



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le cadre de la
Préservation de la Fertilité de Lille – État des lieux en 2022**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022 à 14h
au Pôle Formation
par **Camille MARIA**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Laura KELLER

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Christine DECANter

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

PF : Préservation de la Fertilité

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

INCa : Institut National du Cancer

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

HAS : Haute Autorité de Santé

IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce

AMH : Hormone Antimüllérienne

CFA : Compte des Follicules Antraux

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

MIV : Maturation In vitro

MII : Métaphase II

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

TEP : Tomodensitométrie par Emission de Positons

MI : Métaphase I

VG : Vésicule Germinale

IUI : Insémination Intra-Utérine

RH : Récepteurs Hormonaux

THS : Traitement Hormonal Substitutif

FIV : Fécondation In Vitro

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde

IMC : Indice de Masse Corporelle

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TEF : Transfert d'Embryon Frais

Réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le cadre de la

Préservation de la Fertilité à Lille – État des lieux en 2022

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 7 |
| A. Cadre légal et recommandations générales pour la Préservation de la Fertilité | 7 |
| 1. Cadre légal et définitions | 7 |
| 2. Recommandations générales | 8 |
| B. Maladie et Fertilité | 10 |
| 1. Impact des traitements sur la fertilité | 10 |
| 2. Indications de la Préservation de la Fertilité | 14 |
| C. Techniques de Préservation de la Fertilité | 16 |
| 1. Généralités..... | 16 |
| 2. Vitrification ovocytaire après stimulation..... | 17 |
| 3. Autres techniques | 19 |
| D. Grossesse et Préservation | 21 |
| 1. Impact des traitements sur le déroulement de la grossesse..... | 21 |
| 2. Impact des pathologies sur la grossesse..... | 22 |
| 3. Prise en charge et optimisation de grossesse | 23 |
| II. MATÉRIELS ET MÉTHODES | 26 |
| A. Design de l'étude | 26 |
| B. Population étudiée | 26 |
| C. Parcours des patientes dans le cadre de la vitrification des ovocytes | 27 |
| 1. Protocole de stimulation ovarienne contrôlée | 28 |
| 2. Ponction ovocytaire – Recueil des ovocytes..... | 30 |
| 3. Vitrification ovocytaire | 31 |
| D. Parcours des patientes dans le cadre de la réutilisation des ovocytes cryopréservés | 33 |
| 1. Protocole de dévitrification ovocytaire et transfert embryonnaire | 33 |
| 2. Dévitrification ovocytaire | 34 |
| 3. Fécondation ovocytaire..... | 35 |
| 4. Préparation endométriale pour le transfert d'embryon..... | 36 |
| E. Évaluation d'une grossesse | 38 |
| 1. Définitions | 38 |
| 2. Suivi de la grossesse | 39 |
| F. Les effets indésirables | 39 |
| G. Analyse statistique | 40 |
| H. Critères d'évaluation | 40 |
| III. RÉSULTATS | 41 |
| A. Inclusion des patientes et analyse descriptive | 41 |
| 1. Indications de la préservation ovocytaire au CHU de Lille..... | 41 |
| 2. Flow Chart..... | 42 |
| 3. Description de la population étudiée..... | 42 |
| B. Caractéristiques et résultats de la stimulation ovarienne contrôlée | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 1. Paramètres de stimulation ovarienne | 45 |
| 2. Résultats de la stimulation ovarienne | 47 |
| C. Résultats de la dévitrification | 48 |
| 1. Cohorte ovocytaire..... | 49 |
| 2. Cycle de transfert embryonnaire..... | 52 |
| 3. Préparation endométriale et transfert embryonnaire | 52 |
| 4. Qualité spermatique..... | 53 |
| D. Résultats de grossesse..... | 54 |
| 1. Description de la population avec une grossesse..... | 54 |
| 2. Comparaison des patientes avec grossesse versus sans grossesse..... | 57 |
| 3. Devenir des patientes n'ayant pas obtenu de grossesse par la dévitrification ovocytaire | 57 |
| IV. DISCUSSION..... | 59 |
| V. CONCLUSION..... | 67 |
| VI. BIBLIOGRAPHE..... | 68 |
| VII. ANNEXE | 75 |

RESUMÉ

CONTEXTE : la préservation de la fertilité est une spécialité récente en plein essor. La vitrification ovocytaire s'est aujourd'hui imposée comme technique de première intention chez les patientes en âge de procréer. À ce jour, il existe peu d'études concernant les résultats de la réutilisation des ovocytes issus de la préservation de la fertilité dans le champ médical. L'objectif principal est d'évaluer le nombre de grossesses obtenues grâce aux ovocytes dévitrifiés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Étude rétrospective monocentrique, de données collectées prospectivement, entre janvier 2011 et juillet 2022. Description des patientes avec une pathologie bénigne ou maligne ayant réutilisé leurs ovocytes dans le cadre de la préservation de la fertilité au CHU de Lille. Les caractéristiques de la stimulation ovarienne contrôlée, les résultats de la cohorte ovocytaire et les résultats de grossesse ont été détaillés.

RÉSULTATS : 26 patientes âgées de $33,5 \pm 4,6$ ans ont été incluses et 35 cycles de réutilisation ont été analysés. Les patientes, au moment de la vitrification avaient $29,3 \pm 4,1$ ans avec un CFA à 18,3 follicules et une AMH à 22,0 pmol/L. 19 ont bénéficié de la préservation dans le cadre d'une pathologie maligne, et 7 pour une pathologie bénigne. Le nombre moyen d'ovocytes vitrifiés par patiente était de 8 ovocytes $\pm 4,3$. 175 ovocytes ont été dévitrifiés permettant l'obtention de 69 embryons. La survie ovocytaire totale est de 80,5%, le taux de fécondation de 67,3% et le taux d'embryonnement de 87,1%. Le nombre d'embryons obtenus/patiente est de $2,7 \pm 1,5$ embryons en 1 à 3 cycles de dévitrification ovocytaire. Il y a eu 30,8% de grossesses cliniques (n=8) et 26,9% de naissances d'enfants en bonne santé (n=7). Il n'a pas été retrouvé de complication obstétricale ou néonatale significative.

CONCLUSION : Les taux de grossesse lors de la réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le champ médical sont encourageants. La technique de vitrification est de plus en plus performante. Le suivi des patientes doit être au cœur de la prise en charge, important au bon déroulement du projet de grossesse. Une information des modalités et des chances de grossesse est indispensable. Les données concernant la sécurité à la fois des techniques et des issues obstétricales et néonatales sont rassurantes. Un suivi au long terme est nécessaire afin d'améliorer nos connaissances sur la sécurité et l'efficacité de la procédure.

I. INTRODUCTION

A. Cadre légal et recommandations générales pour la Préservation de la Fertilité

1. Cadre légal et définitions

Avec les progrès de la médecine, les problématiques liées à la fertilité évoluent avec des patients jeunes et des techniques de préservation de la fertilité en constante évolution et amélioration.

D'après la Société Européenne de la Reproduction Humaine et de l'Embryologie (ESHRE) « la préservation de la fertilité » (PF) est utilisée pour désigner les interventions et les procédures ayant pour but la préservation de la chance d'avoir un enfant quand la fertilité pourrait être altérée par un état de santé ou ses traitements » (1).

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans le cadre de la loi de bioéthique avec les textes de 2004, de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par la Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32, modifié à nouveau en 2021 : « *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* » (2).

Initialement ouverte aux couples hétérosexuels, la loi de 2021 permet une extension aux femmes non mariées et aux femmes en couple avec des femmes, ainsi qu'une préservation de la fertilité dite « sociétale », sans condition d'infertilité pour les femmes à compter du 29^{ème} anniversaire et jusqu'au 37^{ème} anniversaire en vue de la réalisation d'une assistance médicale à la procréation (AMP) ultérieure (3).

En France, la préservation de la fertilité est prise en charge à 100% par la sécurité sociale, la loi prévoit une utilisation possible des gamètes jusqu'à la quarante-cinquième année de la femme (3).

2. Recommandations générales

a) INCa

Dans le cadre du cancer, d'après les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) de 2021 : « *Il est recommandé d'informer toute personne du niveau de risque de gonadotoxicité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée en fonction du protocole de chimiothérapie envisagé, dès la consultation d'annonce du diagnostic ou de la proposition thérapeutique* » (4). Le plan Cancer 2014-2019 prévoit d'informer les patients des techniques de PF dès l'annonce de la maladie que les traitements à venir soient gonadotoxiques ou non.

Selon la recommandation, la cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne est la technique de préservation de la fertilité de première intention chez les patientes pubères, réglées, en cas de chimiothérapie de toxicité modérée à moyenne, avant 38 ans (4).

Entre 38 et 40 ans, il est recommandé de discuter au cas par cas de l'indication de conservation ovocytaire en fonction des marqueurs de la réserve ovarienne (5). Chez les jeunes adolescentes réglées, la technique doit être discutée en fonction de la maturité et de l'acceptabilité de la procédure de la ponction vaginale par la jeune fille (4). De plus, chez les femmes ayant eu un traitement gonadotoxique, un suivi est recommandé afin de surveiller la fonction ovarienne.

b) ESHRE

Les recommandations européennes insistent sur l'importance de l'information claire et objective des techniques et des possibilités, mais aussi des chances de réussite des différentes techniques, ainsi qu'une sensibilisation importante du corps médical en contact avec les malades. Les recommandations permettent l'extension de la préservation de la fertilité en dehors des traitements gonadotoxiques, aux insuffisances ovariennes prématurées (IOP), à la population trans-genre, et à la préservation dite sociétale (1). Un accompagnement psychologique peut être proposé aux patientes.

L'objectif de ces techniques est de permettre d'avoir un impact important sur la qualité de vie. Les études montrent toutefois une répartition encore inégale dans l'accès à l'information et la préservation de la fertilité avec un adressage de patientes atteintes de cancer entre 45% et 85% vers un médecin référent de la fertilité (6–8). Néanmoins, selon l'étude de Mangiardi-Verdi et al, après information, seules 36% des patientes atteintes d'un cancer du sein réalisent une PF (7).

c) Recommandations sur l'endométriose

En 2018, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) associé à la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent la proposition systématique par congélation ovocytaire, lors d'une endométriose ovarienne à risque d'altération quantitative du stock folliculaire (endométriomes récidivants, chirurgies itératives, endométriomes bilatéraux quels que soient leurs volumes, endométriomes unilatéraux volumineux, un seuil de 5 cm a été évoqué). On préconise plusieurs cycles de stimulation ovarienne (1 à 3 cycles). En revanche, la préservation de la fertilité avant une première chirurgie d'endométriose ou dans le cadre d'une endométriose pelvienne profonde est à discuter au cas par cas et principalement en cas de baisse de réserve préalable et selon le contexte clinique (9).

