



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Préservation de la fertilité féminine : Etat des lieux au CHU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2021 à 16h
au Pôle Formation
par Noémie BAYART

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Christine DECANter

Madame le Docteur Brigitte LEROY-MARTIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Liste des abréviations

AJA : adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24ans inclus

AMH : hormone anti müllérienne

CFA : compte des follicules antraux

IMC : indice de masse corporelle

IOP : insuffisance ovarienne prématurée

LAL : leucémie aigüe lymphoïde

LAM : leucémie aigüe myéloïde

LMC : leucémie myéloïde chronique

MAI : maladie auto-immune

MI : métaphase I

MII : métaphase II

MIV : maturation in vitro

PF : préservation de la fertilité

POV : ponction ovocytaire

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SNC : système nerveux central

TEF : transfert d'embryon frais

TEC : transfert d'embryon congelé

Préservation de la fertilité féminine : Etat des lieux au CHU de Lille.

Table des matières

I. INTRODUCTION	5
II. MATERIEL ET METHODES	9
A. Source de données et population étudiée	9
B. Parcours, information des patientes et évaluation de la réserve ovarienne initiale dans le cadre du cancer	9
C. Parcours, information des patientes et évaluation de la réserve ovarienne initiale en dehors du cancer	11
D. Etude de la réserve ovarienne.....	12
1. Méthode de dosage de l'AMH.....	12
2. Méthode de calcul du CFA.....	12
E. Protocole de congélation de cortex ovarien	12
F. Protocole de stimulation ovarienne.....	13
G. Protocole de vitrification ovocytaire.....	15
H. Protocole de dévitrification ovocytaire.....	15
I. Protocole de réutilisation de cortex ovarien congelé	15
J. Observatoire de la fertilité : description	16
K. Analyse statistique	17
L. Comité Ethique.....	17
III. RESULTATS	18
A. Généralités	18
1. Activité de consultation de préservation de la fertilité au CHU Lille	18
2. Résultats généraux	19
3. Evolution des techniques de préservation de la fertilité	22
B. Vitrification ovocytaire : résultats.....	23
1. Indications	23
2. Evolution des indications.....	27
3. Evolution des résultats de ponction avec les changements de technique	28
4. Résultats en fonction des indications.....	30
5. Protocole random-start.....	32

6.	Protocole de double stimulation.....	33
7.	Réutilisation des ovocytes vitrifiés et des embryons congelés	35
8.	Complications.....	36
C.	Congélation de cortex ovarien : résultats	37
1.	Indications	37
2.	Réutilisation de cortex ovarien congelé.....	42
IV.	DISCUSSION.....	44
V.	BIBLIOGRAPHIE.....	52

I. INTRODUCTION

Chaque année en France, le cancer touche environ 400 000 personnes dont près de 46 % de femmes et environ 2 000 adolescents et jeunes adultes (AJA) âgés de 15 à 24 ans (1–5). Selon l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence de Biomédecine (ABM), 17 200 personnes atteintes sont en âge de procréer.

Malgré une augmentation de l'incidence des cancers, la mortalité diminue de plus en plus avec l'amélioration des thérapeutiques. La qualité de vie après cancer est une part très importante dans leur parcours de soin. En effet, les traitements du cancer s'accompagnent de nombreuses répercussions psychologiques et physiques qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients pendant mais aussi après cancer (6–9).

Chez les femmes jeunes en âge de procréer, les traitements anti cancéreux peuvent compromettre leur fertilité ultérieure par leurs effets gonadotoxiques (10,11). La question de la fertilité est donc un axe essentiel de leur prise en charge (12).

En France, les lois de bioéthique du 06 août 2004 révisées le 07 juillet 2011 prévoient ainsi 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. » selon l'Article L2141-11 du code de santé publique (13,14).

Informé les patientes sur le risque d'infertilité secondaire aux traitements et sur les différentes techniques de préservation de la fertilité fait partie des recommandations

de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) depuis 2013 et est désormais une obligation pour le médecin (15,16).

De nombreuses études se sont intéressées à l'information reçue par les patientes concernant leur fertilité après traitement gonadotoxique et le recours possible à une préservation (17–22). Ainsi, il a été prouvé que les femmes recevant une information éclairée ont une meilleure qualité de vie après traitement. Néanmoins, certaines études mettent en évidence un défaut d'information de celles-ci (23,24).

Le plan Cancer de 2014-2019 fait de l'une de ses priorités l'accès à la préservation de la fertilité. En effet, il prévoit de systématiser l'information des patients concernés, d'assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité, de favoriser la recherche dans le domaine et de mettre en place un suivi pour les patients bénéficiant d'une procédure de restauration de la fertilité, selon l'Action 8.1 du plan cancer (25).

La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 prévoit la poursuite du développement de la recherche interdisciplinaire pour diminuer les séquelles du cancer, d'améliorer les connaissances notamment chez l'enfant et l'adolescent, d'orienter systématiquement les patients pour les informer sur leur fertilité et d'élargir l'offre de soin en fertilité pour en faciliter l'accès.

En France, les nouvelles recommandations de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et de l'INCa encadrent la préservation de la fertilité qui est prise en charge à 100% par la sécurité sociale, ce qui permet d'en faciliter l'accès (26,27).

Plus récemment, la loi du 02 août 2021 relative à la bioéthique prévoit un élargissement de la préservation de la fertilité « aux hommes et femmes en dehors de tout motif médical par autoconservation de leurs gamètes pour qu'ils puissent recourir plus tard personnellement à une PMA ».

Ces dernières années, les techniques de préservation de la fertilité féminine se sont améliorées et diversifiées. Ainsi plusieurs possibilités s'offrent aux patientes notamment en fonction de l'âge, de la réserve ovarienne et de l'urgence du traitement (28–32). Le recul sur la vitrification ovocytaire a permis de démontrer l'efficacité de cette technique et des réutilisations, ce qui en fait à ce jour, la première technique utilisée chez la femme pubère (33–36). Le prélèvement de cortex ovarien a désormais fait la preuve de son efficacité et n'est plus considéré comme technique expérimentale (27). Ce prélèvement est proposé en cas d'urgence thérapeutique, d'impossibilité à effectuer une stimulation hormonale ou chez les filles prépubères. Aujourd'hui, le recours aux agonistes de la GnRH semble discuté et ils ne peuvent être utilisés seuls pour préserver efficacement la fertilité féminine (37).

Par ailleurs, d'autres techniques comme la maturation in vitro (MIV) ou la transposition ovarienne sont en cours d'expérimentation dans certains centres. Quelques naissances après transferts d'embryons issus d'ovocytes obtenus par MIV ont été rapportées (38,39). La transposition ovarienne, indiquée en cas d'irradiation pelvienne, permet la préservation de la fonction endocrine mais peu de données existent sur la préservation de la fertilité et les chances de grossesse.

Depuis 2009, notre centre Lillois a mis en place un programme d'observatoire de la fertilité, permettant d'évaluer les paramètres de la réserve ovarienne avant, pendant et après les traitements, qu'il y ait eu ou non une préservation de la fertilité associée.

Ce suivi longitudinal a pour objectif d'améliorer l'information des patientes et des médecins sur la gonadotoxicité des différents protocoles de chimiothérapie (40–42). Il nous a permis d'étudier les paramètres de reprise de fonction ovarienne après traitements gonadotoxiques et d'observer la cinétique de récupération des taux d'AMH comme facteur prédictif des effets à long terme (40).

D'abord proposée dans le cancer, les indications de préservation de la fertilité féminine se sont élargies à de nombreuses autres pathologies bénignes, dont les traitements où l'évolution risque d'altérer la fonction ovarienne. Pour répondre à cette augmentation des demandes, un parcours spécifique pour ces patientes a été mis en place en 2020 dans notre centre.

L'objectif de cette étude est d'évaluer et d'analyser les résultats de plus de 10 ans d'activité de préservation et d'observatoire de la fertilité féminine dans le centre du CHU de Lille.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Source de données et population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, portant sur 582 patientes pubères et 93 patientes prépubères ayant effectué une préservation de la fertilité depuis le début de l'activité (première préservation en 1997 mais développement important de l'activité essentiellement depuis 2010) jusqu'au 31 décembre 2020 ; et sur 893 patientes suivies dans l'observatoire de la fertilité du CHU de Lille, hôpital Jeanne de Flandre de 2009 au 31 décembre 2020.

Toutes nos données (cliniques, biologiques, techniques de préservation de la fertilité, la réutilisation ainsi que les données de suivi dans l'observatoire de la fertilité) ont été colligées de façon prospective pour chaque patiente.

B. Parcours, information des patientes et évaluation de la réserve ovarienne initiale dans le cadre du cancer

Dans un premier temps, après l'annonce diagnostique, une demande de consultation de préservation de la fertilité est envoyée par le médecin oncologue à l'aide d'une fiche d'information patient précisant la pathologie, le traitement envisagé et le degré d'urgence thérapeutique (annexe 1 et 2). L'équipe de préservation de la fertilité programme en retour une consultation d'information effectuée par un binôme composé d'un médecin et d'une sage-femme dans un délai de 24 à 72 heures maximum.

Cette consultation consiste tout d'abord en l'information éclairée des risques potentiels des traitements envisagés sur la fertilité, des différentes techniques de préservation de la fertilité et des possibilités de réutilisation. Dans le même temps, l'évaluation de la réserve ovarienne initiale est effectuée à l'aide de deux paramètres : le compte des follicules antraux visualisés en échographie trans-vaginale et le taux plasmatique

d'hormone anti-müllérienne (AMH). Cette évaluation permet au médecin d'adapter les doses et le protocole de stimulation ovarienne en cas de décision de vitrification ovocytaire ou de vérifier que la réserve ovarienne est suffisante en vue d'une congélation de cortex ovarien.

Dans certains cas complexes, une concertation pluridisciplinaire est nécessaire pour valider la prise en charge. Un e-meeting interrégional composé de cliniciens et de biologistes spécialisés en oncofertilité est consultable dans ces situations en envoyant par mail une fiche spécifique anonymisée.

Pour finir, après information éclairée et validation du dossier par le médecin, la patiente peut décider de préserver sa fertilité par vitrification ovocytaire ou congélation de tissu ovarien. Dans ce cas, une consultation avec un médecin biologiste est organisée pour l'informer sur les modalités de conservation des gamètes ou des tissus et les possibilités et principes de réutilisations.

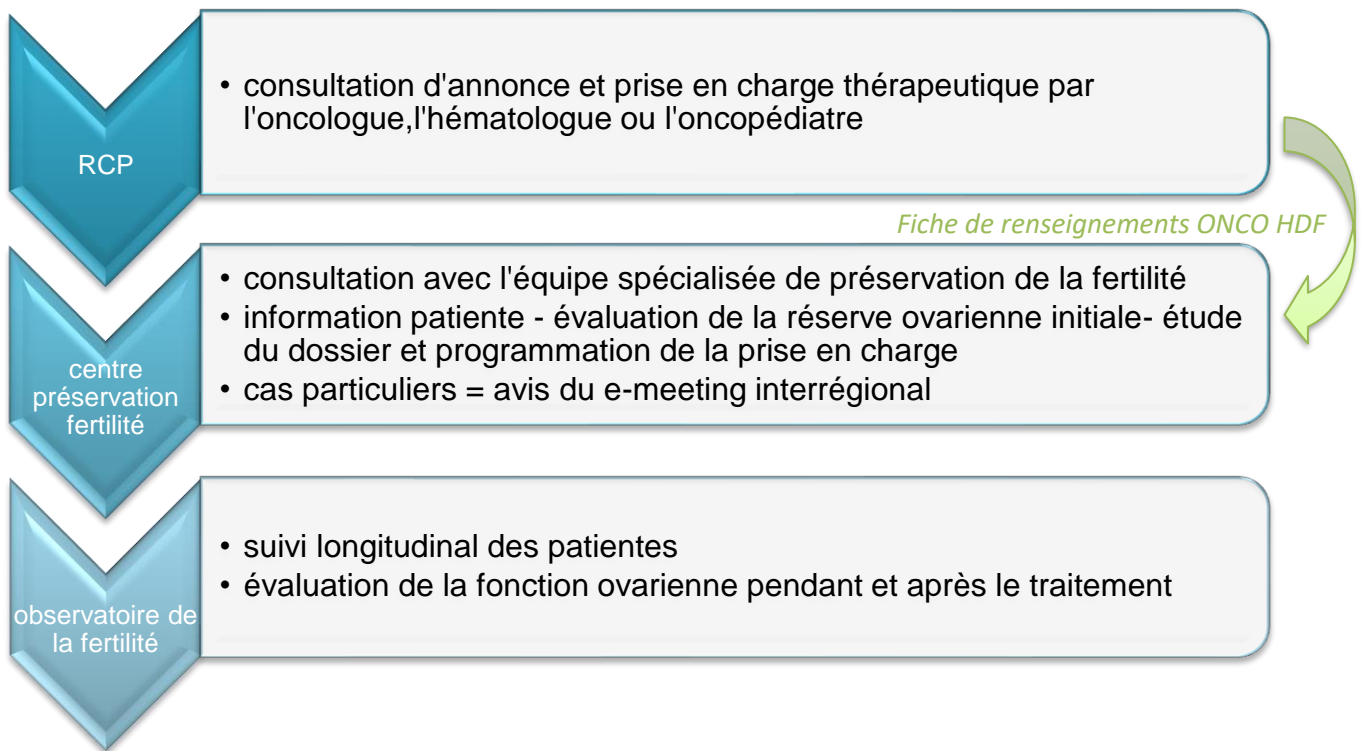


Figure 1 Schéma récapitulatif du parcours des patientes en demande de préservation de la fertilité dans le cadre du cancer.

C. Parcours, information des patientes et évaluation de la réserve ovarienne initiale en dehors du cancer

Depuis quelques années, les demandes de préservation de la fertilité pour les pathologies hors cancer ont fortement augmenté. Le CHU de Lille a donc mis en place en 2020 un parcours spécifique pour ces patientes notamment celles atteintes de pathologies ovariennes bénignes. Une consultation dédiée permet d'informer la patiente sur son risque d'altération de la fertilité en fonction de sa pathologie, les bénéfices attendus d'une préservation de la fertilité, les risques potentiels du protocole envisagé et l'évaluation de sa réserve ovarienne. Dans les suites, après prise en compte de l'ensemble des paramètres, un protocole de préservation de la fertilité peut être mis en place et adapté en fonction de l'urgence thérapeutique.

