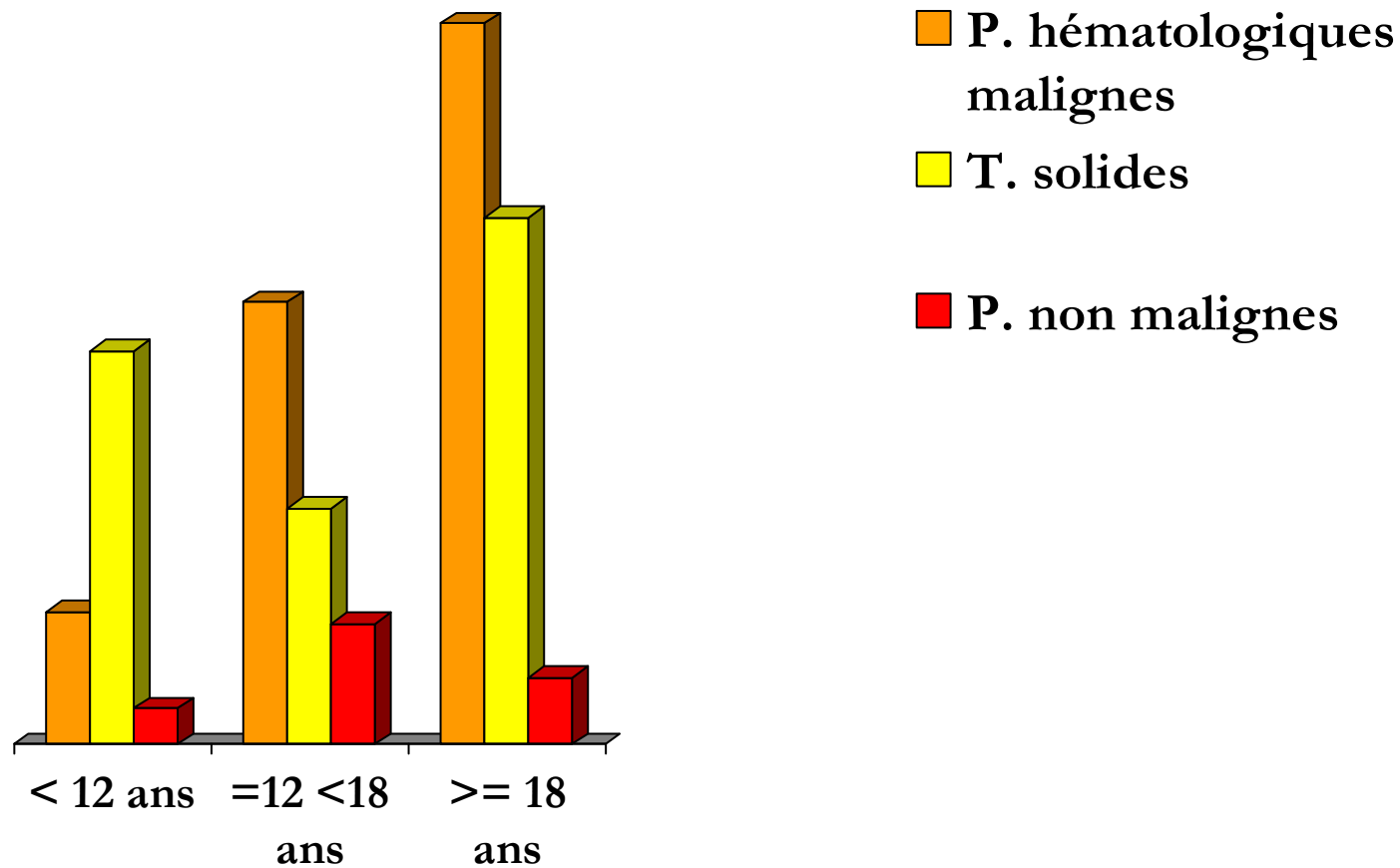
## DISTRIBUTION PAR GROUPE DE PATHOLOGIE