B. Maladie et Fertilité

1. Impact des traitements sur la fertilité

Différentes pathologies acquises et congénitales sont responsables d'une altération du capital ovarien, et impactent la fertilité et la fonction de reproduction des patientes par leur traitement et de leur évolution (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, gamétogenèse, qualité des gamètes, fonction endocrine, et sexualité), avec un différé du projet de grossesse (10). En parallèle, l'âge de la première grossesse en France, 30,9 ans en 2021 (11), est en augmentation constante depuis les années 1990. La question de la préservation de la fertilité est donc un élément primordial pour ces femmes n'ayant pas pu accomplir leur désir de parentalité.

On sait que la femme naît avec un stock folliculaire qui lui est propre. À la naissance, elle a déjà perdu de manière physiologique plus de la moitié de sa réserve et va continuer à en perdre tout au long de sa vie génitale jusqu'à l'arrêt du fonctionnement ovarien (12). Les différents traitements vont aussi impacter ce stock folliculaire.

a) Chimiothérapie et prédiction d'une récupération de la fonction ovarienne

Les différents traitements de chimiothérapie ont des impacts sur la fonction reproductrice à plusieurs échelles, à la fois sur le système endocrine et exocrine.

L'objectif de la chimiothérapie est d'interrompre les processus vitaux des cellules et d'arrêter la progression normale du cycle, ce qui engendre une atteinte des cellules à haut potentiel de prolifération. Une régénération des cellules somatiques est donc possible à l'inverse des cellules germinales qui n'ont pas ces capacités.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de la diminution du capital folliculaire. En effet, la chimiothérapie induit une déplétion de follicules primordiaux par l'intermédiaire des cassures d'ADN double brin, ainsi qu'une fibrose du stroma ovarien et des altérations vasculaires. Elle induit une hyper-activation de follicules primordiaux quiescents dormants qui sont ensuite détruits (13–15). Certaines chimiothérapies ont un impact plus important sur la fonction ovarienne. Il s'agit principalement des agents alkylants dont fait partie le cyclophosphamide (16). Pour aider les cliniciens dans les traitements et la préservation de la fertilité, une classification de la gonadotoxicité des chimiothérapies a été établie.

Tableau 1 : agents cytotoxiques classés en fonction de leur gonadotoxicité (16)

| Risque élevé | Risque intermédiaire | Risque faible à nul |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Cyclophosphamide</i> | <i>Doxorubicine</i> | <i>Méthotrexate</i> |
| <i>Busulfan</i> | <i>Cisplatine</i> | <i>Bléomycine</i> |
| <i>Melphalan</i> | <i>Carboplatine</i> | <i>5-Fluorouracil</i> |
| <i>Chlorambucil</i> | | <i>Actinomycine-D</i> |
| <i>Dacarbazine</i> | | <i>Mercaptopurine</i> |
| <i>Procarbazine</i> | | <i>Vincristine</i> |
| <i>Ifosfamide</i> | | <i>Vinblastine</i> |
| <i>Thiotepa</i> | | <i>Fluorouracile</i> |
| <i>Nitrogen Mustard</i> | | |

Plusieurs études ont montré l'impact des différents traitements sur la réserve ovarienne. Ainsi la méta-analyse d'Anderson montre une diminution de plus de 90% du taux d'AMH (hormone antimüllérienne) lors d'une prescription de chimiothérapie avec des différences de récupération selon le type de traitement, en insistant sur la dose cumulée et le taux d'AMH initial de départ (17). Le risque est donc une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec une altération de qualité ovocytaire.

A l'heure actuelle, plusieurs études sont en cours afin de trouver des algorithmes permettant de prédire de façon précise, quelles patientes auront la perte folliculaire la plus importante (18). L'objectif est de sélectionner au mieux les patientes à préserver (basés sur le type, la dose, la durée de traitement, le taux d'AMH avant les traitements, et les caractéristiques de la patiente). Dans de nombreuses études récentes, les facteurs apparaissant comme les plus importants dans la prédiction de récupération après chimiothérapie sont le CFA et le taux d'AMH avant traitement (19–22).

b) Radiothérapie

L'irradiation, quant à elle, peut avoir plusieurs impacts sur la fertilité à la fois sur les organes reproducteurs mais aussi lorsqu'il s'agit d'irradiation cérébrale ou totale (par exemple lors de lymphome). Sur les ovaires, l'irradiation induit une déplétion du stock folliculaire, associée à une fibrose ovarienne qui peut engendrer une baisse de réserve ovarienne jusqu'à une insuffisance ovarienne totale. La gravité sera dépendante de la dose, de l'âge, de la durée, du schéma de fractionnement, de la surface corporelle, ainsi que de la réserve ovarienne préexistante (10,23). Après irradiation crâniale ou crânio-spinale, l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut entraîner une insuffisance gonadotrope, pouvant être traitée par une prise en charge hormonale de supplémentation (10). La radiothérapie peut aussi entraîner des atteintes sur la vascularisation et des lésions de fibrose de l'utérus, pouvant favoriser les fausses couches, les retards de croissance intra-utérins (RCIU) ou les accouchements prématurés (24). La curiethérapie, de façon plus spécifique peut entraîner des lésions localisées dont les vaginites, pouvant être responsables de troubles d'ordre sexologique.

c) Chirurgie

La chirurgie agit de plusieurs manières pour limiter la fonction de reproduction. Une chirurgie de l'appareil reproducteur (ovariectomie, salpingectomie) a un impact direct, mais peut aussi être à l'origine de lésions inflammatoires à type d'adhérence au sein de la cavité abdominale pouvant diminuer les chances de fécondation. Une atteinte du col utérin peut également avoir un impact sur le risque obstétrical, avec des risques d'accouchements prématurés, et de fausses couches précoces et tardives (10).

2. Indications de la Préservation de la Fertilité

Devant les risques liés à certaines pathologies et à leurs traitements associés, des indications médicales précises ont été établies pour la PF.

a) Cancer

Le cancer reste la première cause d'altération du capital ovarien et du report du projet de grossesse. Le cancer du sein et les hémopathies malignes constituent les premières causes de cancer chez la femme jeune. On estime un taux d'incidence en 2017 d'environ 10 000 patientes de moins de 40 ans chaque année pouvant être concernées par un projet de grossesse. Ces dernières années, le taux de survie des pathologies malignes est d'approximativement de 80% à 5 ans chez les jeunes patientes ce qui conduit à des questionnements importants dans la prise en charge à distance de ces patientes (25,26). Des études ont montré la préoccupation importante des patientes, liée à la perte de la fertilité des traitements gonadotoxiques parfois aussi importante que le cancer en lui-même (27). Les tumeurs ovariennes « Borderline » de l'ovaire au bon pronostic carcinologique et certaines pathologies malignes avec des traitements radioactifs, font parties des indications de préservation.

b) Tumeurs ovariennes bénignes et endométriose

Les tumeurs ovariennes probablement bénignes (TOBP) dont l'endométriose ovarienne sont responsables d'une altération du stock folliculaire, avec des risques de complication et peuvent nécessiter des interventions chirurgicales à type de kystectomie ou ovariectomie. Ces pathologies peuvent de plus récidiver, avec un risque de ré-intervention (kyste dermoïde par exemple) (32). La maladie

endométriosique serait aussi responsable d'une altération de la qualité ovocytaire du fait du caractère inflammatoire chronique et dysimmunitaire de la maladie, pouvant être aggravée par les chirurgies itératives avec un risque de baisse de réserve ovarienne (9).

c) Hémopathie non maligne

Les hémopathies non malignes telles que la drépanocytose ou l'aplasie médullaire idiopathique peuvent nécessiter un traitement par autogreffe de cellules souches ou une allogreffe de moelle osseuse. Les patientes reçoivent alors une chimiothérapie à base d'alkylants à haute dose, associée parfois à une irradiation corporelle totale en pré-greffe, altérant leur fertilité future (28).

d) Génétique

Certaines maladies génétiques apparues de novo ou de transmission familiale, peuvent être à l'origine d'une IOP. L'IOP est diagnostiquée chez une femme de moins de 40 ans ayant une aménorrhée de plus de 4 mois ou une spanioménorrhée sévère avec élévation des gonadotrophines et un oestradiol bas. C'est le cas, par exemple du syndrome de Turner (45X0), ou lors d'anomalies géniques identifiées sur le chromosome X dont le syndrome de l'X fragile (mutation des gènes FMR1 et FMR2). Un conseil génétique avant la mise en route d'une grossesse sera proposé (29).

e) Maladie auto-immune

Le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, ou la néphropathie auto-immune peuvent nécessiter un traitement par cyclophosphamide, ce qui en fait une

indication de préservation (30). De plus, certaines maladies auto-immunes peuvent être à l'origine d'une IOP pouvant conduire à anticiper la perte folliculaire (31).

C. Techniques de Préservation de la Fertilité

1. Généralités

Dans ce contexte d'atteinte de la fertilité féminine, il existe différents procédés de préservation de la fertilité selon l'âge, l'indication, la faisabilité, le statut pubertaire et la pathologie de la patiente. L'une des principales techniques est la vitrification ovocytaire (4).