D. Etude de la réserve ovarienne

1. Méthode de dosage de l'AMH

Le dosage d'AMH a été réalisé à l'aide du Kit EIA/AMH immuno-enzymatique de 2^{ème} génération (Beckman Coulter Immunotech®) jusque janvier 2016. Depuis, le dosage s'effectue par technique automatisée Access Dxi (Beckman Coulter®). La formule de conversion suivante : $AMH(Dxi) = 0,77 \times AMH(EIA) + 0,12$ permet de calculer les équivalences.

2. Méthode de calcul du CFA

Le CFA consiste au compte des follicules antraux de moins de 10 mm sur chaque ovaire. Il est effectué en échographie par voie vaginale avec un échographe Voluson E8 expert ainsi qu'avec une sonde vaginale de 5 à 9 MHz.

E. Protocole de congélation de cortex ovarien

La première étape consiste au prélèvement d'un ovaire ou d'un « héli-ovaire » par larges biopsies de cortex ovarien au bloc opératoire par coelioscopie sous anesthésie générale. Le prélèvement est alors mis dans un tube stérile contenant du milieu de culture Leibowitz pour le transporter vers le laboratoire dans de la glace et le plus rapidement possible pour un maintien à 4°C afin de limiter l'ischémie.

Au laboratoire, la technique est réalisée stérilement sous une hotte en atmosphère contrôlée par un ou deux opérateurs. A l'aide de ciseaux courbes et d'un scalpel, la médulla est retirée très délicatement du cortex ovarien, sans déchirer ou écraser le tissu dans le but de conserver le cortex le plus fin possible. Il est ensuite découpé sous forme de fragments (carrés ou rectangulaires) de 0.5 à 1 cm de côté. Chaque fragment est congelé individuellement dans un milieu de congélation-conservation stérile

contenant des cryoprotecteurs pénétrants et non pénétrants : DMSO et sucrose + albumine sérum (HSA Vitrolife®), dans un tube spécifique de cryoconservation soudé. Une congélation lente est réalisée dans un automate puis un Seeding à -9° consistant à immerger manuellement quelques secondes les tubes dans l'azote liquide est réalisé quand la température de l'automate atteint les -9°C (pour amorcer la cristallisation et limiter l'effet de surfusion). Les tubes sont ensuite remis dans l'automate pour poursuivre la descente en température progressive jusqu'à -150° puis plongés dans l'azote liquide et stockés en container cryogénique. Ils sont ainsi rangés en miroir (dans 2 cuves différentes).

Au CHU de Lille, nous avons fait le choix, dans le cadre du cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante, d'utiliser cette technique de préservation de la fertilité, pour ne pas introduire de traitement de stimulation ovarienne lorsque la tumeur est en place. Dans cette indication, nous proposons une « hémi-ovariectomie » consistant en de larges biopsies ovariennes dans le but de limiter l'impact d'une ovariectomie sur la reprise de la fonction ovarienne. Une étude est actuellement en cours dans notre centre pour analyser la récupération de la fonction ovarienne après l'intervention.

F. Protocole de stimulation ovarienne

En fonction de la période du cycle à laquelle la patiente a été adressée en consultation et du temps autorisé par les oncologues pour effectuer la technique de préservation de la fertilité, différents types de protocoles sont envisagés.

Le plus souvent, la stimulation ovarienne est débutée en phase folliculaire. En phase folliculaire précoce (J1-J7 du cycle ou follicule dominant < à 13 mm), un protocole antagoniste peut être mis en place immédiatement. Il consiste en l'injection quotidienne sous cutanée de gonadotrophines (FSH recombinante (FSH-r) seule ou

associée à de la LH), dont la dose a été déterminée en fonction de la réserve ovarienne, de l'âge, du poids et de la pathologie de la patiente. Au sixième jour de stimulation (Js6), un antagoniste de la GnRH est introduit jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH (Decapeptyl® 0.2 mg sc) ou HCG recombinante (Ovitrelle®).

Dans les autres situations, il est possible de réaliser un protocole random-start consistant à débiter la stimulation ovarienne quel que soit le jour du cycle menstruel que l'on soit en phase lutéale ou folliculaire tardive. Ce protocole est particulièrement intéressant lorsqu'il existe une urgence thérapeutique et a pour avantage de limiter le risque de retarder l'introduction des traitements. Il est donc principalement utilisé dans le cancer. En phase folliculaire tardive avec un follicule dominant ≥ 13 mm visualisé à l'échographie, un déclenchement de l'ovulation par injection d'HCG recombinante (Ovitrelle®) est effectué permettant de débiter la stimulation ovarienne par protocole antagoniste 4 jours après, soit 2 jours après l'ovulation. En phase lutéale précoce, déterminée en fonction du cycle de la patiente et de l'aspect post ovulatoire récent en échographie, la stimulation ovarienne peut débiter immédiatement.

En fin de phase lutéale, le protocole est débiter le deuxième jour du cycle suivant.

En dehors du cancer, un protocole antagoniste ou agoniste est réalisé selon le choix du médecin prescripteur.

G. Protocole de vitrification ovocytaire

La vitrification ovocytaire s'effectue au laboratoire en conditions stériles. Afin d'éviter le risque de contact direct avec l'azote liquide, les ovocytes sont vitrifiés dans un système de vitrification fermé (RapidVit™ Vitrolife®). Les solutions utilisées contiennent des concentrations croissantes en cryoprotecteurs à base d'éthylène glycol et de propanediol. Les ovocytes sont ainsi conservés dans des pailles RapidStraw® scellées et plongées dans de l'azote liquide à -196 °C.

H. Protocole de dévitrification ovocytaire

La dévitrification ovocytaire est réalisée en conditions stériles, sous atmosphère ambiante à 37°C. Les ovocytes sont réchauffés de manière ultra-rapide dans des bains successifs de décongélation contenant des quantités décroissantes en cryoprotecteurs, milieux RapidWarmOocyte Vitrolife®. Les ovocytes réchauffés sont ensuite incubés à 37°C sous 6% de CO₂ et injectés 2 à 3h après dévitrification. En post-décongélation, une évaluation de la survie ovocytaire est réalisée avant injection permettant d'écartier les ovocytes lysés.

I. Protocole de réutilisation de cortex ovarien congelé

Jusqu'à présent, les réutilisations de cortex ovarien congelé par autogreffe orthotopique devaient être intégrées dans le cadre d'un PHRC national DATOR/PERIDATOR. Les patientes incluses dans notre étude jusqu'au 31 décembre 2020 ont donc été encadrées par ce protocole.

L'étude PERIDATOR prospective multicentrique, a pour objectif principal de constituer une cohorte de patientes susceptibles de réutiliser leur tissu ovarien cryoconservé par

autogreffe. Le but de cette étude est d'effectuer leur suivi, d'évaluer les demandes de réutilisation, de proposer une recherche de la maladie résiduelle en cas de pathologie néoplasique à risque, de leur permettre de bénéficier d'une autogreffe (dans le cadre du projet DATOR) et d'évaluer son efficacité pour l'obtention d'une grossesse et d'un enfant.

L'étude DATOR a pour objectif principal de permettre aux patientes de réutiliser leur tissu ovarien cryoconservé par technique d'autogreffe, d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la technique. Cette étude inclue les patientes âgées de 18 à 43 ans, ayant autoconservé leur tissu ovarien, guéries de leur pathologie initiale, sans contre-indication à la greffe et présentant une insuffisance ovarienne. Leur autogreffe nécessite un accord du médecin référent de la pathologie initiale, de l'équipe multidisciplinaire du centre investigateur et du comité de pilotage de DATOR.

Récemment, la greffe de cortex ovarien ayant fait preuve de son efficacité, n'est actuellement plus considérée comme expérimentale. Il est donc maintenant possible d'effectuer une greffe de cortex ovarien en dehors du PHRC national, après accord de l'oncologue référent.

J. Observatoire de la fertilité : description

Notre centre Lillois est le seul centre Français qui propose un suivi longitudinal des patientes jusqu'à 2 ans post traitement, voir plus longtemps si la patiente le souhaite.

L'observatoire de la fertilité est accessible à toutes les patientes, qu'elles aient ou non bénéficié d'une préservation de la fertilité avant leur traitement gonadotoxique. Il consiste en une évaluation de la réserve ovarienne, avant, pendant et après les traitements à risque d'altération de la fertilité (chimiothérapie). L'évaluation de la

réserve ovarienne s'effectue le jour de la consultation de demande de préservation de la fertilité (réserve ovarienne initiale), pendant le traitement par chimiothérapie, à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois (jusqu'en 2019) et 24 mois après la fin des traitements.

Après les 2 ans de suivi, une consultation est proposée 1 fois par an à la patiente si elle le souhaite.

L'observatoire de la fertilité a pour mission d'évaluer l'impact des traitements sur la fonction ovarienne et de suivre l'évolution des marqueurs dans l'objectif d'apprécier la reprise de la fonction ovarienne. Cette consultation est aussi l'occasion de faire le point sur l'impact fonctionnel des traitements sur le plan gynécologique et de proposer leur prise en charge pour améliorer la qualité de vie des patientes. Pour finir, elle permet de mettre en place une contraception adaptée lors des traitements et d'encadrer un projet de future grossesse en cas de rémission.

K. Analyse statistique

Concernant les variables quantitatives, le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les moyennes des groupes analysés. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives lorsque la valeur du p était inférieure à 0,05.

L. Comité Ethique

Les données de l'observatoire de la fertilité sont encadrées par une déclaration CNIL et une déclaration de collection biologique : CD-2008-642 CNIL, DEC2015-112.

III. RESULTATS

A. Généralités

1. Activité de consultation de préservation de la fertilité au CHU Lille

L'activité de préservation de la fertilité s'est fortement développée sur ces 10 dernières années, tout d'abord dans le cadre de l'oncologie puis dans le cadre des pathologies bénignes à risque d'altération de la fertilité.

Le nombre de premières consultations pour demande de préservation de la fertilité dans le cancer a presque doublé en 10 ans (figure 2).

Cette augmentation reflète l'amélioration de l'information et de l'accès à la préservation de la fertilité mis en place par le plan cancer 2014-2019.

Dans le cadre des pathologies hors cancer, le nombre de premières consultations a également fortement augmenté c'est pourquoi une consultation spécifique a été mise en place en janvier 2020.

Le nombre total de patientes suivies dans l'observatoire jusqu'au 31 décembre 2020 est de 893.

Nous observons une petite diminution du nombre total de consultations à partir de 2019 qui s'explique par la suppression du suivi à + 18 mois des patientes incluses dans l'observatoire de la fertilité, par la mise en place d'un parcours spécifique pour le suivi des pathologies hors cancer et par l'épidémie de la covid 19 en 2020 (figure 2).

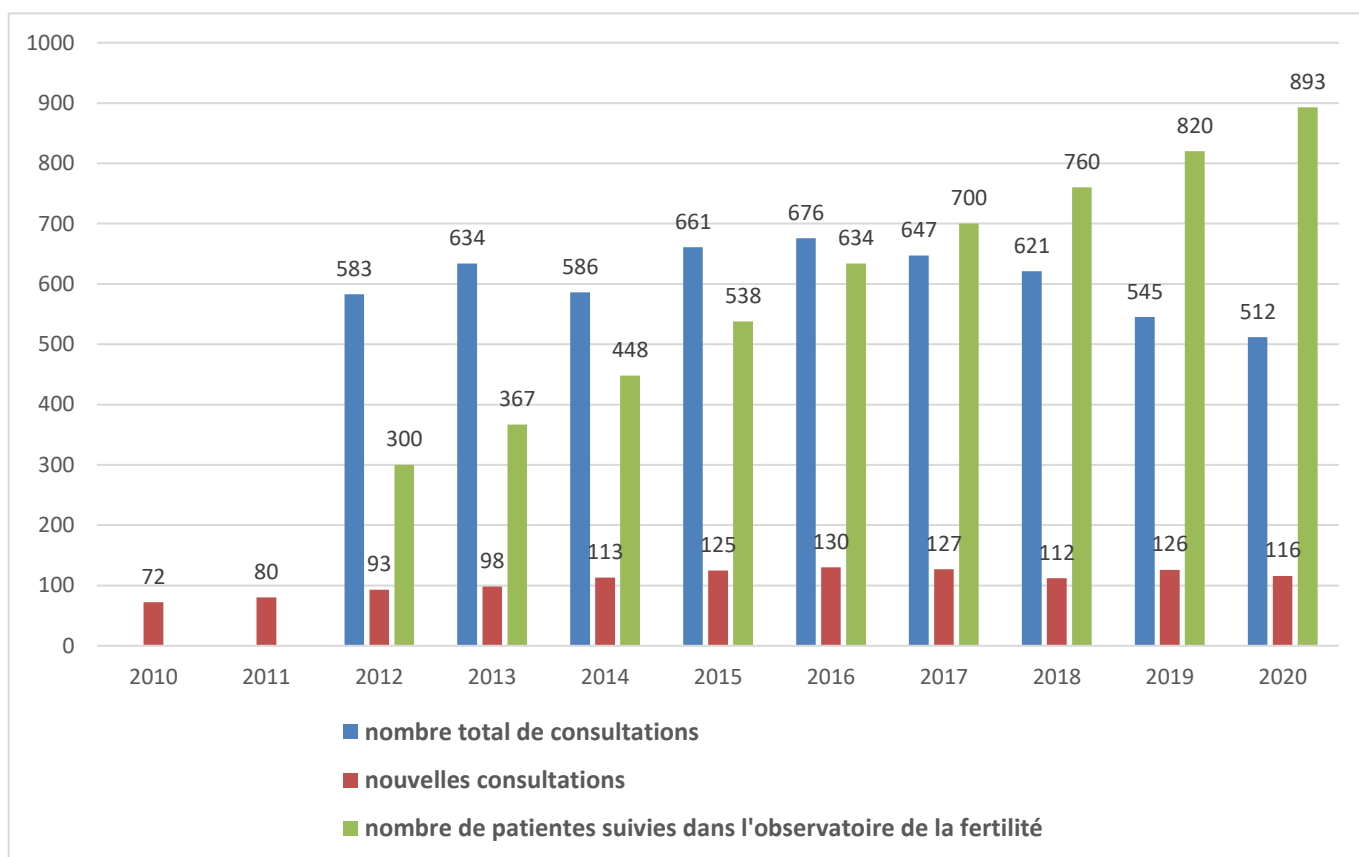


Figure 2 Evolution du nombre de consultations dans le service de préservation de la fertilité du CHU de Lille.