---



## REPARTITION DES INDICATIONS PAR TRANCHE D'AGE

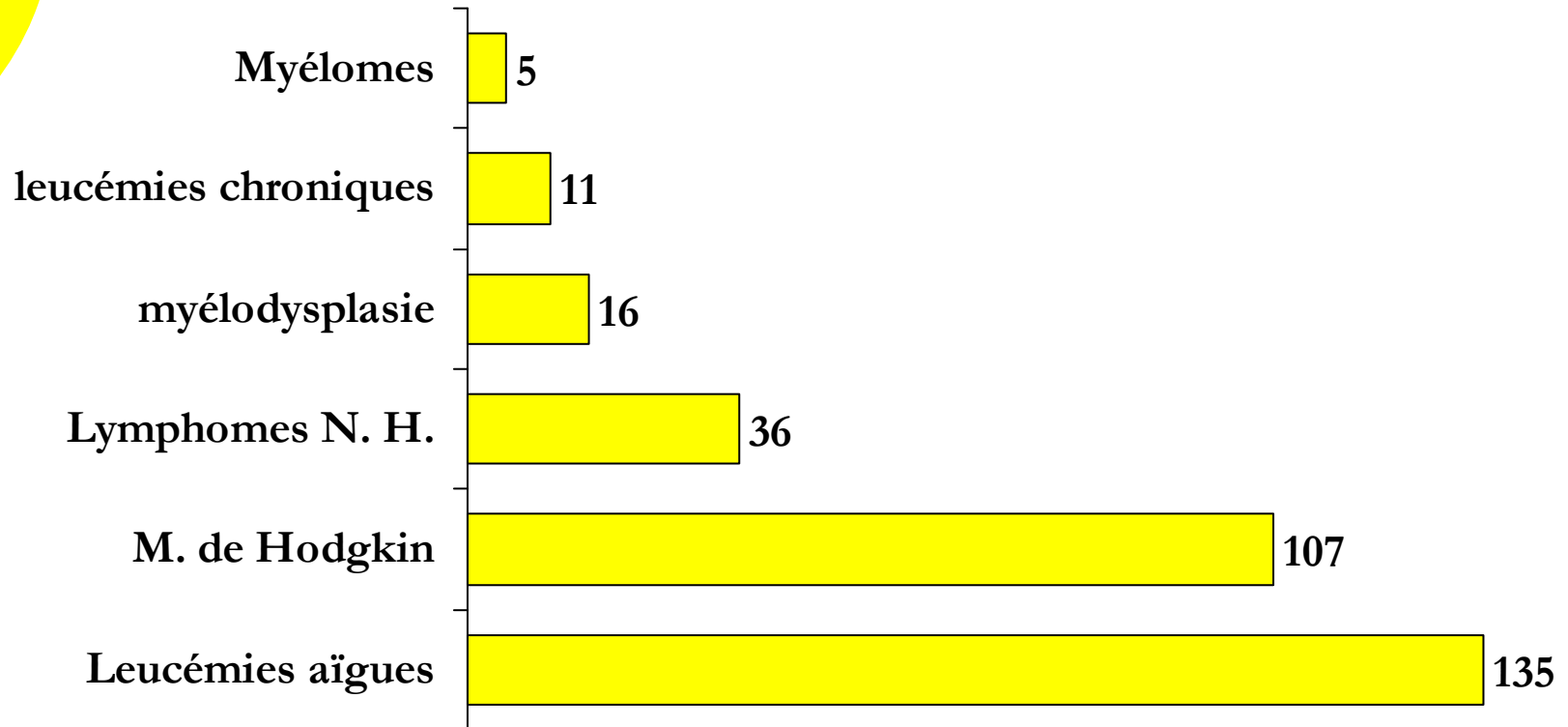
---



# DISTRIBUTION DES PATHOLOGIES HEMATOLOGIQUES MALIGNES

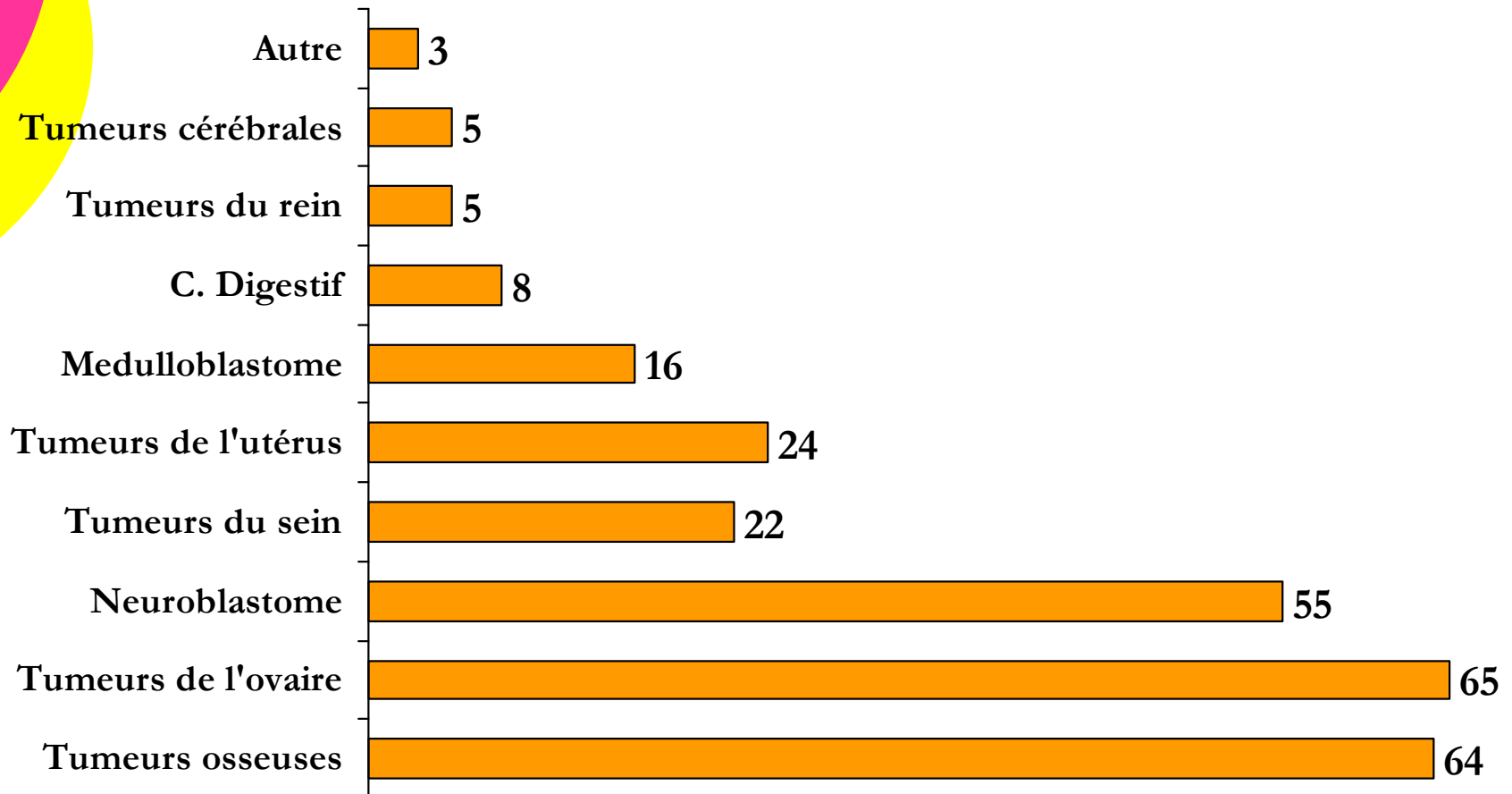
---

N = 308



## DISTRIBUTION DES TUMEURS SOLIDES

N = 269

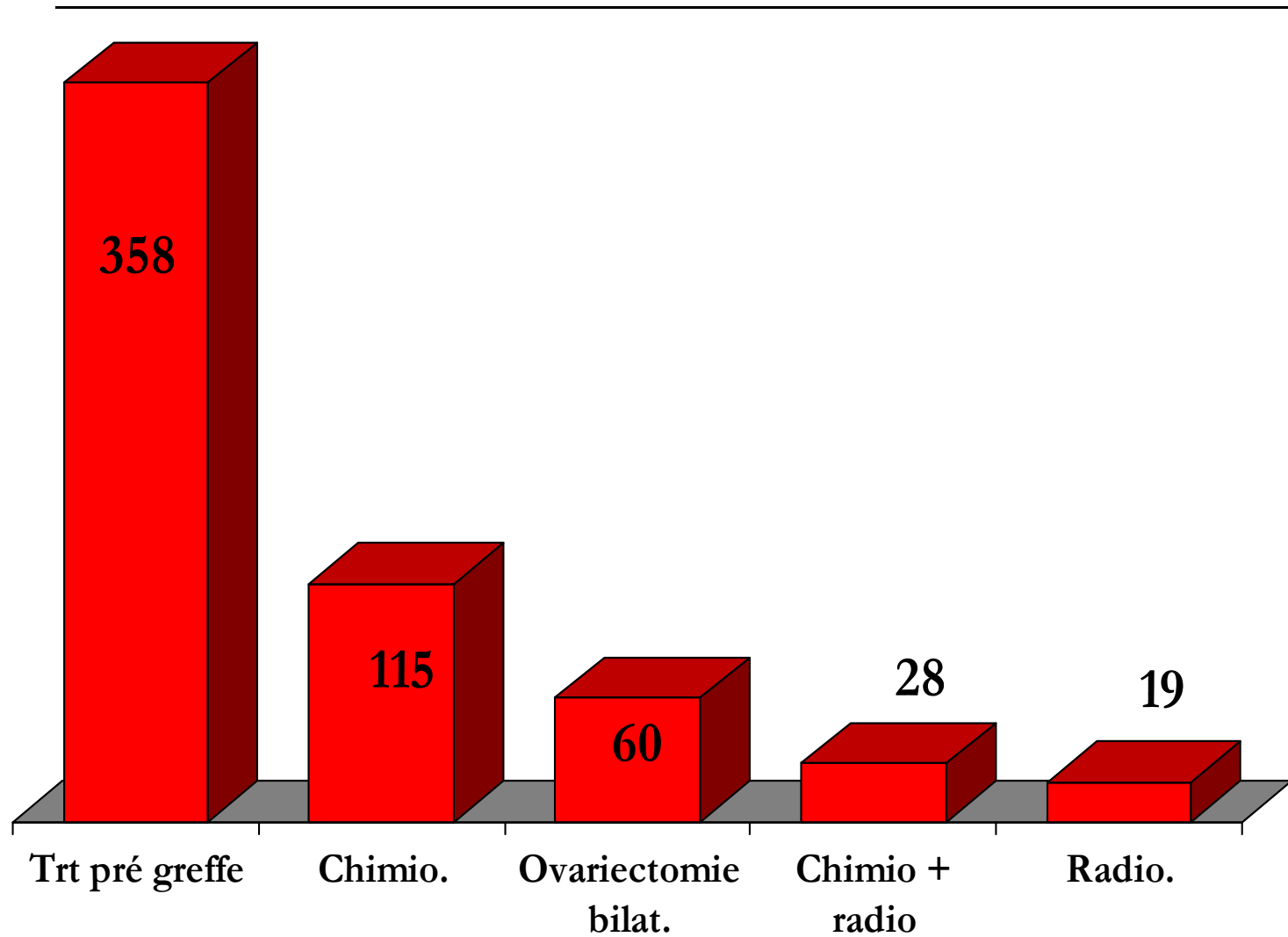


# DISTRIBUTION DES PATHOLOGIES NON MALIGNES

---

- **Drépanocytoses homozygotes SS (19)**
- **Maladies de système :**
  - LEAD (6)
  - PAN (2)
  - Maladie de Wegener (3)
  - Syndrome de Goodpasture
- **Thalassémies majeures (6)**
- **Autres**
  - Galactosémie congénitale hétérozygote
  - Maladie de Shwachman
  - Ovotestis
  - Kystes ovariens organiques (3)
  - Déficit immunitaire sévère (3)
  - Néphropathie avec hyalinose segmentaire et focale
  - Maladie de Chediak-Higashi (2)
  - Syndrome de Turner (2)
  - Mutation BRCA1
  - Délétion gène FOXL2

## DISTRIBUTION DES TRAITEMENTS CASTRATEURS



# Conclusions (1)

---

- Important de préserver la fertilité des patientes
- Pas de stratégie définie
- Bien cerner la profondeur de l'insuffisance ovarienne éventuelle pour **PROPOSER UNE TECHNIQUE ADAPTEE AU RISQUE**
- **Ne pas être plus délétère avec les techniques de préservation de fertilité qu'avec le traitement**

# Conclusions (2)

## Cryoconservation de cortex ovarien

---

- Techniques nouvelles
- Travail sur les utilisations et sur les indications
- Résultats en greffe encourageants
- Nombreuses questions