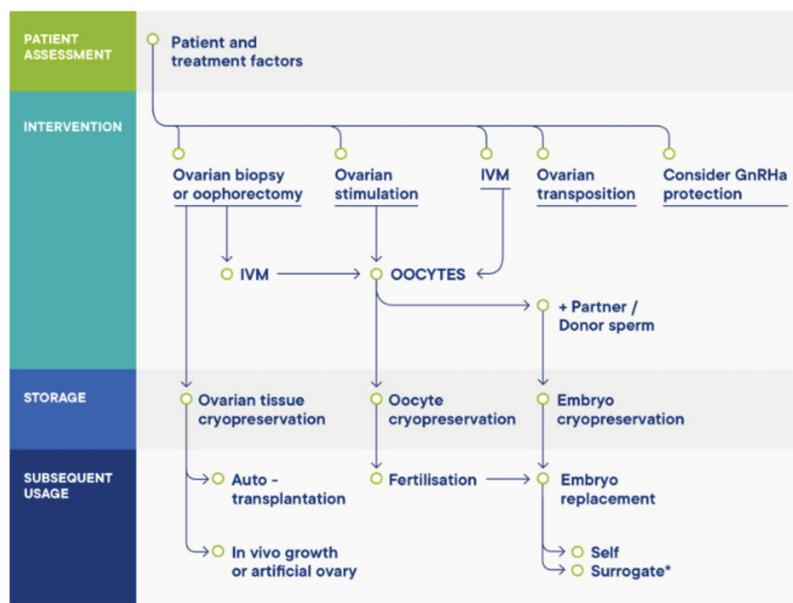


Figure n°1 : schéma des différentes possibilités de PF chez la femme (1)

Les autres possibilités sont : la vitrification embryonnaire, la cryopréservation de tissu ovarien, la transposition des ovaires lors de radiothérapie, ainsi que des techniques moins consensuelles (agoniste GnRH lors d'une chimiothérapie ou la maturation in vitro). Les études sont rassurantes quant à l'absence de perte de chance sur la

guérison et la prise en charge en oncologie de la PF avec un délai supplémentaire faible avant l'instauration des traitements (33).

2. Vitrification ovocytaire après stimulation

La vitrification ovocytaire consiste en la congélation d'ovocytes matures obtenus après hyperstimulation ovarienne contrôlée. Il est maintenant bien établi, qu'il s'agit de la méthode de préservation de première intention chez les patientes après la puberté (4,34). Il s'agit d'une technique utilisée depuis plusieurs années, qui a démontré son efficacité et sa sécurité (35). En effet, il a été montré que les taux de grossesse sont comparables qu'il s'agissent d'ovocytes frais ou congelés (36,37). De plus, les données sont rassurantes quant aux risques de la stimulation ovarienne chez les patientes avec une PF atteintes de cancer sur les taux de récurrence et de mortalité (38).

La technique s'appuie sur la congélation ultrarapide consistant à plonger les ovocytes directement dans l'azote liquide à -196°C . La vitrification permet d'éviter la formation de cristaux de glace à l'intérieur et à l'extérieur de l'ovocyte pouvant léser l'ovocyte lors de la congélation (39). La vitrification ovocytaire est autorisée en France depuis 2011 en accord avec la Loi de Bioéthique (40). Par principe de précaution, la vitrification n'est pas indiquée si la patiente est en cours de chimiothérapie afin d'éviter de conserver des ovocytes matures porteurs de lésions d'ADN chimio-induites (4). Selon les recommandations, il est parfois possible d'associer une autre technique de PF afin de potentialiser les chances de naissance vivante (4).

Il existe deux systèmes principaux de vitrification, un système « fermé » et un système « ouvert ».

Le système ouvert consiste à exposer l'ovocyte à un contact direct avec l'azote liquide permettant d'offrir des vitesses de refroidissement favorables ($- 20\ 000^{\circ}\text{C}/\text{min}$) à la congélation d'ovocytes.

Le système fermé quant à lui, permet d'éviter les risques de contamination de l'échantillon lors du contact direct des gamètes avec l'azote liquide non stérile. En contrepartie, les vitesses de refroidissement sont diminuées ($- 5\ 000^{\circ}\text{C}/\text{min}$) induisant une augmentation de l'exposition au cryoprotecteur et un risque d'altération des gamètes. Toutefois, il permet de diminuer le risque d'altération des échantillons sur de longue période de stockage, encore mal connu lors d'exposition directe à l'azote.

Le système ouvert semble présenter une supériorité pour les ovocytes sur la survie. Cependant de nombreuses études récentes montrent que des taux similaires de survie et de grossesses sont obtenus grâce à des systèmes fermés (41,42).

Grâce à l'évolution des techniques, la réalisation de la PF peut être effectuée à n'importe quel moment du cycle, sans impact sur le nombre d'ovocytes cryopréservés par le protocole « Random Start » (43–45). Mais cela reste tout de même impossible en cas de chimiothérapie urgente compte tenu du délai incompressible de stimulation de quinze jours (46).

Différentes études ont montré l'impact du nombre d'ovocytes sur les résultats de grossesse et de l'âge au moment de la vitrification (35,47). Actuellement, aucun risque obstétrical et périnatal supplémentaire n'a été prouvé après utilisation des ovocytes cryopréservés (48).

3. Autres techniques

a) Vitrification embryonnaire

Cette technique de vitrification est de plus en plus remplacée par la cryopréservation ovocytaire. En effet, en cas de décès ou de séparation, l'utilisation des embryons est impossible. Les recommandations favorisent aujourd'hui la cryopréservation ovocytaire pour la visée personnelle et individuelle de la technique dans un cadre éthique et légal (4).

b) Cryopréservation de tissu ovarien

La cryopréservation de tissu ovarien permet, aux jeunes filles pré-pubères, aux patientes à haut risque gonadotoxique, contre-indiquées aux œstrogènes à forte dose, ou dans l'urgence, une alternative à la vitrification ovocytaire. En effet il s'agit d'une technique chirurgicale consistant à prélever des lambeaux ou un ovaire complet par coelioscopie sous anesthésie générale afin de réaliser une congélation lente. La cryoconservation de tissu ovarien représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution des fonctions exocrines et endocrines de l'ovaire (49). Il peut exister un risque de réimplantation de la maladie et certaines pathologies ne sont donc pas éligibles (carcinomes canauxaires infiltrants, les leucémies ou les lymphomes Hodgkiniens principalement) (50).

c) MIV : Maturation In Vitro

La maturation in vitro ou MIV consiste à faire maturer au laboratoire des ovocytes immatures. Il s'agit pour l'heure d'une technique expérimentale avec un manque de recul sur les données obstétricales et néonatales. Les ovocytes immatures sont

obtenus sans stimulation ovarienne selon deux possibilités : de façon in vivo par une ponction transvaginale des follicules antraux, soit ex vivo sur pièces d'ovariectomie (51). Les ovocytes peuvent être également récupérés lors d'une stimulation ovarienne. Les chances de grossesse sont plus faibles comparées aux ovocytes matures. L'équipe de Grynberg et Al a rapporté une naissance vivante chez une patiente de 29 ans ayant eu un cancer du sein, grâce à la technique de MIV (52).

d) Transposition des ovaires et transposition utérine

La transposition des ovaires peut être une option lors d'irradiation du pelvis. Plusieurs études sont en faveur d'une préservation de la fonction ovarienne endocrine dans 60 à 90% des cas (53,54). Mais pour le moment il existe peu de données sur les chances de grossesse spontanée après transposition ovarienne et la réalisation d'une fécondation in vitro est plus difficile du fait du manque d'accessibilité des ovaires (4). Dans le cadre d'une PF, il peut être intéressant d'associer une cryopréservation ovocytaire et une transposition ovarienne (4).

La transposition utérine est une technique décrite, mais reste expérimentale. Aucune recommandation n'est pour le moment envisagée lors d'irradiation pelvienne.

e) Analogues GnRH

Les analogues de la GnRH peuvent-être utilisés pour la prévention du risque d'IOP, mais les études sont encore peu consensuelles. Ainsi, une étude prospective randomisée récente de 2022 sur plus de 300 patientes met en évidence une diminution du nombre d'IOP lors de la prise d'analogues du GnRH (55), mais les résultats sur les taux de grossesse spontanée ne sont pas disponibles.

Dans le cas du cancer du sein, les différentes recommandations précisent que la prise d'analogue de GnRH peut être réalisée en complément ou de manière isolée, si on ne peut réaliser une autre technique (56,57). Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'une technique de PF pour le moment (1).

D. Grossesse et Préservation

Les recommandations sur la grossesse après traitements sont nombreuses. Nous avons vu les différents impacts des traitements sur la fonction de reproduction d'un point de vue de la fertilité et des techniques de préservation. Mais les pathologies et leurs traitements ont aussi un impact sur l'obtention, le déroulement, la voie d'accouchement ainsi que sur l'âge plus avancé de la grossesse, qui participent à une augmentation des risques inhérents à la grossesse.

1. Impact des traitements sur le déroulement de la grossesse

a) Chimiothérapie et radiothérapie

Un délai de deux ans après la fin des traitements de chimiothérapie est admis de manière assez universelle. En effet, au-delà du risque tératogène démontré de certaines chimiothérapies (58), il s'agit avant tout d'avoir du recul sur un risque de récurrence de la pathologie. En effet le risque de rechute est maximal dans les premières années suivant le premier cancer. Concernant la radiothérapie, un délai d'un an est recommandé avant de débuter une grossesse (59).

b) Hormonothérapie et cancer du sein

Une grande majorité des cancers du sein est hormonodépendante. Chez les patientes non ménopausées, un traitement par Tamoxifène® est alors indiquée pour une durée de 5 à 10 ans. L'impact sur la survie est bien démontré. Selon les recommandations, une contraception doit être utilisée dans la période de prise de l'hormonothérapie et jusqu'à 2 à 3 mois après l'arrêt de celui-ci d'après les auteurs (60). L'étude « POSITIVE » en cours, étudie l'impact de l'arrêt prématuré du Tamoxifène® pour permettre une grossesse, chez les patientes en rémission avec un bon pronostic carcinologique (61). De plus, les patientes présentant une tumeur sur-exprimant HER2, peuvent recevoir un traitement spécifique (Trastuzumab®). D'après une étude, il faut attendre en moyenne 6 mois après la fin des thérapies ciblées avant de débiter une grossesse à cause de la tératogénéicité évoquée, principalement aux deuxième et troisième trimestres de grossesse (62).

2. Impact des pathologies sur la grossesse

Certaines pathologies sont plus à risque pendant la grossesse. Ainsi, les pathologies hormonodépendantes ou auto-immunes ont un risque de récurrence ou de poussée lors d'une grossesse, un encadrement strict est donc important. Dans le cas du cancer, une revue de la littérature a montré un léger surrisque de RCIU, d'accouchement prématuré et de césarienne, chez les patientes avec un cancer du sein, ayant reçu de la chimiothérapie (63). En revanche les données sont rassurantes sur la récurrence à long terme peu importe le statut hormonal et génétique (64–66). On note même, chez les patientes ayant eu un cancer du sein avec une grossesse, un meilleur taux

de survie que les autres patientes à l'origine du « the healthy mother concept » (63). Enfin, certaines pathologies génétiques, comme par exemple la maladie de Turner, nécessitent une prise en charge spécifique, car des malformations congénitales sont fréquentes. Il existe en plus, un risque accru de complications obstétricales et néonatales (fausse couche, anomalie chromosomique, prématurité, RCIU principalement) (67). Un bilan cardiologique et endocrinien en anté-conceptionnel et un suivi régulier sont donc nécessaires.