2. Résultats généraux

Au total, 711 préservations de la fertilité ont été effectuées chez 582 femmes pubères dont 207 adolescentes et jeunes adultes (15-24 ans). Chez les jeunes filles prépubères de moins de 15 ans, 93 patientes ont bénéficié d'une congélation de cortex ovarien.

Parmi les femmes pubères (> 15 ans), la vitrification ovocytaire est la technique la plus largement utilisée dans 73.5% cas (n=522 cycles), la congélation de cortex ovarien dans 23% des cas (n=164 patientes) et une congélation embryonnaire a été effectuée dans seulement 3.5% des cas (n=25 cycles).

653 cycles de stimulation ovarienne ont été débutés en vue d'une préservation de la fertilité. Parmi eux, 522 (80%) ont abouti à une vitrification ovocytaire, 25 cycles ont abouti à une congélation embryonnaire (3.8%), 44 cycles (6.7%) ont été arrêtés en cours de stimulation ovarienne et 62 cycles (9.5%) se sont soldés par un échec de la préservation de la fertilité en raison de l'absence d'ovocytes récupérés à la ponction, de l'absence d'ovocytes vitrifiables ou de l'absence d'embryons congelables soit par échec de fécondation ou par mauvaise qualité embryonnaire.

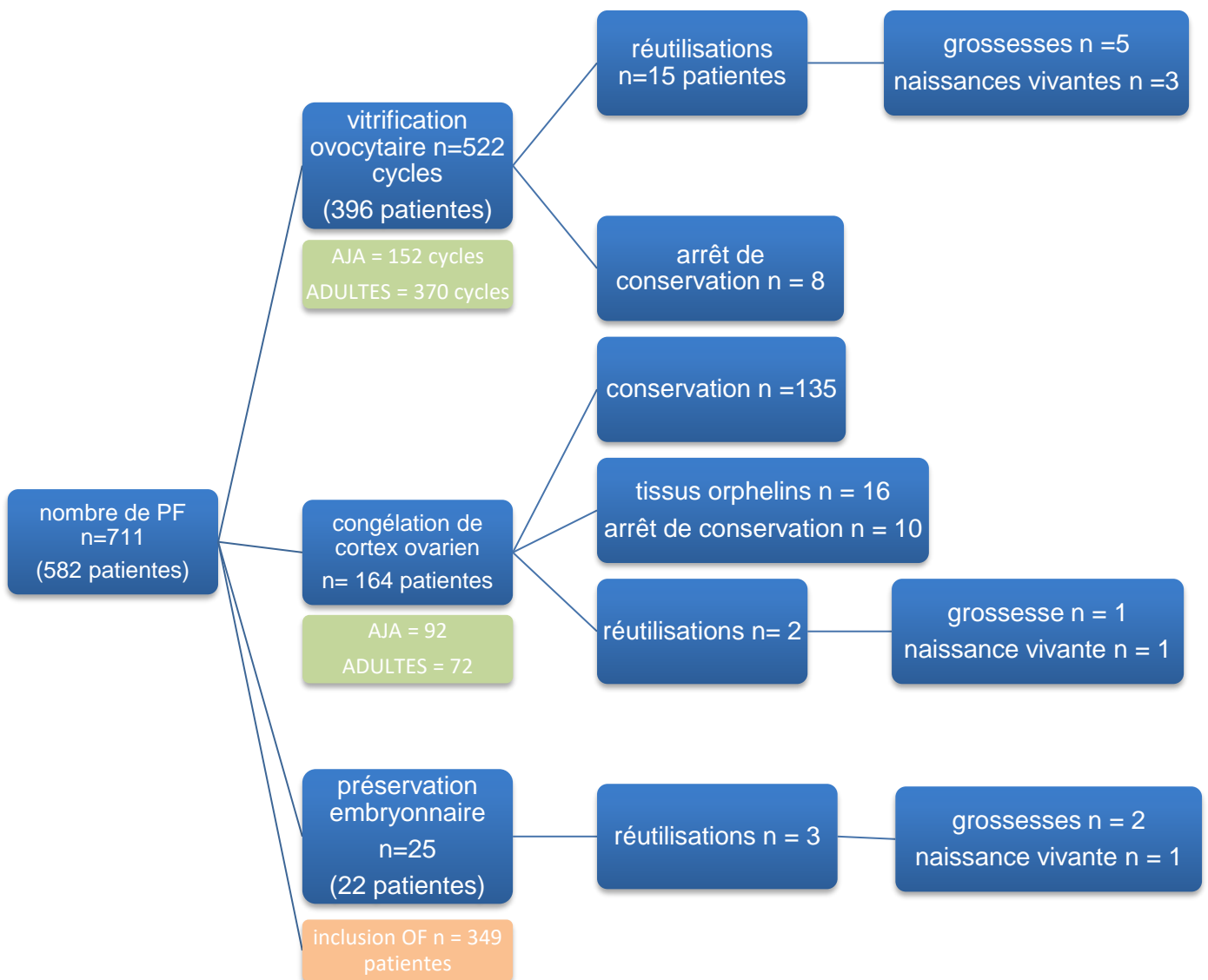
Dans le cadre de la congélation de cortex ovarien, 29 patientes n'ont pas pu bénéficier d'une préservation initialement envisagée : 11 patientes en raison d'une réserve ovarienne trop basse lors du bilan initial, 10 patientes en raison de leur âge supérieur à 35 ans et 8 patientes en raison des mauvaises conditions lors du prélèvement (absence de tissu ovarien sain, adhérences pelviennes), de la découverte de métastases avant l'intervention ou de la rétractation de la patiente.

Parmi l'ensemble des patientes n'ayant pas bénéficié de préservation de leur fertilité (par refus personnel ou pour raisons médicales), 544 ont été incluses dans l'observatoire de la fertilité.

Au total, 893 patientes ont bénéficié d'un suivi dans l'observatoire de la fertilité depuis sa mise en place jusqu'au 31 décembre 2020 (349 patientes suivies après préservation de la fertilité et 544 patientes sans préservation). Dans l'observatoire, 48.4% (n=432) des patientes suivies sont atteintes d'hémopathie maligne, 33% (n=295) sont atteintes d'un cancer du sein, 13.6% (n=121) d'une tumeur solide et 5% (n=45) de patientes hors cancer (principalement sclérose en plaque et maladies auto-immunes).

Flow chart des patientes pubères (> 15 ans) ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité au CHU de Lille jusqu'au 31 décembre 2020.

* PF= préservation de la fertilité, OF = observatoire de la fertilité. AJA = adolescentes et jeunes adultes de 15 à 24 ans. Adultes = patientes de plus de 24 ans. Tissus orphelins = patiente décédée. Arrêt de conservation = destruction sur demande de la patiente.



3. Evolution des techniques de préservation de la fertilité

La cryoconservation embryonnaire est une technique utilisée depuis de nombreuses années dans le cadre de la PMA. Elle s'avère sûre et efficace. Dans le cadre de la préservation de la fertilité, les résultats en termes de chances de grossesse sont les mêmes que pour les couples ayant recours à la PMA. Néanmoins, elle n'est qu'exceptionnellement utilisée dans notre centre ces dernières années depuis que la vitrification ovocytaire a montré son efficacité.

Cette dernière est actuellement la technique de préservation de référence.

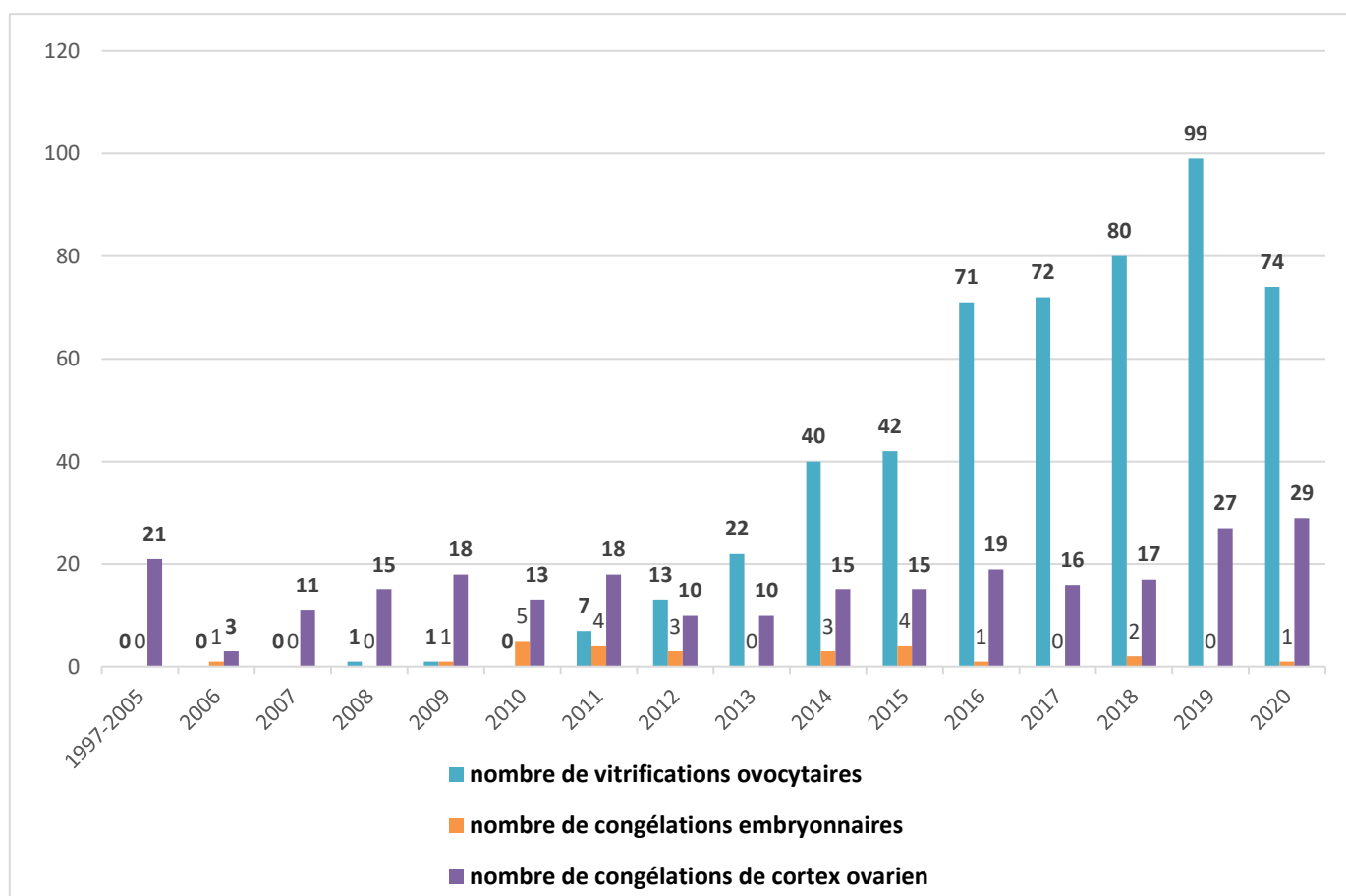


Figure 3 montrant l'évolution de l'activité de vitrification ovocytaire et de congélation embryonnaire au CHU de Lille de 1997 à 2020.

B. Vitrification ovocytaire : résultats

1. Indications

Tableau 1 descriptif des indications de vitrification ovocytaire au CHU de Lille.

	Total	AJA (15-24 ans)	Adultes > 24 ans
Nombre de cycles de stimulation ovarienne	628	185	443
Cancer du sein	132	8	124
Oncohématologie	102	57	45
- Lymphome de Hodgkin	81	50	31
- Lymphome Non hodgkinien	14	5	9
- Leucémie	7	2	5
Aplasie médullaire	2	1	1
Tumeur ovarienne	189	48	141
- Maligne (dont les tumeurs borderline)	45	21	24
- Bénigne (endométriome, dermoïde, kyste hémorragique)	144	27	117
Mélanome	3	1	2
Plasmocytome	1	0	1
Carcinome sphère ORL	2	0	2
Sarcome	14	5	9
Tumeurs du SNC (médulloblastome, oligoastrocytome, gliome, sarcome des gaines nerveuses périphériques)	6	1	5
Carcinome pulmonaire	2	1	1
Cancer de la thyroïde	4	0	4
Cortico-surréalome	7	3	4
Adénocarcinome digestif	4	1	3
Post cancer	67	35	32

IOP	60	7	53
Génétique	13	8	5
- Syndrome de Turner	5	5	0
- Prémuation FMR1 / X fragile	3	1	2
- BRCA	3	0	3
- Drépanocytose	1	1	0
- Caryotype 46 X del (X)(q25)	1	1	0
Transidentité	6	6	0
MAI (glomérulonéphrite, syndrome de berger, syndrome néphrotique, lupus, SEP, pemphigus)	14	3	11

*inclus l'ensemble des cycles de stimulations débutés pour indication de vitrification ovocytaire dont les arrêts en cours de stimulation ovarienne, les échecs de préservation et les rangs multiples, hors congélation embryonnaire.

Le tableau 1 détaille l'ensemble des indications de vitrification ovocytaire en fonction de l'âge. Tous âges confondus, les trois principales indications sont les tumeurs ovariennes (30%, n=189), le cancer du sein (21%, n=132) et l'oncohématologie (16.2%, n=102).

Chez les adultes de plus de 24 ans (figure 4), 51% des cycles de vitrification ovocytaire ont été effectués dans le cadre du cancer (n=224). La principale indication oncologique est le cancer du sein (n=124) et représente 55.4 % des indications dans le cancer. Parmi les cancers solides (13% des indications, n= 55), les tumeurs ovariennes sont les plus fréquentes (n=24).

Environ 42% des indications des cycles de vitrification ovocytaire sont des pathologies bénignes (n=187) dont la plus fréquente est la pathologie ovarienne bénigne (n=117) qui représente 62.6% des indications hors cancer. Les autres indications sont l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP, n=53 ; 28.4%), la pathologie auto-immune

(n=11 ; 5.9%) et les pathologies génétiques dont l'atteinte ou les traitements sont à risque d'IOP secondaire (n=5 ; 2.7%).

Enfin, 7% des cycles de vitrification ovocytaire ont été effectués après cancer (n=32).

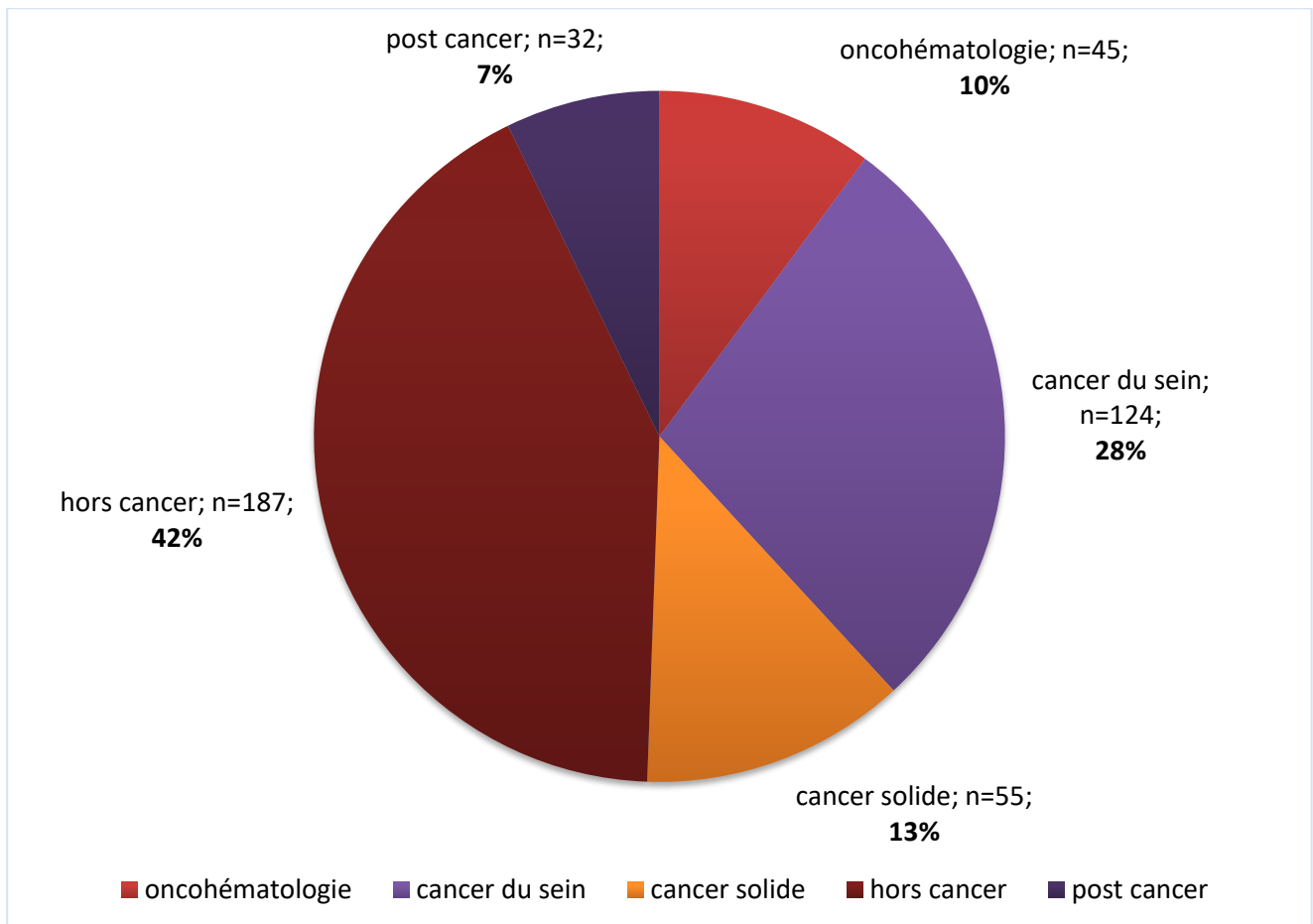


Figure 4 Répartition des indications de vitrification ovocytaire chez les adultes âgés de plus de 24 ans.

Chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans (figure 5), les indications de vitrification ovocytaire sont majoritairement oncologiques avec 53% des indications (n=98). Les deux principales indications oncologiques sont le cancer hématologique (58,2%, n=57) et les cancers solides (33.7%, n=33). Parmi les pathologies hématologiques, le lymphome de Hodgkin est la plus fréquente (88%, n=50). Parmi

les cancers solides, les tumeurs ovariennes (63.6%, n=21) et les sarcomes (15.2%, n=5) sont les plus fréquents.

Les indications hors cancer représentent 28% des cycles de stimulation ovarienne chez les AJA (n=52) dont la pathologie ovarienne bénigne est la plus fréquente et représente 55% des indications hors cancer (n=27).

Pour finir, 19% des cycles ont été effectués après cancer (n=35).

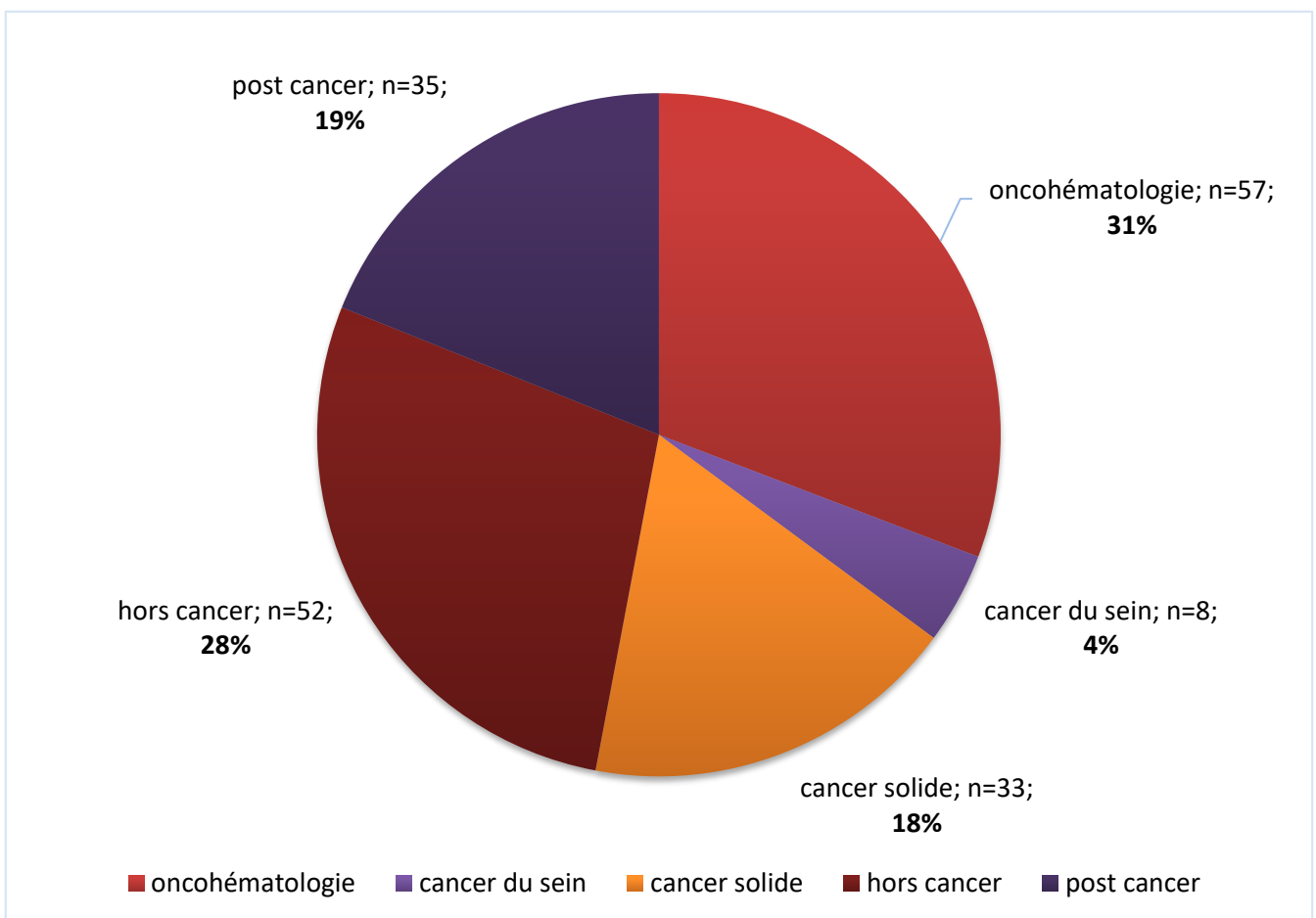


Figure 5 Répartition des indications de vitrification ovocytaire chez les AJA âgés de 15 à 24 ans inclus.

2. Evolution des indications

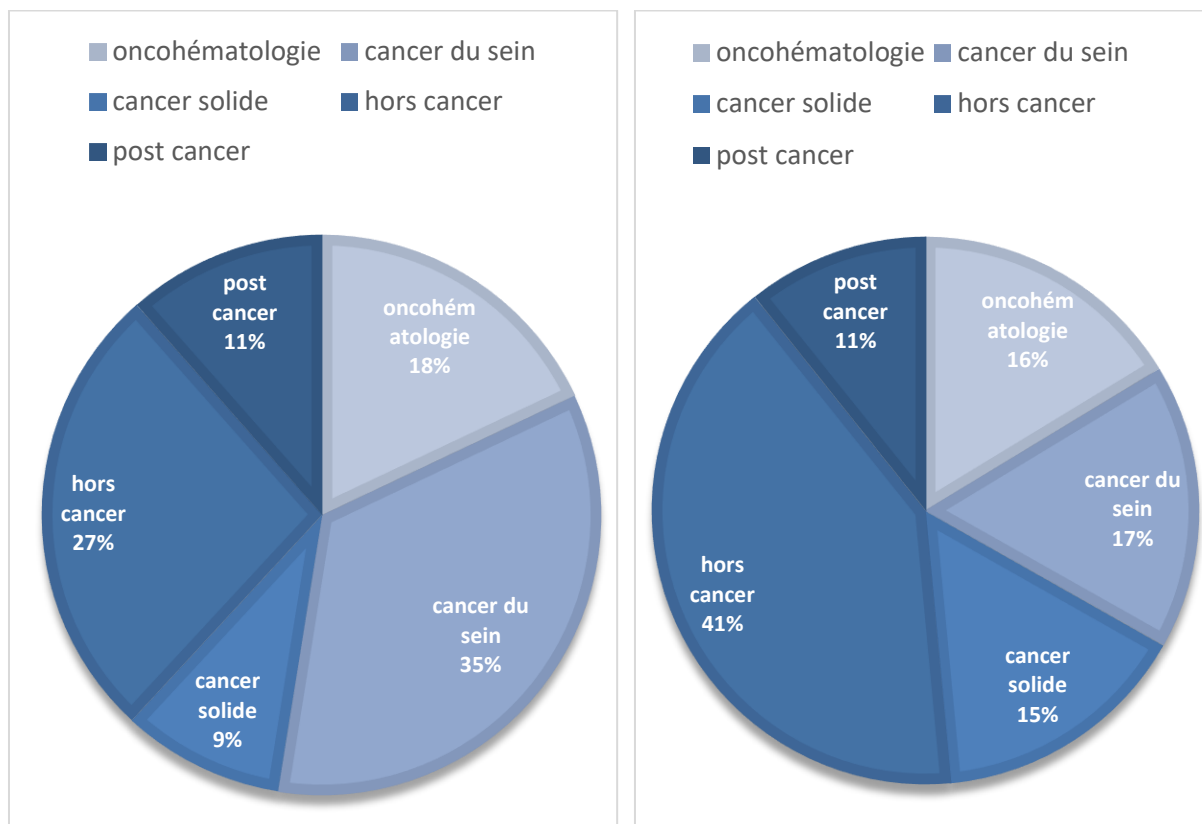


Figure 6 et Figure 7 montrant la répartition des indications de vitrification ovocytaire avant 2015 (à gauche) et après 2015 (à droite) au CHU de Lille.

Avec le développement des techniques et l'amélioration de l'accès à la préservation de la fertilité, les indications ont évolué et se sont étendues. Avant 2015 (figure 6), la majorité des vitrifications ovocytaires étaient effectuées dans le cadre de pathologies cancéreuses (73%). Le cancer du sein était l'indication la plus fréquente avec 35% des indications.

Après 2015 (figure 7), nous observons une augmentation de la proportion des indications pour des pathologies hors cancer (41%). La diminution de la proportion des indications de vitrification ovocytaire chez les femmes atteintes de cancer du sein

(17%) peut s'expliquer par une augmentation de l'utilisation des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante. Dans ce contexte, la technique de préservation de la fertilité proposée est une congélation de larges biopsies de cortex ovarien afin d'éviter la stimulation ovarienne avec la tumeur en place.

3. Evolution des résultats de ponction avec les changements de technique

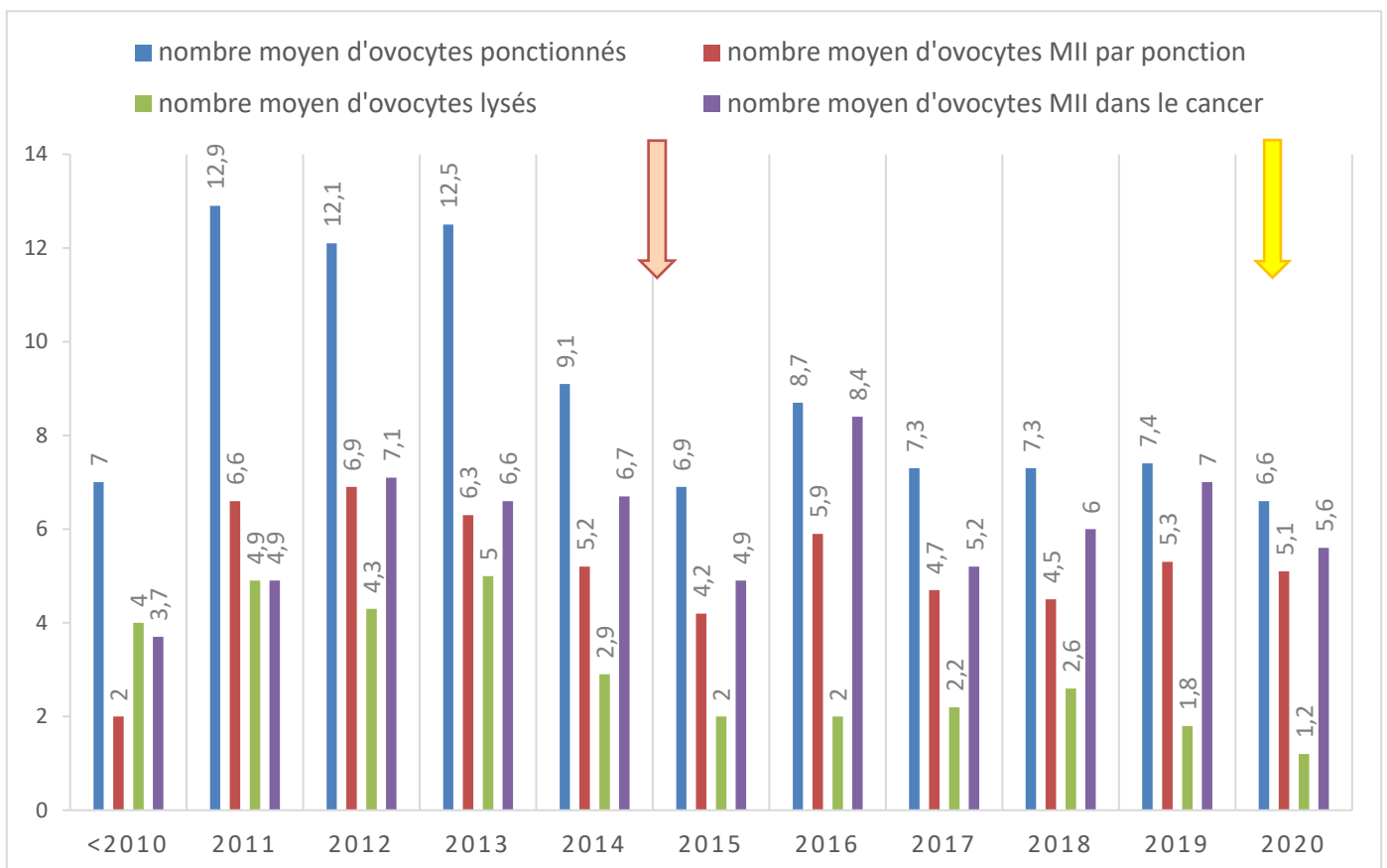


Figure 8 montrant l'évolution du nombre d'ovocytes ponctionnés, la flèche rouge indique le début du double déclenchement fin 2014, la flèche jaune indique l'utilisation du système d'aspiration automatisé depuis 01/2020.