3. Prise en charge et optimisation de grossesse

L'accord du médecin référent ou de l'oncologue est indispensable avant la mise en route d'un projet de grossesse que ce soit de manière spontanée ou avec l'aide des techniques d'AMP.

a) Intérêt d'une consultation pré-conceptionnelle

Les patientes ayant reçu des traitements cardiotoxiques ou systémiques peuvent bénéficier d'une consultation avec un obstétricien avant la grossesse afin d'optimiser les paramètres maternels et obstétricaux. En effet, les patientes ayant reçu de la chimiothérapie à base d'anthracycline ou une irradiation thoracique doivent réaliser un bilan cardiologique avant de débiter une grossesse. La cardiomyopathie est l'une des complications les plus communes. D'autres complications ont également été décrites telles que des atteintes péricardiques, ou des atteintes coronariennes (68). La grossesse étant une cause de stress cardiaque, une surveillance est donc requise (69). Il peut aussi s'agir de discuter des modalités d'allaitement possibles après mastectomie totale ou partielle.

De plus, certaines pathologies peuvent entraîner un déséquilibre hormonal (dysthyroïdie, lupus). Une surveillance et un équilibre doivent être instaurés avant le début de grossesse. Par exemple, une hypothyroïdie en début de grossesse peut être à l'origine de fausse couche précoce (70).

Il s'agit donc d'encourager les patientes désirant une grossesse de les englober dans un parcours global de soin.

b) Grossesse spontanée et optimisation de grossesse

Dans le cas de l'endométriose, ou des maladies avec une baisse de réserve ovarienne, il existe un risque plus important de difficulté à concevoir spontanément ou d'allongement du délai de conception (9,71).

Dans le cadre du cancer, une étude sur le cancer du sein montre que 36% des patientes atteintes de la maladie rapportent un intérêt pour une future grossesse dans les 5 ans (72). L'étude FEERIC (*Fertility, Pregnancy, Contraception after BC in France*) montre qu'après le cancer du sein, 26% des patientes traitées ont eu une grossesse et que la majorité était spontanée. On note que 12% des femmes de l'étude ont eu recours à de l'AMP (7). On observe donc des grossesses spontanées, toutefois il existe une réduction réelle du nombre de grossesse par rapport à la population générale (63). Devant ces données, une optimisation de la fertilité est indispensable du fait des contraintes liées à l'avancement dans l'âge, d'une moins bonne réserve ovarienne, mais aussi à la gestion des traitements et des risques de récurrence ou de poussées de certaines pathologies. Il s'agit donc d'aider les patientes dans leur projet de grossesse, à la fois en réalisant un bilan complet d'infertilité pour ne pas méconnaître une cause d'infertilité sous-jacente.

c) Grossesse et AMP

En cas d'impossibilité de grossesse spontanée, les techniques médicales sont alors envisagées. Les études sont rassurantes quant à la sécurité à la fois des techniques d'AMP et de leurs complications mais aussi sur le risque de récurrence ou de rechute principalement dans le cadre du cancer du sein (38,73).

Dans le cadre d'une endométriose opérée, un blocage ovarien par antagoniste GnRH peut être réalisé avant la prise en charge en fécondation in vitro afin d'éviter un risque de récurrence rapide.

Notre étude a pour but d'évaluer les chances de grossesse après vitrification ovocytaire dans le champ médical. Les données sont encore peu nombreuses au niveau national. **L'objectif est ainsi d'analyser les résultats de la réutilisation après 10 ans de préservation ovocytaire au CHU de Lille.**

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, de données collectées prospectivement, réalisée dans le centre d'Assistance Médicale à la Procréation et de Préservation de la Fertilité au centre Universitaire de Lille à Jeanne De Flandre, entre janvier 2011 et juillet 2022.

Le recueil des données a été réalisé en utilisant la base de données JFIV (logiciel de recueil, version n°1.8), les dossiers papiers ainsi que le dossier informatique sillage®.

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.

B. Population étudiée

Les critères d'inclusion au moment de la réutilisation des patientes étaient les suivants :

- Femme âgée de 18 à 45 ans
- Ayant réalisé une préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire à l'Hôpital Jeanne De Flandre à Lille
- Ayant eu l'accord écrit de l'oncologue ou du médecin référent pour une grossesse
- Ayant au moins 2 ans de recul après la fin des traitements de chimiothérapie
- Souhaitant réutiliser ses ovocytes cryopréservés

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Utilisation des ovocytes issus de la technique de congélation lente
- Accumulation ovocytaire suite à une hyporéponse dans le cadre de l'AMP
- Progression de la maladie contre-indiquant une grossesse
- Contre-indication à un traitement hormonal
- Mauvaise compréhension orale ou écrite de la langue française ne permettant pas un consentement éclairé

C. Parcours des patientes dans le cadre de la vitrification des ovocytes

Lors de la découverte d'une pathologie ou la nécessité d'un traitement altérant la fertilité, les patientes peuvent être adressées par n'importe quel médecin, mais principalement par les oncologues (notamment du centre Oscar Lambret).

Elles sont reçues pour les cas urgents dans les 24 à 48h après la demande du médecin référent, afin de bénéficier d'une consultation spécialisée dans le cadre de «l'Observatoire de la Fertilité». Les patientes reçoivent alors une information éclairée des possibilités de techniques de préservation de la fertilité.

Suite à cette consultation, les patientes peuvent bénéficier d'une évaluation de leur réserve ovarienne entre J2 et J5 d'un cycle menstruel avec une prise de sang (AMH, LH, FSH, oestradiol), ainsi qu'une échographie pelvienne avec un compte des follicules antraux. Une vitrification ovocytaire est proposée si la fonction ovarienne de la patiente le permet. Les patientes doivent alors rencontrer à la fois l'équipe médicale (sage-femme, médecin) et l'équipe de biologie.

L'AMH est mesurée à l'aide d'un kit immuno-enzymatique (AMH-EIA), fourni par

Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France). Le comptage folliculaire, c'est à dire des follicules compris entre 2 et 9 mm visibles en échographie, est réalisé sur un échographe Voluson E8 Expert (GE Systems) avec une sonde intra-vaginale de fréquence 5-9 MHz, par des opérateurs entraînés.

Dans le cadre d'une pathologie maligne, après la vérification de l'absence de contre-indication et de maladie évolutive (par exemple TEP-scanner,...), la vitrification ovocytaire doit-être réalisée avant le début de la chimiothérapie ou à distance de celle-ci.

1. Protocole de stimulation ovarienne contrôlée

Le protocole de stimulation est adapté au degré d'urgence et au nombre de cycle de préservation pouvant être réalisé.

Deux types de protocole de stimulation existent : le protocole classique et le protocole « Random Start ». Le protocole classique (agoniste ou antagoniste) consiste à débiter au début de la phase folliculaire. Le protocole « Random Start » permet de débiter la stimulation à tout moment du cycle menstruel, ce qui est utile lors d'une indication urgente (par exemple un traitement de chimiothérapie). Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette technique et l'absence de retard à la mise en route d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante (44)(45).

Dans les pathologies cancéreuses, on utilise un protocole par antagoniste ou par « Random Start ». Dans les autres indications, le protocole peut être agoniste ou antagoniste. Les doses de gonadotrophines (FSH+/- LH) sont adaptées selon l'âge de la patiente, sa réserve ovarienne, son indice de masse corporelle (IMC) ainsi que sa pathologie.

Protocole Agoniste

L'agoniste GnRH (Decapeptyl® 3mg, triptoréline, Ipsen pharma) est initié le 21^{ème} jour du cycle précédent (protocole agoniste long). Les injections de gonadotrophines sont débutées après contrôle échographique d'un blocage ovarien suffisant.

Protocole Antagoniste

Les gonadotrophines sont débutées dès le second jour du cycle menstruel. Un contrôle échographique et biologique est réalisé au 5^{ème} jour afin de débiter l'antagoniste GnRH (Fyrémadel® 0,25mg, ganirelix, Sun pharma France) pour bloquer l'ovulation.

Lors de la stimulation, selon le protocole, un monitoring est ensuite réalisé (échographie et prise de sang) autour du 6^{ème} ou 7^{ème} jour de stimulation, puis un contrôle tous les 2 à 4 jours est réalisé afin d'obtenir une réponse satisfaisante. Le déclenchement de l'ovulation est décidé pour induire la dernière étape de maturation ovocytaire, lorsqu'il y a au moins 3 follicules de plus de 18 mm à l'échographie pelvienne endo-vaginale et que la majorité des follicules intermédiaires mesure plus de 14 mm. Celui-ci est réalisé à l'aide d'une hCG recombinante (Ovitrelle®, choriogonadotrophine alpha, 250 µg, Serono Europe Limited) ou d'un agoniste GnRH (Decapeptyl® 0,2mg, triptoréline, Ipsen pharma), permettant de réduire le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO), ou d'une association des deux, principalement réalisée dans le cadre du cancer.

Protocole « Random Start »

L'injection de gonadotrophine débute peu importe le moment du cycle menstruel, que ce soit en phase folliculaire tardive ou en phase lutéale. La phase folliculaire tardive est définie après le septième jour du cycle avec la présence d'un follicule sélectionné (> 13mm) et un taux de progestérone < 2ng/ml. La phase lutéale est définie par un taux de progestérone > 5ng/ml ou par la présence d'un corps jaune.

La stimulation ovarienne est débutée tout de suite après la consultation médicale pour la phase lutéale ou après le déclenchement de l'ovulation en phase folliculaire tardive. Les taux d'oestradiol sont mesurés à chaque visite, l'antagoniste GnRH (Fyrémadel® 0,25mg, ganirelix, Sun pharma France) est ajouté lorsque le follicule dominant atteint 14 mm. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé lorsque les follicules atteignent 18-20mm (comme décrit ci-dessus).