La figure 7 montre le nombre moyen d'ovocytes recueillis par cycle, d'ovocytes matures par ponction, d'ovocytes lysés par cycle ainsi que l'impact des changements de pratiques sur les résultats de ponction ovarienne.

Dans notre centre, sur l'ensemble des cycles de stimulation ovarienne, le nombre moyen d'ovocytes recueillis par cycle est de 8.9 ± 2.4 , le nombre moyen d'ovocytes matures recueillis est de 5.2 ± 1.4 et le nombre moyen d'ovocytes vitrifiés par cycle est de 6.2 ± 1.3 (inclus les ovocytes MII et immatures vitrifiés).

L'instauration du double déclenchement par agoniste de la GnRH (Decapeptyl® 0.2 mg) associé à l'HCG ne semble pas avoir permis d'augmenter le nombre moyen d'ovocytes recueillis et d'ovocytes matures par ponction.

Le nombre d'ovocytes moyens lysés par ponction semble diminuer depuis l'instauration du double déclenchement et depuis la mise en place du système d'aspiration automatisé.

4. Résultats en fonction des indications

Tableau 2 comparatif des résultats des cycles de stimulation ovarienne dans le cancer et les pathologies bénignes (hors arrêts en cours de stimulation, indications post cancer. Inclus les échecs de préservation), moyenne \pm écartype.

	Cancer (n= 329 cycles)	Hors cancer (n= 222 cycles)	Différence
Age	28.1 \pm 5.7	28.2 \pm 5.3	p=0.93 (NS)
IMC	23.6 \pm 4.9	24.2 \pm 5.7	p=0.52 (NS)
CFA	21.6 \pm 14	13.6 \pm 10	p<0.001
AMH	23.3 \pm 26.7	12.1 \pm 12.7	p<0.001
Dose de départ de gonadotrophines	286.5 \pm 96.6	322.7 \pm 96.9	p<0.001
Dose totale de gonadotrophines	3229.4 \pm 1367.5	3557.9 \pm 1373.3	p=0.0028
Nombre de jours de stimulation	11 \pm 2.1	10.8 \pm 2.2	p=0.52 (NS)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	9.6 \pm 6.4	6.3 \pm 6.4	p<0.001
Nombre d'ovocytes M1	0.6 \pm 0.95	0.3 \pm 0.96	p=0.001
Nombre de VG	0.3 \pm 0.7	0.7 \pm 0.7	p=0.01
Nombre d'ovocytes MII	6.2 \pm 4.5	4 \pm 4.5	p<0.001
Nombre d'ovocytes lysés	2.7 \pm 2.9	1.9 \pm 2.9	p=0.0068
Nombre d'ovocytes vitrifiés	7 \pm 4.8	4.3 \pm 4.8	p<0.001
Nombre d'embryons congelés	2 \pm 2.2	2.2 \pm 2.3	p=0.9 (NS)

Le tableau 2 compare les patientes stimulées dans le cadre du cancer versus hors cancer. Au total, 429 patientes ont effectué 551 cycles de stimulation ovarienne aboutissant à la ponction ovocytaire en vue d'une vitrification ovocytaire ou d'une congélation embryonnaire.

Il n'y a pas de différence significative d'âge et d'IMC mais le CFA et l'AMH sont significativement inférieurs chez les femmes atteintes de pathologies hors cancer.

Dans le cancer 346 cycles de stimulation ovarienne ont été débutés en vue d'une préservation de la fertilité dont 329 cycles ont abouti à une ponction ovocytaire (95.1%) avec 278 cycles pour vitrification ovocytaire, 21 pour congélation embryonnaire et 30 échecs de préservation (inclus les ponctions blanches, échecs de fécondation ou absence d'embryons congelables). 17 cycles ont été arrêtés en cours de stimulation (4.9%).

Dans les pathologies hors cancer, 240 cycles ont été débutés dont 222 ont abouti à une ponction ovocytaire (92.5%) avec 196 vitrifications ovocytaires, 3 congélations embryonnaires, 23 échecs de préservation et 18 arrêts en cours de stimulation (7.5%).

Les résultats du tableau 2 montrent que les doses de gonadotrophines de départ et totales sont significativement plus élevées dans les pathologies hors cancer, le nombre d'ovocytes totaux et d'ovocytes matures recueillis sont significativement moins élevés que dans le cancer. Cela s'explique par une altération de la réserve ovarienne dans la plupart des indications hors cancer (IOP, atteinte ovarienne bénigne opérée ou non).

En revanche, le nombre d'ovocytes lysés est significativement plus élevé dans le cancer.

5. Protocole random-start

Au CHU de Lille, dans le cadre du cancer, 86 cycles de stimulation ovarienne ont été débutés selon le protocole random-start soit 24.9% des cycles débutés dans le cancer.

Au total, 89.5% d'entre eux (n=77) ont abouti à une préservation de la fertilité avec 72 vitrifications ovocytaires (93.5%) et 5 congélations embryonnaires (6.9%).

Parmi les cycles débutés, 6 cycles se sont soldés par un échec soit 7% et 3 patientes ont arrêté le protocole en cours de stimulation soit 3.5% des cycles.

Tableau 3 comparatif des résultats de stimulation ovarienne en fonction du protocole chez les patientes atteintes d'un cancer (exclu les arrêts en cours de stimulation), moyenne ± écartype.

	Random-start (n=83 cycles)	Phase folliculaire (n= 246 cycles)	Différence
Age	29.6 ± 5.2	27.6 ± 5.5	p=0.0058
IMC	23.2 ± 4.4	23.7 ± 5.1	p= 0.54 (NS)
AMH	25.5 ± 34.5	22.5 ± 21.8	p=0.58 (NS)
CFA	22.5 ± 14.8	21.2 ± 13	p=0.30 (NS)
Dose de départ de gonadotrophines	277.6 ± 84.8	289.6 ± 96.6	p=0.44 (NS)
Dose totale de gonadotrophines	3030.2 ± 1214.9	3297.2 ± 1368.7	p=0.14 (NS)
Nombre de jours de stimulation	10.9 ± 2.1	11 ± 2.1	p=0.53 (NS)
Nombre d'ovocytes ponctionnés	10.1 ± 7	9.4 ± 6.3	p=0.29 (NS)
Nombre de VG	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.7	p=0.91 (NS)
Nombre de MI	0.6 ± 1.2	0.6 ± 0.95	p=1 (NS)
Nombre de MII	6.4 ± 4.7	6.2 ± 4.5	p=0.43 (NS)
Nombre d'ovocytes vitrifiés	7.3 ± 5	6.9 ± 4.8	p=0.34 (NS)
Nombre d'ovocytes lysés	2.9 ± 3.4	2.6 ± 2.9	p=0.18 (NS)
Nombre d'embryons	2.3 ± 2.1	2 ± 2.2	p=0.5 (NS)

Le tableau 3 montre que les populations sont comparables en dehors de l'âge. Il n'y a pas de différence significative des paramètres de stimulation et des résultats sur la vitrification ovocytaire notamment sur les doses de gonadotrophines utilisées, sur le nombre de jour de stimulation et le nombre d'ovocytes totaux et matures MII recueillis ainsi que le nombre d'ovocytes vitrifiés quel que soit la période du cycle à laquelle le protocole de stimulation ovarienne a débuté.

6. Protocole de double stimulation

Le tableau 4 présente les résultats des stimulations post ponction ovocytaire dans le cadre d'un protocole de double stimulation. Dans notre centre, 13 patientes atteintes de cancer ont bénéficié de ce protocole dans le but de maximiser le nombre d'ovocytes vitrifiés, dans de rares cas où nous avons eu le temps d'enchaîner deux stimulations avant la mise en place des traitements.

Le tableau 4 compare les résultats de la première stimulation aux résultats de la deuxième stimulation, post ponction ovocytaire.

Tableau 4 comparant les résultats des deux stimulations ovariennes dans le cadre d'un protocole de double stimulation.

	Nombre d'ovocytes recueillis 1 ^{ère} POV	Nombre d'ovocytes recueillis post POV	Nombre d'ovocytes MII 1 ^{ère} POV	Nombre d'ovocytes MII post POV
1	4	7	2	4
2	0	2	0	1
3	2	Arrêt en cours de stimulation	0	Arrêt en cours de stimulation
4	8	5	5	3
5	1	3	1	1
6	0	1	0	0
7	3	2	2	2
8	6	Arrêt en cours de stimulation	5	Arrêt en cours de stimulation
9	8	7	4	5
10	3	0	3	0
11	2	2	1	2
12	7	6	4	6
13	2	1	1	0
TOTAL	46	36	28	24
	Moyenne = 3.5	Moyenne = 3.3	Moyenne = 2.2	Moyenne = 2.2

*MII = ovocytes matures en métaphase 2, POV = ponction ovocytaire

Les résultats sur le nombre d'ovocytes totaux et d'ovocytes matures recueillis sur la première stimulation ovarienne et la stimulation ovarienne post ponction ovocytaire semblent équivalents. Deux patientes ont arrêté leur deuxième protocole de stimulation ovarienne avant la ponction, la première en raison d'une hypo-réponse à

la stimulation et un début des protocoles de chimiothérapie imminent et la deuxième en raison d'une ovulation précoce avant la POV.

L'effectif étant faible nous n'avons pu réaliser d'analyses statistiques.

7. Réutilisation des ovocytes vitrifiés et des embryons congelés

Au total, jusqu'au 31 décembre 2020, 15 patientes ont dévitrifié leurs ovocytes en vue d'une réutilisation soit 3.8% des patientes ayant préservé leurs ovocytes.

En tout, 110 ovocytes ont été dévitrifiés dont 100 ovocytes matures MII, avec un taux de récupération d'environ 70 %. Parmi les 77 ovocytes récupérés, 74 ont été injectés permettant d'obtenir 42 embryons dont 26 ont été transférés lors de 16 transferts frais et 2 embryons ont été congelés. Cinq grossesses ont été obtenues (33% des patientes) permettant d'obtenir 3 naissances vivantes (dont une gémellaire) et 2 grossesses biochimiques.

Le nombre de demandes de dévitrifications ovocytaires a fortement augmenté en 2021. Au total et à l'heure actuelle, 20 patientes ont dévitrifié leurs ovocytes, permettant d'obtenir 8 grossesses (40% des patientes) dont 3 grossesses actuellement en cours, 2 grossesses biochimiques et 4 naissances vivantes dont une gémellaire. Le taux de récupération des ovocytes dévitrifiés en 2021 est d'environ 73%. En tout, 95 ovocytes ont été injectés, permettant l'obtention de 55 embryons dont 32 ont été transférés lors de 20 TEF et 4 TEC avec un taux de grossesse de 33.4% par transferts.

Quant aux réutilisations embryonnaires, elles sont peu nombreuses étant donné leur faible proportion dans le choix de préservation de la fertilité. Trois patientes ont réutilisé leurs embryons congelés, au total 8 embryons ont été transférés, lors de 5 transferts

et ont abouti à 2 grossesses se soldant par une fausse couche précoce et une naissance vivante.

8. Complications

Deux complications graves post stimulation ovarienne ont été rapportées sur l'ensemble des patientes ayant débuté un cycle de stimulation ovarienne à savoir une thrombose veineuse profonde et une 1 double phlébite compliquée d'embolie pulmonaire. A noter, un pneumothorax compressif a été diagnostiqué chez une patiente le jour de sa ponction, celui-ci étant néanmoins une complication secondaire de la pose du PAC la veille.

C. Congélation de cortex ovarien : résultats

1. Indications

Tableau 5 descriptif des indications de congélation de cortex ovarien en fonction de l'âge au CHU de Lille.

	Total	Adultes >24 ans	AJA (15-24 ans)	Enfants < 15 ans
Nombre de congélations de cortex ovarien	257	72	92	93
Cancer du sein	44	37	7	0
Oncohématologie	100	19	46	35
- Leucémie aigues (LAM, LAL, LA plasmocytaire)	37	2	9	26
- LMC	1	1	0	0
- Lymphome de Hodgkin	44	12	31	1
- Lymphome non Hodgkinien	10	4	3	3
- Myélodysplasie	8	0	3	5
Tumeurs solides	84	12	29	43
- Sarcome	29	1	19	9
- Tumeurs SNC (médulloblastome, tumeur cérébrale)	10	0	3	7
- Neuroblastome	26	0	1	25
- Autre (Tumeur rénale, Cancer colorectal, Cancer du col de l'utérus, tumeur desmoïde, néphroblastome)	7	4	1	2
- Tumeur ovarienne	12	7	5	0
Hors cancer	29	4	10	15
- Aplasie médullaire idiopathique	4	2	2	0

- Thalassémie	3	0	0	3
- Lymphohistiocytose	2	0	0	2
- Drépanocytose	5	1	1	3
- Ostéopétrose	3	0	0	3
- MAI (Sclérodémie, Lupus, Wegener, vascularite, myosite)	6	1	5	0
- Autre (Syndrome de Shwachman, Déficit immunitaire sévère, alpha-mannosidose, Syndrome d'activation macrocytaire)	4	0	0	4
- Syndrome de Turner	1	0	1	0
- IOP	1	0	1	0

Le tableau 5 détaille l'ensemble des indications de congélation de cortex ovarien en fonction de l'âge. La préservation de cortex ovarien est essentiellement indiquée pour les pathologies cancéreuses représentant 89% des indications tous âges confondus. Les 3 principales indications sont les cancers hématologiques (39%, n=100), les cancers solides (33%, n=84) et le cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante (17%, n=44).

Chez les adultes de plus de 24 ans (figure 9), le cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante est l'indication la plus fréquente (51%, n=37), suivi des cancers hématologiques (26%, n=12) et des tumeurs ovariennes (9.7%, n=7). Le lymphome de hodgkin est le plus fréquent des cancers hématologiques (63.2%, n=12).

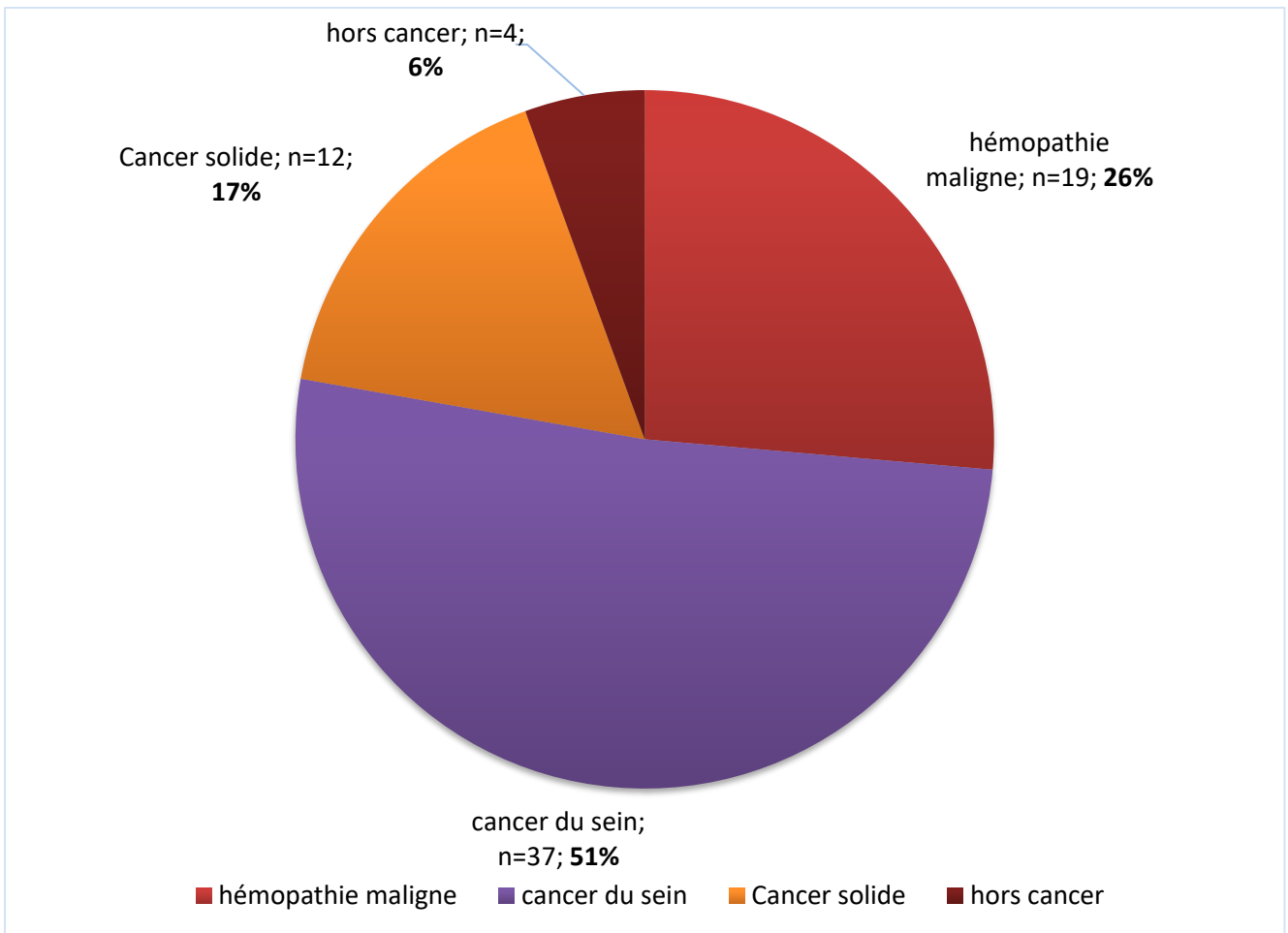


Figure 9 montrant la répartition des indications de congélation de cortex ovarien chez les adultes > 24 ans.

Chez les AJA (figure 10), l'indication principale est l'hémopathie maligne (50% des indications, n=46) dont le lymphome de Hodgkin est la pathologie la plus fréquente (67.4%, n=31) suivi des leucémies aiguës (19.6%, n=9). Les cancers solides représentent 31% des indications (n= 29) et sont majoritairement des sarcomes (65.5%, n=19) et des tumeurs ovariennes (17.3% n=5).

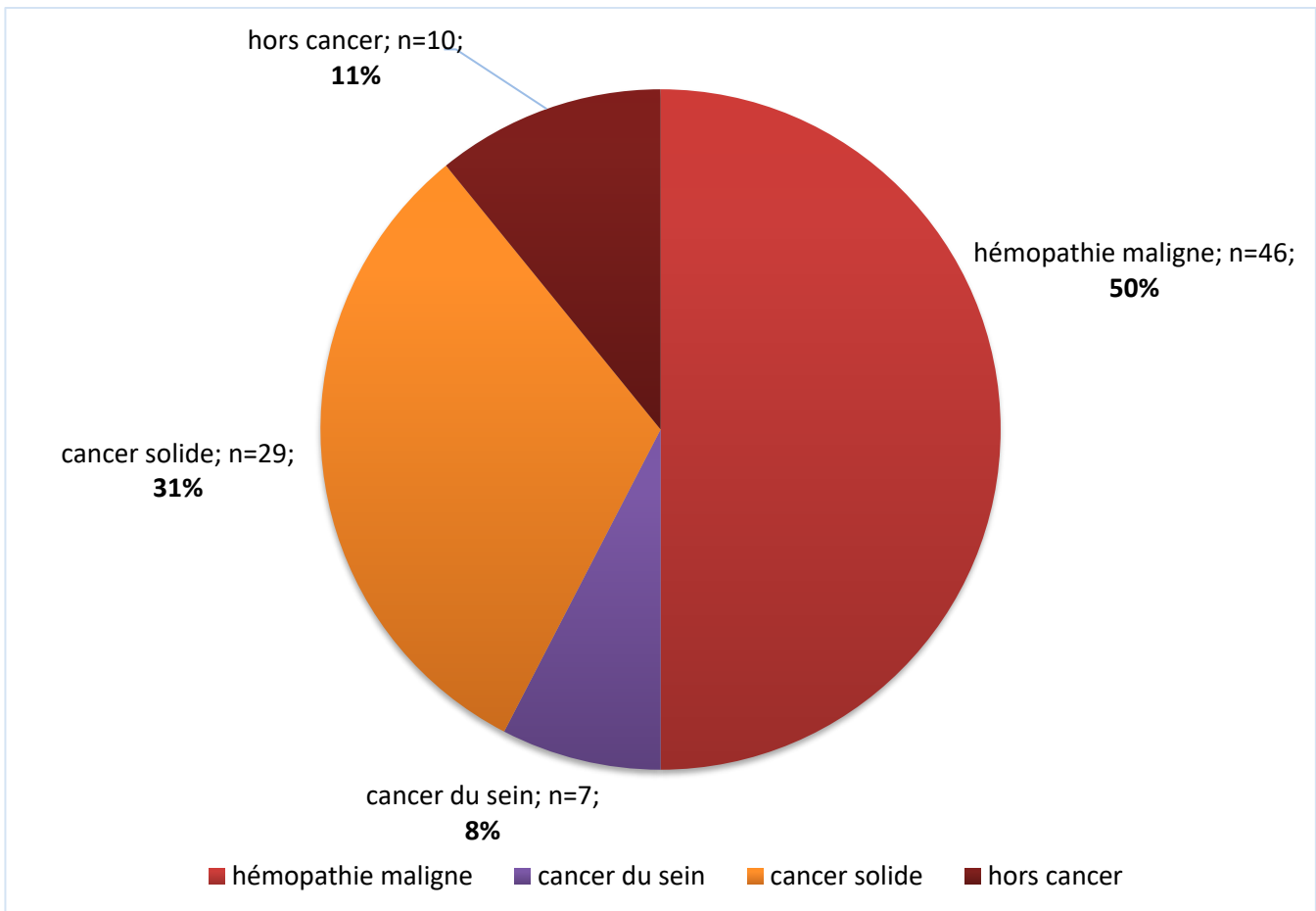


Figure 10 montrant la répartition des indications de congélation de cortex ovarien chez les AJA (15-24 ans) au CHU de Lille.

Chez les filles prépubères âgées de moins de 15 ans (figure 11), la seule technique réalisable est une congélation de cortex ovarien. La principale indication est le cancer solide (46% des pathologies, n=43). Ils sont majoritairement représentés par les neuroblastomes et les sarcomes qui représentent respectivement 58.1% (n=25) et 20.9% (n=9) des cancers solides.

La deuxième indication la plus fréquente est l'oncohématologie (38% des pathologies, n=35) dont 74.3% de leucémies aiguës (n=26).

Les indications hors cancer sont moins fréquentes et représentent 16.1% des indications chez les moins de 15 ans. Parmi ces pathologies, la drépanocytose (n=3), l'ostéopétrose (n=3) et la thalassémie (n=3) sont les plus fréquentes et représentent chacune 20% des indications hors cancer.

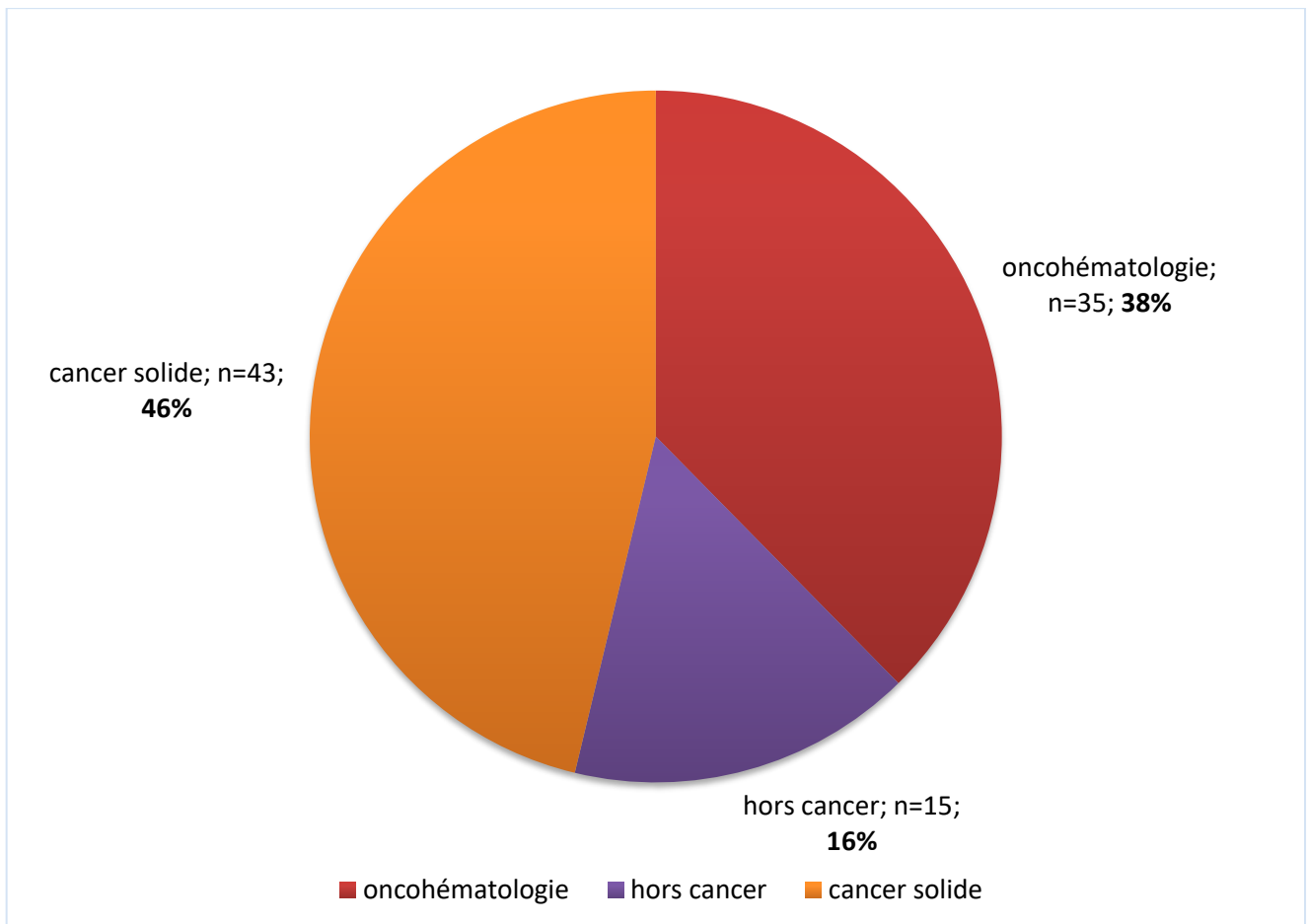


Figure 11 montrant la répartition des indications de congélation de cortex ovarien chez les filles prépubères (<15 ans) au CHU de Lille.

2. Réutilisation de cortex ovarien congelé

Dans notre centre, les greffes de cortex ovarien ont été intégrées dans le cadre du protocole expérimental DATOR. Les réutilisations de cortex ovarien sont peu nombreuses car elles nécessitent une rémission complète de la pathologie initiale, une autorisation de greffe après prise en compte du risque de réintroduction de la pathologie initiale et une infertilité secondaire aux traitements.