2. Ponction ovocytaire – Recueil des ovocytes

La ponction d'ovocytes sous anesthésie loco-régionale est réalisée au moins 36h après le déclenchement de l'ovulation. Il s'agit d'une ponction par voie transvaginale. Les ovocytes sont ainsi recueillis par le laboratoire de médecine de la reproduction après examen à la loupe binoculaire du fluide folliculaire. Les ovocytes atrétiques sont écartés de toute manipulation ultérieure. Deux heures après la récupération, les ovocytes sont décoronés dans un environnement contrôlé à 37°C et enrichis à 6% de CO₂. En premier, ils le sont par une brève exposition des complexes cumulo ovocytaires à 80 UI/ml de solution de hyaluronidase (Hyaluronidase in Fercult flushing medium FertiPro™, Belgique), puis par dénudation manuelle de la corona radiata à l'aide d'une pipette (Flexipet™, Cook, USA).

Après évaluation de la maturité nucléaire, les ovocytes au stade de métaphase 1 et 2 et vésicules germinales (VG) sont vitrifiés selon les indications médicales. Les ovocytes atrétiques, dysmorphiques ou ceux dont la zone pellucide est altérée ne sont pas cryoconservés. Les Métaphase I (MI) et les VG sont congelés pour une « MIV Rescue » en cas de réutilisation ultérieure.

Les patientes doivent signer un consentement obligatoire pour la vitrification des ovocytes. Elles sont relancées ensuite annuellement par courrier pour statuer sur la conservation et le devenir de leurs ovocytes.

3. 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 préalablement dénudés sont vitrifiés dans un système de vitrification dit « fermé » (RapidTM Vitrolife®). Les solutions utilisées contiennent des concentrations croissantes en cryoprotecteurs à base d'éthylène glycol et de propanediol (RapidVit Oocyte Vitrolife®). Les ovocytes sont ainsi conservés dans des pailles rapidStraw® scellées, plongées et conservées dans de l'azote liquide à -196°C. Toutes les manipulations sont réalisées sous une hotte stérile chauffée à 37°C.

Les patientes sont informées du nombre d'ovocytes recueillis cryopréservés le jour de la ponction d'ovocytes. Un nouveau cycle peut être proposé en fonction du nombre d'ovocytes recueillis, du souhait de la patiente et de la possibilité de réaliser un cycle supplémentaire.

D. Parcours des patientes dans le cadre de la réutilisation des ovocytes cryopréservés

Les patientes avec une indication de PF sont adressées en consultation afin de recevoir des informations sur les techniques de préservation de la fertilité. Dans le cadre de l'Observatoire de la Fertilité, les patientes sont suivies régulièrement et elles peuvent exprimer leur désir de grossesse (cf annexe1).

En effet, une évaluation de la réserve ovarienne est réalisée, avant, pendant et après, les traitements à risque d'altération de la fertilité. L'évaluation de la réserve ovarienne est réalisée le jour des consultations, pendant le traitement par chimiothérapie, à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois et 24 mois après la fin des traitements. Après les 2 ans de suivi, une consultation est proposée une fois par an à la patiente.

En cas de désir de grossesse, après accord écrit des oncologues dans les pathologies malignes, et adaptation des traitements si nécessaire (molécule tératogène par exemple), les patientes et leur conjoint bénéficient d'un nouveau bilan complet de fertilité : hystérosalpingographie, bilan de réserve ovarienne, spermogramme avec test de Migration Survie. L'objectif est d'optimiser leur chance de grossesse spontanée ou de ne pas retarder leur projet en cas de facteurs d'infertilités surajoutés. Après un délai de 3 à 6 mois sans obtention de grossesse, ou d'emblée (dans le cas d'IOP, d'altération tubaire, endométriose profonde sévère, d'altération spermatique majeure, fenêtre thérapeutique courte de traitement,...), les femmes peuvent débuter des démarches d'AMP avec possibilité de réutilisation des

ovocytes cryopréservés, si elles le souhaitent ou, faire des tentatives d'insémination intra-utérines (IIU) selon les paramètres de la réserve ovarienne.

Une hystéroscopie ou une chirurgie tubaire pourront être proposées en cas d'anomalie. Une prescription d'acide folique 0,4mg est proposée aux patientes. Une consultation péri-conceptionnelle peut également être proposée selon les traitements reçus ou la chirurgie effectuée qui peut impacter l'utérus, ou le col utérin.

Dans le cas du cancer du sein, les patientes RH+ (récepteurs hormonaux positifs) sont sous hormonothérapie jusqu'à minimum 5 ans après la fin des thérapeutiques. Un arrêt temporaire peut-être discuté selon des critères bien définis. L'étude "POSITIVE" en cours (*Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrineresponsIVE brest cancer*) inclut des patientes RH+ avec un bon pronostic carcinologique (grade I à III), avec un désir de grossesse, ayant reçu au moins 18 à 30 mois de Tamoxifène® (Tamoxifène®, 10 mg, Téva Santé), avec un accord d'arrêt de 18 mois maximum pour d'obtenir une grossesse, afin de vérifier l'absence de récurrence chez les patientes (61). De plus, un délai de 3 mois sans traitement est préconisé avant de débiter une grossesse.

1. Protocole de dévitrification ovocytaire et transfert embryonnaire

Selon les différents paramètres ovariens après traitement de la patiente, ainsi que ses antécédents (maladie oestrogénodépendante ou non). Il existe plusieurs protocoles

de dévitrification ovocytaire pour la préparation endométriale et le transfert embryonnaire :

- Stimulation ovarienne douce +/- associée à un recueil ovocytaire (avec protocole agoniste, antagoniste comme décrit ci dessus)
- Cycle artificiel ou THS (traitement hormonal substitutif)
- Cycle spontané
- Cycle stimulé simple

Le choix est laissé au médecin référent en accord avec la patiente. Au début de la réutilisation des ovocytes cryopréservés, une stimulation ovarienne douce avec ponction ovarienne était régulièrement réalisée afin d'augmenter le nombre d'ovocytes en métaphase II. Cette technique est de moins en moins utilisée.

De plus, dans notre centre, nous pouvons réaliser plusieurs cycles de dévitrification en fonction du nombre d'ovocytes vitrifiés. L'objectif est d'optimiser un transfert embryonnaire frais (TEF) par rapport au transfert embryonnaire congelé (TEC), qui aurait un léger bénéfice sur les résultats de grossesse et un meilleur pronostic obstétrical (74,75).

2. Dévitrication ovocytaire

Le jour de la dévitrification dépend du protocole décidé. Il a lieu le jour de la ponction ovocytaire en cas de cycle stimulé, 36h après le déclenchement de l'ovulation lors d'un cycle spontané ou stimulé simple ou après plusieurs jours d'imprégnation à la progestérone et une épaisseur endométriale satisfaisante lors d'un THS variable selon le stade embryonnaire.

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, après 1 heure ou deux, une évaluation de la survie ovocytaire est réalisée avant injection permettant d'écarter les ovocytes lysés.

Les patientes doivent signer un consentement éclairé pour la dévitrification ovocytaire.

3. Fécondation ovocytaire

Les spermatozoïdes sont issus d'un recueil par masturbation au laboratoire de biologie ou de pailles congelées, avant dévitrification ovocytaire, pouvant provenir du conjoint ou d'un donneur.

La technique de fécondation in vitro par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (FIV/ICSI) est alors réalisée. En effet, il est recommandé de réaliser une FIV/ICSI pour augmenter les chances de fécondation par rapport à la FIV classique, dû principalement au durcissement de la zone pellucide après décongélation et à la préciosité des ovocytes. En effet l'ICSI permettrait d'augmenter les taux de fécondation de manière significative (76)(77).

Après ICSI, les ovocytes ainsi injectés, sont mis à incuber à 37°C à 6% de CO₂. Le stade de fécondation est évalué 17 à 18H post injection.

La stratégie du centre est d'obtenir des embryons transférables, la culture courte est donc privilégiée avec un transfert embryonnaire à un stade clivé précoce J2 ou J3.

Concernant les embryons surnuméraires obtenus : si la morphologie est optimale une congélation au stade J2/J3 est réalisée, si les critères sont non suffisants, ils sont poussés en culture jusqu'à J5/J6 (stade blastocyste selon la classification de Gardner(78)) et pourront être congelés. La procédure de vitrification embryonnaire est similaire à celle des ovocytes.

4. Préparation endométriale pour le transfert d'embryon

Il existe trois types de préparation endométriale : le cycle spontané, le cycle stimulé et le cycle artificiel. L'objectif est de rendre l'endomètre apte à l'implantation embryonnaire.

Le cycle artificiel ou THS consiste à prendre un traitement hormonal substitutif. Les patientes reçoivent un traitement par oestradiol naturel par voie orale ou transdermique de type Provames® (oestradiol, 2mg, Merus labs luxco, trois fois par jour) débuté le premier jour du cycle. La voie percutanée est préférée en cas de risque thrombo-embolique. Quatorze jours plus tard, une échographie par voie vaginale est effectuée afin de vérifier l'absence de fonctionnement ovarien et la mesure et l'aspect de la muqueuse utérine. Si les conditions sont favorables et que la muqueuse utérine mesure plus de 7 mm, un traitement progestatif de type Progestan Gé® (progestérone, 200 mg, Besins International, 200mg le matin et 400 mg le soir) est débuté. Le transfert embryonnaire est réalisé au 4^{ème} jour d'introduction s'il s'agit d'un embryon au stade clivé précoce et au 6^{ème} jour pour un

blastocyste. Le traitement est poursuivi jusqu'au test de grossesse. S'il est positif, le traitement est maintenu jusqu'à la douzième semaine d'aménorrhée.

La principale indication est la patiente avec des cycles irréguliers ou en insuffisance ovarienne.

Le cycle stimulé consiste en l'injection sous cutanée de faibles doses de gonadotrophines décidées par le médecin référent en prenant en compte l'âge, l'IMC, et l'AMH. Les patientes débutent un traitement au second jour du cycle menstruel par gonadotrophines (FSH ou HMG) avec un monitoring échographique et hormonal conventionnel. Le déclenchement de la maturation ovocytaire par HCG recombinant (Ovitrelle® 250 ug, choriotrophine alpha) est décidé si la muqueuse a un aspect en trois feuillets et mesure plus 7mm, associée à la présence d'un ou deux follicules ≥ 16 mm à l'échographie avec un taux d'oestradiolémie correspondant en regard. Un soutien de phase lutéale est débuté le soir du transfert embryonnaire par de la progestérone vaginale (progestan Gé®, progestérone 200 mg le matin et 400 mg le soir) jusqu'au test de grossesse. Si celui-ci est positif le traitement est poursuivi jusqu'à la première échographie vers la 4^{ème} ou 5^{ème} semaine de grossesse.