Deux patientes ont bénéficié d'une autogreffe orthotopique de cortex ovarien par coelioscopie dans le but de rétablir leur fertilité.

La première greffe de cortex ovarien au CHU de Lille a été réalisée en septembre 2018. Une ovariectomie gauche avait été effectuée chez cette patiente atteinte d'un lymphome de Hodgkin à l'âge de 21 ans en janvier 2009 permettant la congélation de 25 fragments de cortex. Une reprise des cycles menstruels a été observée en avril 2019 soit 7 mois après la greffe et une prise en charge en FIV a été décidée en janvier 2020. Une tentative de FIV a été effectuée et convertie en IIU pour hypo-réponse et n'as pas permis l'obtention d'une grossesse. Une grossesse spontanée a finalement été obtenue en août 2020 soit 23 mois après la greffe et qui a permis la naissance d'un enfant en bonne santé après déclenchement pour pré-éclampsie à 35SA en avril 2021.

La deuxième patiente a bénéficié d'une greffe de cortex ovarien en janvier 2019. Le prélèvement par ovariectomie droite avait été réalisé dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin en décembre 2007 à l'âge de 16 ans, permettant la congélation de 16 fragments de cortex. Une reprise des cycles menstruels a été observée en juin 2019 soit 5 mois après la greffe. En raison d'altérations spermatiques chez son conjoint, un parcours de PMA en ICSI a été débuté en novembre 2019. Trois tentatives de FIV-

ICSI ont été effectuées dont une seule permettant le transfert d'un embryon frais et n'a pas permis d'obtenir une grossesse.

Une étude est actuellement en cours dans notre centre pour évaluer les paramètres biologiques de reprise de la fonction ovarienne chez ses deux patientes.

Aucune patiente ayant effectué une congélation de cortex ovarien à un âge pédiatrique n'a effectué de demande de greffe.

Pour finir, sur l'ensemble des congélations, 10 patientes ont mis fin à la conservation de leur tissu ovarien et 16 autres tissus ont été détruits en raison du décès de la patiente (tissus orphelins).

IV. DISCUSSION

L'activité de préservation de la fertilité au CHU de Lille est actuellement en pleine expansion. Elle s'est beaucoup développée ces dix dernières années et est à ce jour bien codifiée. La mise en place d'un parcours spécifique a permis d'en faciliter l'accès à l'ensemble des femmes en âge de procréer et des filles prépubères atteintes de cancers ou de pathologies à risque d'altération de la fertilité. Néanmoins, malgré de nombreuses campagnes d'information, nous constatons que certaines patientes ne reçoivent toujours pas une information complète quant aux possibilités de préserver leur fertilité. Le groupe « fertilité et cancer » du réseau régional de cancérologie « Onco Hauts de France » continue d'œuvrer (via la distribution d'affiches, flyers...) pour que toutes les patientes atteintes de cancer puissent bénéficier de la même prise en charge.

La vitrification ovocytaire est la technique de première intention chez les femmes pubères dans le cadre du cancer et des pathologies bénignes (28,29). L'efficacité et la sécurité pour les enfants nés issus de cette technique sont bien démontrées (33,34,43–46). L'équipe d'Ana Cobo et al. (36) a montré que les chances de grossesse sont corrélées au nombre d'ovocytes vitrifiés et à l'âge de la patiente. Ainsi, 8 à 10 ovocytes matures MII sont nécessaires pour obtenir des chances de grossesse future. La récente étude d'Ana Cobo (47) comparant les résultats de stimulations ovariennes et les réutilisations ovocytaires en fonction des indications montre que le nombre d'ovocytes recueillis et vitrifiés par cycle est inférieur dans les pathologies bénignes (baisse de réserve ovarienne liée à l'âge) comparativement aux cancers. Le taux moyen de récupération des ovocytes vitrifiés est de plus de 80% toutes indications confondues et n'est pas significativement différent en fonction des indications.

Cependant, les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes sont significativement meilleurs en cas de pathologies bénignes et s'expliquent notamment par la possibilité de cumuler les cycles de stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire. Dans notre étude, nous retrouvons également moins d'ovocytes recueillis et vitrifiés par cycle dans le cadre des pathologies bénignes comparativement aux cancers. Notre taux de récupération des ovocytes vitrifiés est légèrement inférieur (70%), cela peut s'expliquer par une récente activité de réutilisation des ovocytes vitrifiés et la nécessité d'un apprentissage de la technique. De plus, peu de patientes ont réutilisé leurs ovocytes jusqu'à présent. L'étude de Rodriguez-Wallberg et al. (48) de 2019 a comparé les résultats de stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire et de réutilisations entre les pathologies bénignes et le cancer. 12.3 ovocytes matures avaient pu être vitrifiés dans le groupe pathologies bénignes vs 9.8 dans le groupe cancer ($p=0.02$). Cette différence peut s'expliquer par l'âge significativement plus élevé dans le groupe cancer. Parmi les patientes ayant bénéficié d'une préservation ovocytaire, 75 avec antécédent de cancer (12%) et 53 avec antécédents de pathologie bénigne (17%) ont demandé une réutilisation de leurs ovocytes vitrifiés. Leur étude a montré que les taux de naissances vivantes étaient significativement plus élevés dans les pathologies bénignes comparativement aux cancers (47% vs 21%, $p=0.02$). Le nombre de patientes ayant bénéficié d'une dévitrification ovocytaire dans notre centre est insuffisant pour conclure sur les taux de naissance vivante.

La vitrification ovocytaire est une technique efficace mais qui nécessite d'obtenir un maximum d'ovocytes matures vitrifiés tout en tenant compte de l'urgence thérapeutique. Le protocole de double stimulation ovarienne permet d'augmenter le pool d'ovocytes vitrifiés en un minimum de temps. Elle est utile en cas de réponse

insuffisante à la première stimulation. Dans notre centre, aucune patiente n'a réutilisé ses ovocytes vitrifiés dans ce contexte mais les données de la littérature ne semblent pas démontrer de différence significative sur le taux de fécondation et les taux de grossesse entre les deux vagues de stimulation (49–51). En cas d'urgence thérapeutique, un protocole de stimulation ovarienne type random-start peut être proposé pour ne pas retarder la prise en charge. Les différentes études ont démontré qu'il n'existe pas de différence significative sur le nombre d'ovocytes recueillis comparativement au protocole de stimulation en phase folliculaire (52,53).

La congélation embryonnaire n'est actuellement plus proposée en première intention car elle s'inscrit dans un projet de couple et non de préservation de fertilité individuelle.

Depuis peu, la congélation de cortex ovarien n'est plus considérée comme une technique expérimentale. La première naissance par autogreffe a été rapportée par Donnez et al. (54) en 2004 en Belgique chez une patiente atteinte d'un lymphome de Hodgkin. En 2020, plus de 200 naissances dans le monde sont issues de cette technique avec des taux de naissances vivantes d'environ 30% selon les données de la littérature (55–59). Cette technique démontre ainsi son efficacité (28,55,60,61). L'étude de Dolmans et al.(59) de 2021 rapporte l'expérience de 5 centres Européens sur la greffe de cortex ovarien réalisée chez 285 femmes. Parmi elles, 26% ont donné naissance à au moins un enfant avec un total de 95 enfants nés en bonne santé. Le taux de grossesses obtenues spontanément était comparable à celui des grossesses obtenues par FIV (40 vs 36%). C'est actuellement la seule technique pouvant être proposée aux filles prépubères et lorsqu'il existe une contre-indication à la stimulation ovarienne. Cependant, elle nécessite une réserve ovarienne suffisante lors du prélèvement pour offrir de réelles chances de grossesse ultérieure. En effet, une perte de 50 % des follicules est souvent décrite dans les premiers jours après la greffe en

raison de l'hypoxie précoce post transplantation (29). L'âge est donc un facteur limitant et cette technique n'est donc pas recommandée chez les patientes de plus de 35 ans (62). De plus, elle nécessite de prendre en compte le risque théorique de réintroduction de la maladie lors de la greffe (63). Actuellement, ce risque est considéré comme élevé en cas d'antécédent de leucémie, de neuroblastome ou de lymphome de Burkitt (29). En dehors du rétablissement des fonctions de reproduction, l'autogreffe de cortex ovarien est la seule technique permettant de rétablir la fonction endocrine chez les femmes en IOP (60). La durée de vie moyenne d'un greffon est estimée à 4/5 ans après la transplantation et pourrait persister jusqu'à 7 ans selon les données de la littérature (29).

Le faible nombre de patientes ayant bénéficié d'une greffe de cortex ovarien dans notre centre ne nous permet pas encore d'en analyser les résultats en termes de chances de grossesses et de naissances vivantes. Récemment, trois patientes ont effectué une demande de réutilisation pour fin d'année 2021.

Dans un but de maximiser les chances de grossesses ultérieures, la combinaison de congélation de cortex ovarien associée à une vitrification ovocytaire a été étudiée par plusieurs auteurs (64). Dolmans et Donnez (29) suggèrent d'associer une congélation de cortex ovarien suivi d'une vitrification ovocytaire chez les patientes pubères traitées par chimiothérapie à haut risque d'IOP. Dans notre centre une double préservation par combinaison de congélation de cortex ovarien et vitrification ovocytaire a été effectuée chez 3 patientes atteintes d'hémopathies malignes et 1 patiente atteinte de drépanocytose, mais aucune d'entre elle n'a effectué de demande de réutilisation.

Notre expérience en termes de réutilisation ovocytaire et de greffe de cortex ovarien est récente et les patientes peu nombreuses mais les premiers résultats sont prometteurs.

Les agonistes de la GnRH sont encore largement prescrits, ils ont pour avantage d'être contraceptifs et d'induire une aménorrhée thérapeutique en cas de chimiothérapie tératogène ou responsable de thrombopénie mais l'efficacité sur la protection ovarienne n'est pas démontrée et ils ne doivent plus être proposés en tant que technique médicamenteuse de préservation de la fertilité (37,65).

Bien que toutes ces techniques aient pour but d'aider les patientes à accomplir leur projet parental ultérieur, nombre d'entre elles obtiennent des grossesses spontanées malgré des réserves ovariennes parfois très basses. Nous tentons de recontacter régulièrement nos patientes mais le nombre précis de grossesses spontanées dans notre cohorte n'est pas connu.

Les techniques de préservation de la fertilité sont en évolution constante et de nouvelles thérapeutiques sont en développement. La maturation ovocytaire in vitro (MIV) est une technique expérimentale consistant à faire maturer au laboratoire des ovocytes immatures recueillis in vivo par ponction ovocytaire ou ex vivo sur pièce d'ovariectomie. Cette technique est intéressante lorsqu'il existe une contre-indication à la stimulation ovarienne et n'est pas dépendante du cycle menstruel mais elle nécessite une bonne réserve ovarienne. Une première naissance vivante en France a été rapportée par l'équipe de Grymberg et al. en 2020 (39) chez une patiente atteinte d'un cancer du sein et contre indiquée à la stimulation ovarienne. Dans le monde, des naissances après transferts d'embryons issus d'ovocytes obtenus par MIV ont été rapportées mais les premières études semblent retrouver des taux de grossesse

inférieurs qu'après transfert d'embryon issu d'ovocyte mature obtenu après stimulation (38). Cette technique pourrait à l'avenir être envisagée chez les patientes présentant une contre-indication à la greffe de cortex ovarien congelé. Des thérapeutiques innovantes à visée de protection ovarienne sont à l'étude. Parmi celles-ci, sont étudiées les injections d'AMH visant à protéger contre l'activation accrue des follicules primordiaux et leur perte induite par la chimiothérapie, les médicaments de la voie AKT qui régule l'activation des follicules antraux ou encore d'autres thérapeutiques à visée de protection de la vascularisation ovarienne pendant la chimiothérapie (66–70). Elles pourraient à l'avenir être utilisées dans des cas d'urgences thérapeutiques et permettraient de diminuer la lourdeur des protocoles de préservation de la fertilité, le but étant d'obtenir des grossesses spontanées. Enfin, des recherches sont actuellement menées sur la conception d'ovaires artificiels élaborés à partir des follicules primordiaux et primaires isolés d'un tissu ovarien congelé et réintégrés dans une matrice 3D chez des patientes contre indiquées à la greffe (71). A noter également qu'une première naissance vivante obtenue après allogreffe de cortex ovarien entre jumelles monozygotes atteintes de syndrome de Turner en mosaïque a été rapportée en 2011 par Donnez et al. (72).

Actuellement en France, la préservation de la fertilité n'est accessible qu'aux femmes atteintes de pathologies dont les traitements ou la maladie elle-même est potentiellement à risque pour leur fertilité ultérieure. La loi de bioéthique promulguée le 02 août 2021 prévoit l'élargissement de la préservation de la fertilité aux indications non médicales, déjà pratiquée dans de nombreux pays d'Europe et du monde. L'activité de préservation pourrait alors être plus importante permettant de poursuivre le développement et l'amélioration des techniques. Dans cette indication, la technique de première intention est la vitrification ovocytaire. L'étude de Schon SB et al. (73)

comparant les données en termes de résultats dans ces indications non médicales montre qu'il n'y a pas de différence significative sur le nombre d'ovocytes total et matures recueillis comparativement aux patientes atteintes de cancer.

Conclusion

L'activité de préservation de la fertilité féminine s'est largement développée ces dix dernières années que ce soit en France, en Europe ou dans le monde. Notre centre a mis en place un parcours spécifique afin de faciliter l'adressage et l'accès aux patientes. Ainsi, de nombreuses patientes ont pu bénéficier d'une vitrification ovocytaire ou d'un prélèvement de cortex ovarien, ces deux techniques n'étant plus considérées comme expérimentales.

Les demandes de réutilisations sont récentes et encore peu nombreuses mais la survenue de grossesses et de naissances vivantes issues de ces techniques démontrent leur intérêt et leur efficacité.

Le centre Lillois de préservation de la fertilité est un des seuls à proposer un observatoire de la fertilité. L'adhésion des patientes est excellente et ce suivi a long terme nous permet d'améliorer nos connaissances sur l'impact des traitements dans le temps.

Des nouvelles méthodes de préservation sont en cours d'expérimentation. Augmenter les chances de grossesses ultérieures et diminuer la lourdeur des protocoles actuels sont les défis des prochaines années.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2019;106(7):617-34.
2. Desandes E, Lacour B, Clavel J. Les cancers des adolescents et des jeunes patients : vision épidémiologique et organisations des soins en France. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2016;103(12):957-65.
3. Desandes E. Épidémiologie des cancers de l'adolescent. Rev Oncol Hématologie Pédiatrique. 1 juin 2013;1(1):15-20.
4. Raze T, Lacour B, Cowppli-Bony A, Delafosse P, Velten M, Trétarre B, et al. Cancer Among Adolescents and Young Adults Between 2000 and 2016 in France: Incidence and Improved Survival. J Adolesc Young Adult Oncol. 15 mai 2020;10(1):29-45.
5. Panorama des cancers en France_2021.pdf.
6. Annunziata MA, Muzzatti B, Flaiban C, Gipponi K, Carnaghi C, Tralongo P, et al. Long-term quality of life profile in oncology: a comparison between cancer survivors and the general population. Support Care Cancer. févr 2018;26(2):651-6.
7. Schulte FSM, Chalifour K, Eaton G, Garland SN. Quality of life among survivors of adolescent and young adult cancer in Canada: A Young Adults With Cancer in Their Prime (YACPRIME) study. Cancer. 15 avr 2021;127(8):1325-33.
8. Firkins J, Hansen L, Driessnack M, Dieckmann N. Quality of life in « chronic » cancer survivors: a meta-analysis. J Cancer Surviv Res Pract. août 2020;14(4):504-17.
9. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, et al. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. Int J Environ Res Public Health. oct 2020
10. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. Clin Obstet Gynecol. déc 2010;53(4):727-39.
11. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. Int J Mol Sci. 27 oct 2019
12. Le Bihan-Benjamin C, Hoog-Labouret N, Lefeuvre D, Carré-Pigeon F, Bousquet PJ. Fertility preservation and cancer: How many persons are concerned? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. juin 2018;225:232-5.
13. Code de la santé publique - Article L2141-1. Code de la santé publique.
14. Code de la santé publique - Article L2141-11. Code de la santé publique.
15. ASCO Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients: Guideline Summary. J Oncol Pract. mai 2006;2(3):143-6.

16. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 5 avr 2018;36(19):1994-2001.
17. Letourneau JM, Ebbel E, Smith J, Katz A, Katz P, Rosen MP. Fertility counseling before cancer treatment can minimize the negative quality of life impact associated with being infertile after treatment. *Fertil Steril*. 1 sept 2011;96(3, Supplement):S10.
18. Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. *J Psychosoc Oncol*. 2015;33(4):333-53.
19. Bastings L, Baysal Ö, Beerendonk CCM, Braat DDM, Nelen WLDM. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum Reprod*. 10 oct 2014;29(10):2228-37.
20. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer*. 2015;121(22):3938-47.
21. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pre-treatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 15 mars 2012;118(6):1710-7.
22. Logan S, Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):583-97.
23. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 1 juill 2017;23(4):433-57.
24. Ussher JM, Parton C, Perz J. Need for information, honesty and respect: patient perspectives on health care professionals communication about cancer and fertility. *Reprod Health*. 5 janv 2018
25. 2014-02-03_plan_cancer.pdf
26. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. *Hum Reprod Open*. 14 nov 2020
27. recommandations-2021-INCa-Préservation-fertilité_thésaurus.pdf.
28. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. Massachusetts Medical Society; *N Engl J Med*, 25 oct 2017
29. Dolmans M-M, Donnez J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 janv 2021;70:63-80.
30. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 mai 2016;45(5):424-44.

31. Poirot C, Chevillon F, Drouineaud V, Chalas C, Dhedin N. Préservation de la fertilité féminine. *Rev Francoph Lab.* 1 juill 2018;2018(504):52-6.
32. Decanter C, Robin G. Stratégies de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein ou d'hémopathie maligne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 oct 2013;41(10):597-600.
33. Coello A, Pellicer A, Cobo A. Vitrification of human oocytes. *Minerva Ginecol.* août 2018;70(4):415-23.
34. De Munck N, Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology.* oct 2017;78:119-27.
35. Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril.* 1 avr 2020;113(4):836-44.
36. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* mars 2016;105(3):755-764.e8.
37. Dolmans M-M, Taylor HS, Rodriguez-Wallberg KA, Blumenfeld Z, Lambertini M, von Wolff M, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. *Fertil Steril.* oct 2020;114(4):725-38.
38. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet.* avr 2018;35(4):583-92.
39. Grynberg M, Mayeur Le Bras A, Hesters L, Gallot V, Frydman N. First birth achieved after fertility preservation using vitrification of in vitro matured oocytes in a woman with breast cancer. *Ann Oncol.* févr 2020;S0923753420359238.
40. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 26 mars 2014;12:26.
41. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 1 mai 2014;20(3):370-85.
42. Wong QHY, Anderson RA. The role of antimüllerian hormone in assessing ovarian damage from chemotherapy, radiotherapy and surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2018;25(6):391-8.
43. Specchia C, Baggiani A, Immediata V, Ronchetti C, Cesana A, Smeraldi A, et al. Oocyte Cryopreservation in Oncological Patients: Eighteen Years Experience of a Tertiary Care Referral Center. *Front Endocrinol.* 2019;10:600.
44. Muñoz E, Domingo J, De Castro G, Lorenzo I, García-Velasco JA, Bellver J, et al. Ovarian stimulation for oocyte vitrification does not modify disease-free survival and overall survival rates in patients with early breast cancer. *Reprod Biomed Online.* 1 nov 2019;39(5):860-7.

45. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer M-J, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J Assist Reprod Genet.* 1 déc 2015;32(12):1781-7.
46. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril.* 1 oct 2014;102(4):1006-1015.e4.
47. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 1 déc 2018;33(12):2222-31.
48. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, Wikander I, Milenkovic M, Anastacio A, et al. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden—Trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):604-15.
49. GICA C, MAXIM B-G, BOTEZATU R, PELTECU G, PANAITESCU AM, IORDACHESCU D, et al. Double Ovarian Stimulation in the Same Ovarian Cycle. *Mædica.* mars 2021;16(1):102-6.
50. Vaiarelli A, Cimadomo D, Petriglia C, Conforti A, Alviggi C, Ubaldi N, et al. DuoStim – a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups J Med Sci.* 125(2):121-30.
51. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil Camb Engl.* déc 2017;20(4):248-53.
52. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* août 2016;33(8):971-80.
53. Muteshi C, Child T, Ohuma E, Fatum M. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase stimulation - cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 nov 2018;230:10-4.
54. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet.* 16 oct 2004;364(9443):1405-10.
55. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* août 2015;32(8):1167-70.
56. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* févr 2020;99(2):213-21.
57. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 1 mars 2018;109(3):478-485.e2.
58. Dolmans M-M, Falcone T, Patrizio P. Importance of patient selection to analyze in vitro fertilization outcome with transplanted cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril.* août 2020;114(2):279-80.

59. Dolmans M-M, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. mai 2021;115(5):1102-15.
60. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod*. 1 mai 2017;32(5):1046-54.
61. Hossay C, Donnez J, Dolmans M-M. Whole Ovary Cryopreservation and Transplantation: A Systematic Review of Challenges and Research Developments in Animal Experiments and Humans. *J Clin Med*. 2 oct 2020;9(10).
62. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 1 sept 2016;31(9):2031-41.
63. Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet*. 1 mars 2013;30(3):305-14.
64. Dolmans M-M, Marotta M-L, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Res*. 26 août 2014;7:80.
65. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev*. 1 janv 2019;72:65-77.
66. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 5 nov 2019;25(6):673-93.
67. Sonigo C, Beau I, Grynberg M, Binart N. AMH prevents primordial ovarian follicle loss and fertility alteration in cyclophosphamide-treated mice. *FASEB J*. 2019;33(1):1278-87.
68. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119854755.
69. Roness H, Kashi O, Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril*. 1 janv 2016;105(1):20-9.
70. Roness H, Spector I, Leichtmann-Bardoogo Y, Savino AM, Dereh-Haim S, Meirow D. Pharmacological administration of recombinant human AMH rescues ovarian reserve and preserves fertility in a mouse model of chemotherapy, without interfering with anti-tumoural effects. *J Assist Reprod Genet*. sept 2019;36(9):1793-803.
71. Dolmans M-M, Amorim CA. FERTILITY PRESERVATION: Construction and use of artificial ovaries. *Reproduction*. 1 nov 2019;158(5):F15-25.

72. Donnez J, Dolmans M-M, Squifflet J, Kerbrat G, Jadoul P. Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45,XO/46,XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril*. 1 déc 2011;96(6):1407-11.
73. Schon SB, Shapiro M, Gracia C, Senapati S. Medical and elective fertility preservation: impact of removal of the experimental label from oocyte cryopreservation. *J Assist Reprod Genet*. 1 sept 2017;34(9):1207-15.

Annexe 1



Fiche de liaison « Préservation de la fertilité »



- Par mail à emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr ou fax 03 20 44 66 43

Service de médecine et biologie de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.

Tel : 03 20 44 59 62 poste 30757 ou 03 20 44 68 97

- Rendez-vous en 48h
- Joindre la RCP et les sérologies virales si faites

Identification du patient :

Nom : Epouse : Prénom :
Date de naissance : ... / ... / Sexe : F ou M
Adresse :
Téléphone : Projet parental : Oui Non

Demande de consultation :

Date de la demande : ... / ... /
Médecin :
Coordonnées (tel et mail) :
Etablissement et service :

Données cliniques :

Taille : Poids : Surface corporelle :
Antécédents notables :
Sérologies prescrites (HIV, VHB, VHC et syphilis) : Oui Non Date : ... / ... /
Parité :
Patiente réglée : Oui Non Contraception :

Diagnostic oncologique :

Diagnostic :

Traitement déjà reçu : Oui Non Si oui, date de début : ... / ... /

Molécules et doses cumulatives reçues :

Projet thérapeutique : (Molécules et Doses cumulatives prévues)

Date prévue du début des traitements : ... / ... /

Préservation envisagée :

Accord de l'oncologue pour une préservation de la fertilité : Oui Non
Congélation ovocytaire : Oui Non ! Délai d'environ 15 jours 3 semaines !
Congélation de tissu ovarien : Oui Non ! Délai d'environ 1 semaine !
Si oui : Risque de localisation ovarienne : Oui Non
Autorisation de réutilisation ultérieure : Oui Non

Annexe 2



Fiche de liaison « Préservation de la fertilité » Cancer du sein



- Par mail à emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr ou fax 03 20 44 66 43

Service de médecine et biologie de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.

Tel : 03 20 44 59 62 poste 30757 ou 03 20 44 68 97

- Rendez-vous en 48h
- Joindre la RCP et les sérologies virales si faites

Identification du patient :

Nom : Epouse : Prénom :

Date de naissance : ... / ... / Sexe : F ou M

Adresse :

Téléphone : Projet parental : Oui Non

Demande de consultation :

Date de la demande : ... / ... /

Médecin :

Coordonnées (tel et mail) :

Etablissement et service :

Données cliniques :

Taille : Poids : Surface corporelle :

Antécédents notables :

Sérologies prescrites (HIV, VHB, VHC et syphilis) : Oui Non Date : ... / ... /

Parité :

Patiente réglée : Oui Non Contraception :

Diagnostic oncologique :

Diagnostic :

Histologie : RE ... % RP ... % HER2

Traitement :

Neo-adijuvant :

Date de début de CT envisagée : ... / ... /

Date du TEP Scan : ... / ... /

Adjuvant :

Date de chirurgie :

Tumorectomie ou Mastectomie totale :

Date de CT envisagée : ... / ... /

Date du TEP Scan : ... / ... /

Préservation envisagée :

Accord de l'oncologue pour une préservation de la fertilité : Oui Non

Congélation ovocytaire : Oui Non

Congélation de tissu ovarien/ hémiovariectomie : Oui Non

Si oui : Risque de localisation ovarienne : Oui Non

Autorisation de réutilisation ultérieure : Oui Non

AUTEUR : Nom : BAYART

Prénom : Noémie

Date de soutenance : 07 octobre 2021

Titre de la thèse : Préservation de la fertilité féminine : état des lieux au CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité féminine

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : Préservation de la fertilité, vitrification ovocytaire, congélation de cortex ovarien, cancer

Introduction : L'activité de préservation de la fertilité s'est largement développée ces dernières années. L'objectif de cette étude est d'évaluer et d'analyser les résultats de plus de 10 ans d'activité du centre de préservation de la fertilité féminine du CHU de Lille.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective, monocentrique, portant sur 675 patientes ayant effectué une préservation de la fertilité et 893 patientes suivies dans l'observatoire de la fertilité du centre de préservation de la fertilité du CHU de Lille depuis sa création jusqu'au 31 décembre 2020. Toutes les données ont été colligées de façon prospective.

Résultats : 711 préservations de la fertilité ont été effectuées chez 582 femmes pubères dont 522 vitrifications ovocytaires (73.5%), 164 congélations de cortex ovarien (23%) et 25 congélations embryonnaires (3.5%). 93 patientes prépubères ont bénéficié d'une congélation de cortex ovarien. Les principales indications de vitrification ovocytaire sont, tous âges confondus, les tumeurs ovariennes (30%, n=189), le cancer du sein (21%, n=132) et l'oncohématologie (16.4%, n=103). 15 patientes ont dévitrifié leurs ovocytes soit 3.8% des patientes, permettant d'obtenir 5 grossesses et 3 naissances vivantes (dont une gémellaire). 89 % des indications de préservation de cortex ovarien sont oncologiques notamment les cancers hématologiques (39%, n=100) et les cancers solides (33%, n=84). Deux patientes ont bénéficié d'une greffe de cortex ovarien permettant d'obtenir 1 naissance vivante. 893 patientes ont bénéficié d'un suivi dans l'observatoire de la fertilité.

Conclusion : L'activité de la préservation de la fertilité au CHU de Lille s'est fortement développée et un parcours spécifique a été mis en place pour faciliter l'accès aux patientes. La vitrification ovocytaire et la congélation du cortex ovarien ne sont aujourd'hui plus considérées comme des techniques expérimentales. Peu de réutilisations ont été réalisées à ce jour mais les premières grossesses et naissances vivantes sont encourageantes et démontrent l'intérêt et l'efficacité de ces techniques. Le CHU de Lille a mis en place un suivi longitudinal des patientes dans un « observatoire de la fertilité » afin d'améliorer le suivi des patientes et les connaissances sur l'impact des traitements à long terme.

Composition du Jury : Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Madame le Docteur Christine DECANter, Madame le Docteur Brigitte LEROY-MARTIN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Pauline PLOUVIER