Le cycle spontané ne nécessite pas d'injection hormonale mais nécessite un cycle menstruel régulier. L'objectif principal est d'éviter une hyperoestradiolémie dans le cas de pathologie hormonodépendante. Il consiste à monitorer le cycle menstruel par des échographies et des dosage hormonaux. Une administration de HCG recombinante (Ovitrelle® 250 ug, choriotrophine alpha) peut parfois être réalisée afin d'optimiser l'ovulation mais n'est pas toujours nécessaire.

Protocole de transfert d'embryon

Le choix du nombre d'embryon(s) transféré(s) se fait au cas par cas en concertation avec la patiente, son conjoint, le médecin référent et le biologiste en prenant en compte les antécédents de la femme. Il est possible de transférer 1 à 2 embryons selon la qualité de la tentative, et de l'absence de contre-indication à une grossesse gémellaire. En cas de pathologie cancéreuse, le transfert d'un seul embryon est le plus souvent privilégié. Les embryons sont généralement transférés à un stade J2/J3. Le transfert embryonnaire est réalisé à l'aide d'un cathéter souple de type Elliocath® (laboratoire Ellios BioTek, Paris, France) sous contrôle échographique. Le cathéter est introduit dans la cavité utérine puis le ou les embryon(s) sont déposés à 1,5 – 2 cm du fond utérin. Le cathéter est ensuite examiné au microscope afin de vérifier l'absence d'un embryon restant accidentellement.

Lors du transfert embryonnaire, les patientes sous THS bénéficient d'une injection de progestérone retard® (Hydroxyprogestérone 500mg, bayer healthcare sas) en intramusculaire, maintenue 1 fois par semaine, associée à la poursuite du THS jusqu'à la douzième semaine d'aménorrhée.

E. Évaluation d'une grossesse

1. Définitions

Les patientes réalisent un test de grossesse par dosage d'hCG quantitatif plasmatique 12 jours après le transfert d'un blastocyste et 14 jours après le transfert d'un embryon J2/J3.

La grossesse biochimique est définie par un taux d'hCG positif sans visibilité d'un sac gestationnel à l'échographie.

La grossesse clinique est définie par la visibilité d'un sac gestationnel dans la cavité utérine ou en extra-utérine avec un embryon à l'échographie.

En cas de test positif, une échographie précoce est alors prévue avec le médecin référent de la patiente autour de 6 à 7 semaines d'aménorrhée.

Une naissance vivante, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, est définie par une naissance après 22 semaines d'aménorrhée et/ou un poids de naissance supérieur à 500g.

2. Suivi de la grossesse

Les patientes avec une grossesse évolutive ont été suivies par un obstétricien ou une sage femme dans l'hôpital de leur choix. Les pathologies de grossesse ont été compilées ainsi que la voie d'accouchement et le poids du ou des enfant(s) à la naissance.

F. Les effets indésirables

Les données sur les effets indésirables des traitements de stimulation ovarienne ont été relevées. Il s'agit des complications nécessitant une hospitalisation ou un suivi ambulatoire de la patiente au décours ou à distance du geste. Le syndrome d'hyperstimulation est défini par une augmentation majeure du volume ovarien, une augmentation de la perméabilité capillaire aboutissant à de l'ascite, des épanchements péricardiques ou thoraciques responsables de douleurs et/ou de

dyspnée pouvant avoir de graves complications générales de type thromboembolique (79).

G. Analyse statistique

Concernant les variables quantitatives, le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les moyennes des deux groupes. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives si la valeur du p était inférieure à 0.05.

H. Critères d'évaluation

Cette étude a pour but d'évaluer le taux de grossesse clinique obtenu lors de la réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le cadre de la Préservation de la Fertilité à Lille. Les critères de jugements secondaires sont le taux de survie des ovocytes après dévitrification, le taux de fécondation, le taux d'embryonnement, et le nombre d'embryon(s) obtenu(s) et la qualité embryonnaire, le taux de naissance vivante, ainsi que le taux de congélation embryonnaire (nombre du surplus d'embryon pouvant être vitrifié, obtenu après dévitrification ovocytaire).

III. RÉSULTATS

A. Inclusion des patientes et analyse descriptive

1. Indications de la préservation ovocytaire au CHU de Lille

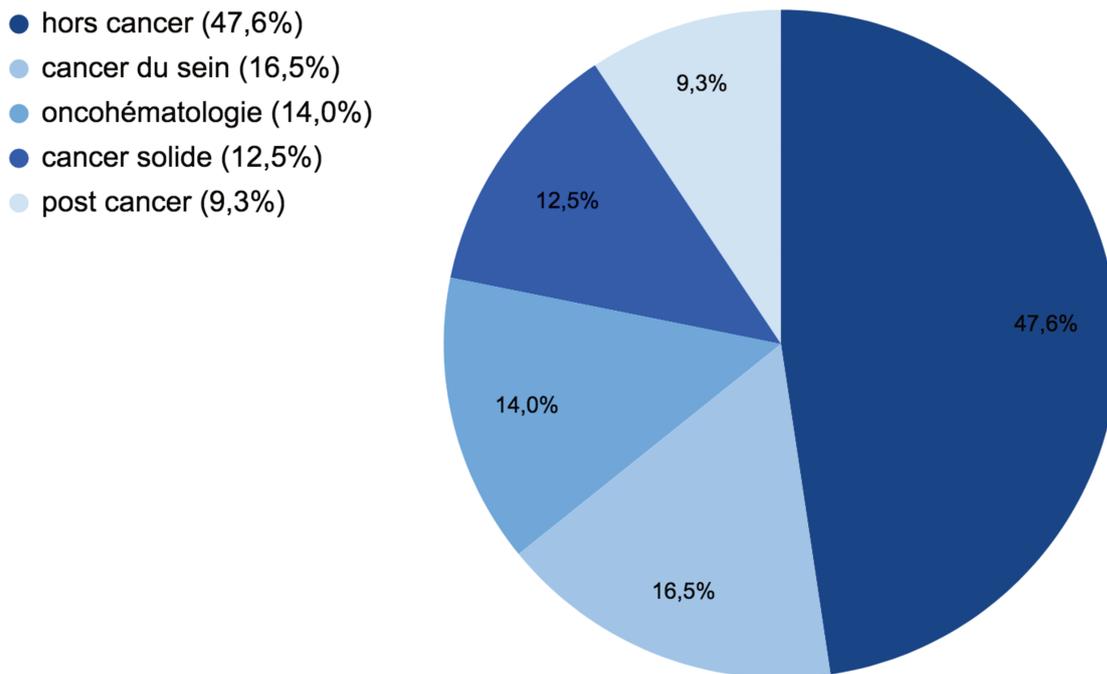


Figure n°2 : répartition des indications de vitrification ovocytaire au CHU de Lille de janvier 2011 à juillet 2022

La figure n°2 montre la répartition des indications de congélation ovocytaire à Lille entre janvier 2011 et juillet 2022. 686 patientes ont bénéficié d'une préservation ovocytaire jusqu'au 31 juillet 2022, avec 871 cycles de préservation.

On observe que les indications « hors cancer » représentent une part importante du champ de la PF (47,6%).

2. Flow Chart

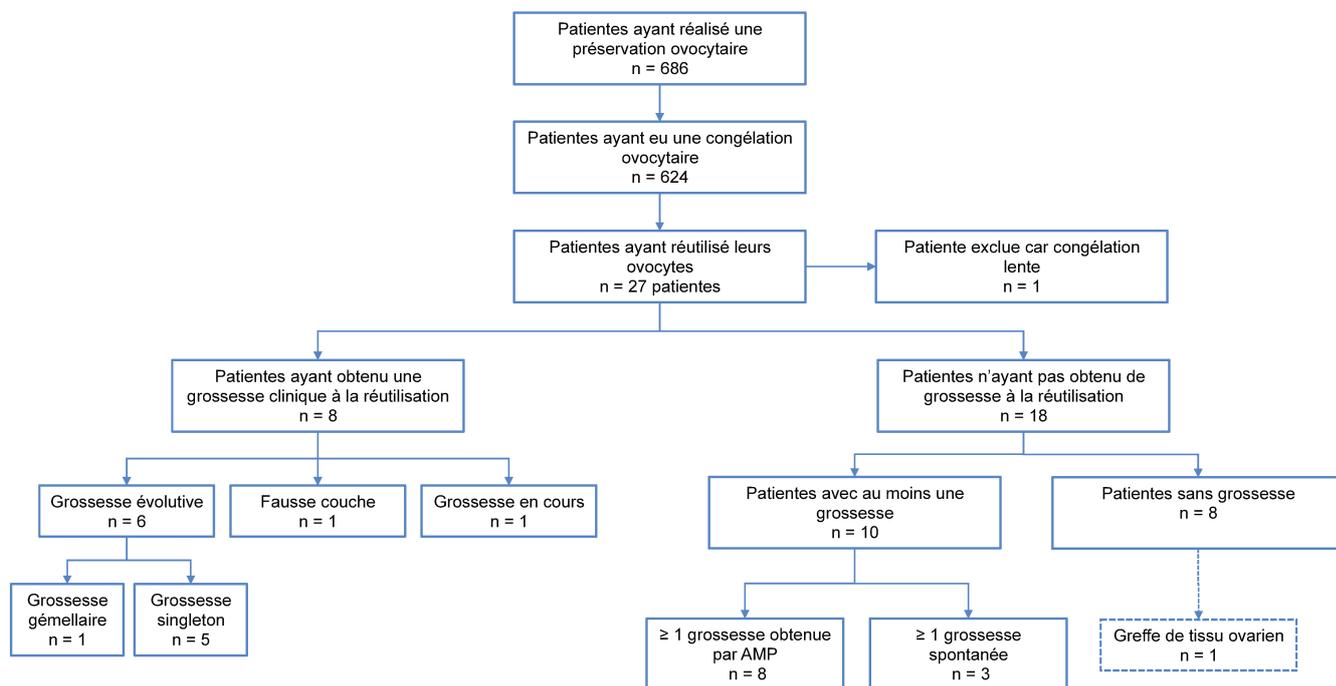


Figure n°3 : Flow Chart

Dans notre étude, vingt-sept patientes ont réutilisé leurs ovocytes durant la période de janvier 2011 à juillet 2022. Une patiente a été exclue car les ovocytes avaient été conservés à l'aide de la technique de congélation lente (figure n°3).

3. Description de la population étudiée

Les caractéristiques des patientes lors de vitrification et de la dévitrification sont détaillées dans le tableau n°2.

Parmi les patientes, dix-neuf ont vitrifié leurs ovocytes dans le cadre d'une pathologie maligne (73,1%), sept ont réalisé la vitrification pour une pathologie bénigne (26,9%) (Figure n°4).

Au moment de la vitrification, parmi les patientes présentant une pathologie maligne (n=19) : onze patientes présentaient un cancer du sein (57,9%), quatre une maladie de Hodgkin (21,1%), deux avaient une tumeur ovarienne « Borderline » (10,5%), une patiente avait une tumeur solide œsophagienne (5,3%), et une patiente a été préservée en post cancer (5,3%).

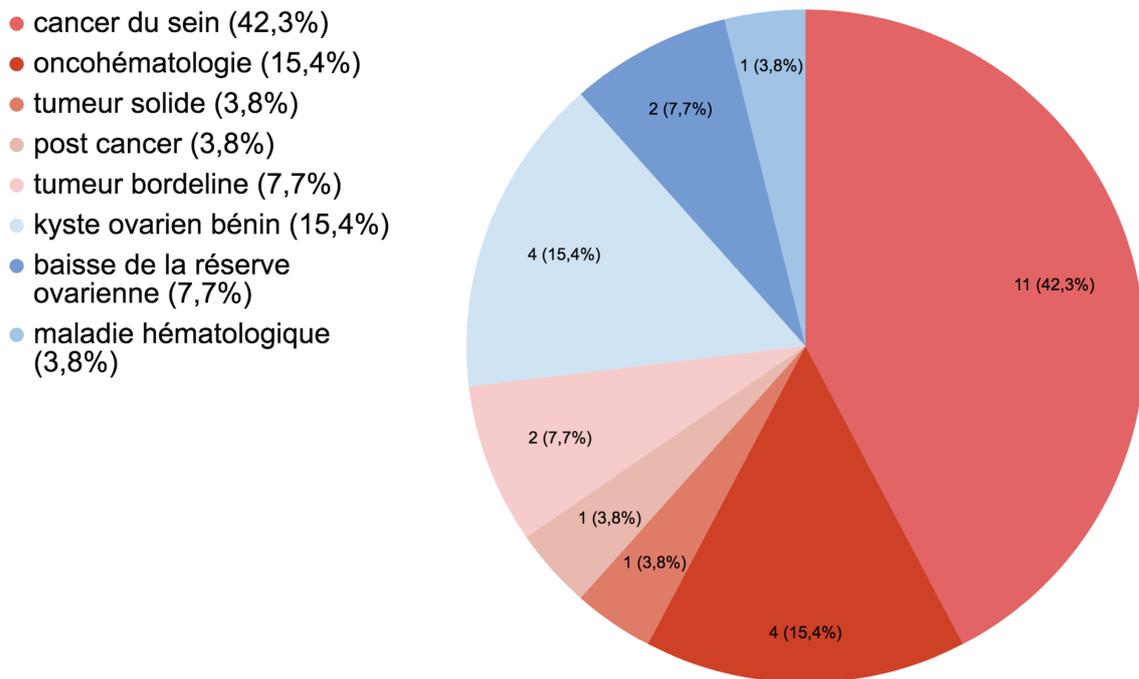


Figure n°4 : répartition des pathologies des patientes ayant réutilisé leurs ovocytes cryopréservés

Parmi les patientes avec une pathologie bénigne (n=7), quatre avaient une atteinte ovarienne (deux patientes avec des endométriomes récidivants, une patiente avec un kyste séreux ou mucineux, et une patiente avec un kyste dermoïde) (57,1%). Deux patientes avaient une baisse de la réserve ovarienne (28,6%) avec un CFA à 11 et 5 en regard d'une AMH à 3,6 pmol/L et 8,6 pmol/L. Une patiente présentait une aplasie médullaire idiopathique (14,3%).

Tableau n°2 : caractéristiques des patientes

| Caractéristiques patientes Nombre de patientes (n=26) | | |
|--|---------------------------|---------------------------|
| Variable | Vitrification | Dévitrication |
| Age (DS) | 29,3 ± 4,1 [21,0 ; 36,0] | 33,5 ± 4,6 [22,0; 42,0] |
| IMC (kg/m ²) (DS) | 22,1 ± 2,0 [18,0 ; 29,4] | 22,2 ± 3,4 [17,0 ; 31,0] |
| AMH (pmol/l) (DS) | 22,0 ± 28,4 [3,3 ; 135,5] | 10,2 ± 14,2 [<0,5 ; 64,7] |
| CFA (DS) | 18,3 ± 13,5 [4,0; 65,0] | 4,5 ± 4,9 [0; 19,0] |
| Tabac | | |
| - Fumeur (n) % | (n=6) 23,1 | NA |
| - Non Fumeur (n) % | (n=20) 76,9 | NA |
| Indication | | |
| - Malin (n) % | (n=18) 69,2 | NA |
| - Bénin (n) % | (n=8) 30,8 | NA |
| Gestité | | |
| - 0 (n) % | (n=18) 69,2 | (n=16) 61,5 |
| - ≥ 1 (n) % | (n=8) 30,8 | (n=10) 38,5 |
| Parité | | |
| - 0 (n) % | (n=25) 96,2 | (n=25) 96,2 |
| - ≥1 (n) % | (n=1) 3,8 | (n=1) 3,8 |
| Atcd prise en charge en PMA | (n=4) 15,4 | (n=5) 19,2 |
| Atcd IIU/FIV-ICSI avant DVO | NA | (n=5) 19,2 |
| Cycles à la réutilisation | | |
| - Réguliers | NA | (n=17) 65,4 |
| - Irréguliers | NA | (n=5) 19,2 |
| - IOP | NA | (n=4) 15,4 |

n=nombre de patiente – Atcd : antécédent – DVO : dévitrification ovocytaire – DS : déviation standard

Dans notre population, le cancer du sein et les hémopathies malignes représentent les indications principales (57,7%).

Parmi les patientes ayant présenté un cancer du sein, neuf patientes étaient RH+, parmi lesquelles huit ont été traitées par Tamoxifène®.

Au moment de la vitrification ovocytaire : les patientes avaient en moyenne $29,3 \pm 4,1$ ans [21,0; 36,0], 92,3% avaient moins de 35 ans (n=24). Le taux moyen d'AMH était de $22,0 \pm 28,4$ pmol/L [3,3 ; 135,5] avec un CFA à $18,3 \pm 13,5$ follicules [4,0 ; 65,0]. Les patientes du groupe « cancer » avaient une tendance à une meilleure réserve ovarienne à la vitrification que le groupe « hors cancer ».

Une seule patiente avait un enfant avant la réalisation de la vitrification ovocytaire (3,8%). Quatre femmes étaient déjà dans un parcours d'AMP avant la réalisation de préservation de la fertilité (15,4%).

B. Caractéristiques et résultats de la stimulation ovarienne contrôlée

Au total, les patientes ont bénéficié d'un à trois cycles de préservation de la fertilité selon la faisabilité, les résultats, l'indication, et le temps imparti. Au total 37 cycles de préservation ont été réalisés.

1. Paramètres de stimulation ovarienne

Lors de la stimulation initiale, toutes les patientes ont bénéficié d'un protocole antagoniste. Les patientes ont reçu en moyenne 310,8 UI/jour de gonadotrophines. La dose totale de gonadotrophines était de 3786,8 UI pendant une durée moyenne de stimulation de 11,9 jours (tableau 3).

Tableau n°3 : Caractéristiques de la stimulation ovarienne contrôlée

| Stimulation vitrification | Général | Cancer | Hors Cancer |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Patient (n) | <i>n</i> = 26 | <i>n</i> = 19 | <i>n</i> = 7 |
| Type de protocole | | | |
| Antagoniste (n) | 37 | 25 | 12 |
| - Antagoniste non programmé (n) | 32 | 23 | 9 |
| - Antagoniste programmé (n) | 3 | 0 | 3 |
| - avec Luveris (n) | 2 | 2 | 0 |
| Paramètres de stimulation | | | |
| Age | 29,3 ± 4,1 | 29,7 ± 3,8 | 28,3 ± 5,1 |
| IMC (kg/m ²) | 22,1 ± 2,0 | 22,6 ± 3,0 | 20,6 ± 2,5 |
| CFA | 18,3 ± 13,5 | 21,4 ± 14,2 | 9,9 ± 6,7 |
| AMH (pmol/L) | 22,0 ± 28,4 | 26,5 ± 32,2 | 9,6 ± 4,6 |
| Nombre de cycles totaux | 37 | 25 | 12 |
| Nombre de cycles par patiente | 1,4 ± 0,7 | 1,3 ± 0,7 | 1,7 ± 0,8 |
| Dose de départ de gonadotrophine (UI/j) | 310,8 ± 99,9 | 299 ± 103,2 | 335,4 ± 92,0 |
| Dose totale de gonadotrophine (UI/L) | 3786,8 ± 1626,8 | 3595,5 ± 1624,7 | 4185,4 ± 1626,5 |
| Durée de stimulation (jours) | 11,9 ± 2,1 | 11,9 ± 2,1 | 12 ± 2,2 |
| Taux oestradiol au déclenchement (pg/ml) | 1613,6 ± 946,67 | 1599,6 ± 797,1 | 1642,8 ± 1243 |
| Résultats stimulation ovarienne | | | |
| Nombre ovo ponctionnés/patiente | 11,0 ± 7,7 | 12,2 ± 8,5 | 8,0 ± 3,8 |
| Nombre ovo ponctionnés/cycle | 7,8 ± 6,9 | 9,2 ± 7,9 | 4,7 ± 2,4 |
| Nombre ovo vitrifiés/patiente | 8,0 ± 4,3 | 9,1 ± 4,3 | 4,9 ± 2,2 |
| Nombre ovo vitrifiés/cycle | 5,6 ± 4,0 | 6,9 ± 4,1 | 2,8 ± 1,9 |
| Nombre de MII/patiente | 7,2 ± 3,9 | 8,2 ± 3,8 | 4,4 ± 2,4 |
| Nombre de MII/cycle | 5,4 ± 3,6 | 6,5 ± 3,5 | 2,8 ± 1,9 |
| Nombre de MI ou VG/patiente | 0,7 ± 1 | 0,7 ± 1,1 | 0,4 ± 0,5 |
| Nombre de MI ou VG/cycle | 0,5 ± 0,9 | 0,6 ± 1,0 | 0,3 ± 0,5 |

ovo : ovocytes

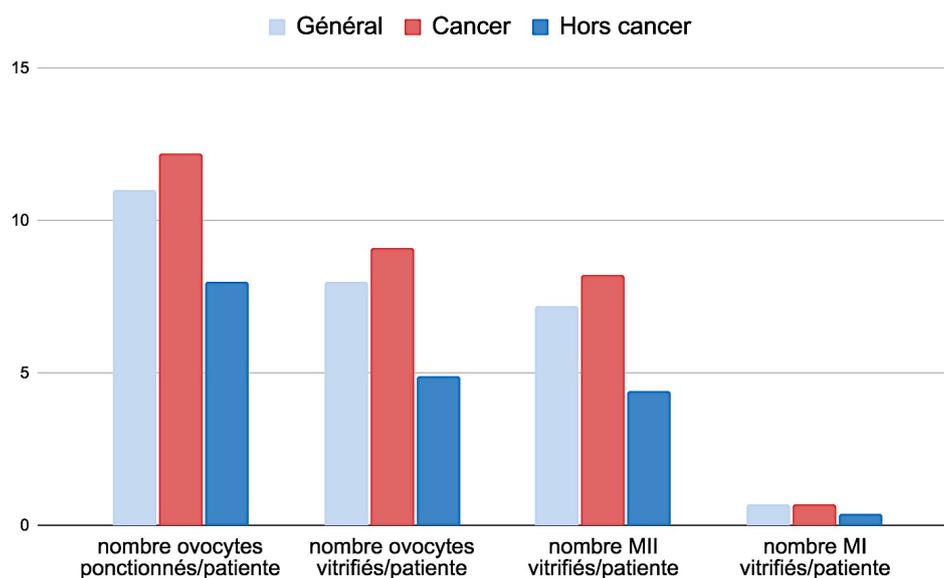
Le nombre moyen de cycle/patiente était de 1,4 cycles [1,0 ; 3,0]. Parmi les cycles de préservation réalisés, 5 patientes ont bénéficié d'un protocole « Random Start ». L'ovulation a été déclenchée majoritairement par un double déclenchement (Ovitrelle® et Décapeptyl® 0.2) ou par Ovitrelle® seule (25 cycles - 67,8%).

Dans le cadre du cancer, les patientes ont bénéficié d'un seul cycle de préservation en moyenne tandis que celles « hors cancer », ont bénéficié de deux cycles en moyenne.

2. Résultats de la stimulation ovarienne

Le nombre d'ovocytes moyen recueilli à la ponction était de 11 ovocytes/patiente $\pm 7,7$ [2,0 ; 41,0]. Le **nombre d'ovocytes vitrifiés par patiente** était de **8,0 ovocytes $\pm 4,3$** [2,0 ; 18,0] avec un nombre de MII vitrifiés/patiente de 7,2 ovocytes $\pm 3,9$ [2,0 ; 16,0]. Plusieurs cycles ont été réalisés pour augmenter de façon importante le nombre d'ovocytes par patiente.

Au total, 207 ovocytes ont été vitrifiés dans notre population (3 vésicules germinales, 17 ovocytes en métaphase I, et 187 ovocytes en métaphase II).



MI : ovocytes de métaphase I ; MII : ovocytes de métaphase II

Figure n°5 : Résultats de la stimulation ovarienne initiale en fonction de la pathologie

Selon la figure n°5, nous observons une tendance, en moyenne de 4 ovocytes vitrifiés de moins dans le groupe « hors cancer » que le groupe « cancer » pouvant être corrélée à une réserve ovarienne plus basse (CFA : 9,9 vs 21,4 follicules et AMH 9,6 vs 26,5 pmol/L).

Complication de la ponction ovarienne

5 patientes ont eu une complication post ponction (19,2%) : 1 patiente a dû être hospitalisée pour une hyperstimulation sévère (les paramètres ovariens de la patiente étaient une AMH à 135,5 pmol/l et un CFA à 34 follicules), une patiente a eu une endométrite post ponction (après son deuxième cycle de préservation), les 3 autres ont eu un syndrome hyperstimulation modéré nécessitant un traitement ambulatoire.

C. Résultats de la dévitrification

Le pourcentage de réutilisation est de 4,1%, soit 26 sur 624 patientes.

5 patientes ont d'abord réalisé une aide à la procréation médicale avant d'utiliser leurs ovocytes (19,2%) : 2 ont bénéficié de tentatives d'IUI et 3 de tentatives d'ICSI. Elles étaient encore réglées au moment de la tentative.

Avant réutilisation et afin d'optimiser les paramètres, 10 patientes ont bénéficié d'une chirurgie tubaire avec hystéroscopie curetage. Sur les 26 patientes, 21 patientes étaient encore réglées, 5 ne l'étaient plus.

L'âge moyen à la dévitrification était de $33,5 \pm 4,6$ ans. Le délai moyen entre la vitrification et la réutilisation était de $3,1 \pm 2,0$ ans, pouvant aller de moins d'une année à 7 ans (groupe « cancer » : $3,7 \pm 1,8$ ans - groupe « hors cancer » : $2,4 \pm 2,4$ ans).

Selon la figure n°6, nous constatons que le nombre de dévitrifications annuelles a fortement augmenté avec une tendance à l'augmentation dès 2018 (avec une baisse durant la pandémie du COVID en 2020 liée à l'arrêt de l'activité de l'AMP).

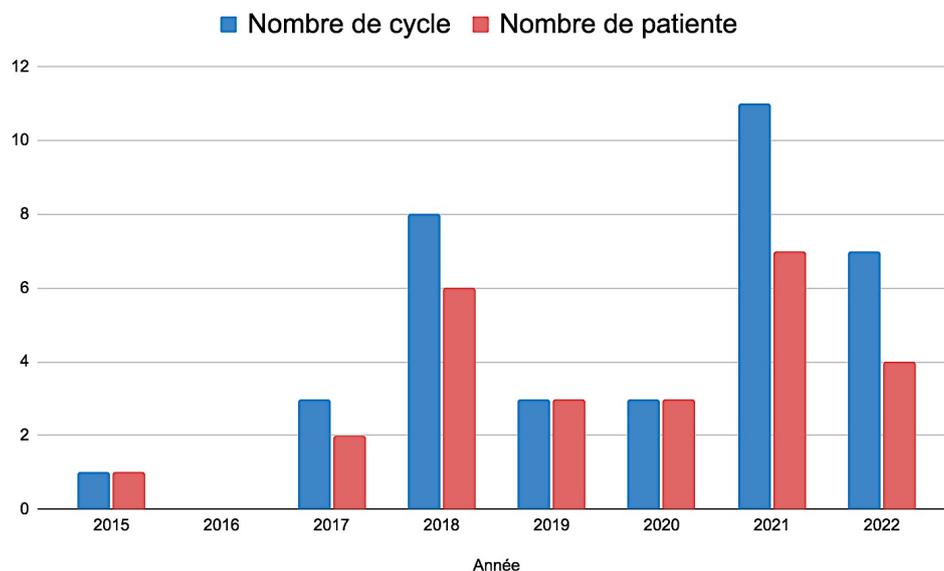


Figure n°6 : évolution du nombre de dévitrification ovocytaire par cycle et par patiente en fonction des années de dévitrification

1. Cohorte ovocytaire

Pour chaque tentative, ont été calculés : **le taux de survie ovocytaire total** lors de la décongélation : nombre total d'ovocytes injectés et les MI non lysés / le nombre total d'ovocytes décongelés (les MI non lysés à la dévitrification ont été pris en compte même s'ils n'ont pas été maturés), **le taux de fécondation** : nombre de

zygotes / nombre total d'ovocytes injectés et le **taux d'embryonnement** : nombre d'embryons / nombre de zygotes.

Tableau n°4 : résultats de la cohorte ovocytaire après dévitrification

| Résultats cohorte ovocytaire | Général | Cancer | Hors cancer |
|--|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Demande de réutilisation (n) | 26 | 19 | 7 |
| Nombre ovocytes décongelés | 175 | 147 | 28 |
| Nombre ovocytes dévitrifiés/patiente (DS) | 6,7 ± 3,6 [2,0 ; 17,0] | 7,7 ± 3,7 [2,0 ; 17,0] | 4,0 ± 1,3 [2,0 ; 6,0] |
| Nombre ovocytes MII injectés/patiente (DS) | 4,0 ± 1,5 [0 ; 7,0] | 5,6 ± 2,6 [2,0 ; 13,0] | 2,7 ± 1,6 [0 ; 5,0] |
| Survie ovocytaire (%) | 80,50 | 80,70 | 79,80 |
| Taux de fécondation (%) | 67,30 | 65,10 | 69,40 |
| Taux d'embryonnement (%) | 87,10 | 88,00 | 77,30 |
| Nombre total d'embryons obtenus | 69 | 59 | 10 |
| <i>J2/J3</i> | 61 | 52 | 9 |
| <i>J5/J6</i> | 6 | 6 | 0 |
| Nombre total d'embryons transférés | 51 | 44 | 7 |
| Nombre d'embryons utiles (transférés et/ou vitrifiés) | 57 | 48 | 9 |
| Qualité embryonnaire (%) | | | |
| <i>Grade 1</i> | 23 (34,3) | 18 (31,0) | 5 (55,6) |
| <i>Grade 2</i> | 26 (38,8) | 22 (37,9) | 4 (44,4) |
| <i>Grade 3</i> | 18 (26,9) | 18 (34,5) | 0 (0) |
| Nombre de transferts totaux | 36 | 30 | 6 |
| Nombre d'embryons transférés/cycle | 1,5 ± 0,6 | 1,5 ± 0,6 | 1,1 ± 0,9 |
| Transferts (%) | | | |
| <i>Frais</i> | 29 (82,9) | 24 (82,8) | 5 (17,2) |
| <i>Congelé</i> | 6 (17,1) | 6 (100,0) | 0 (0) |
| Nombre embryons vitrifiés | 15 | 13 | 2 |
| Nombre ovocytes en banque | 32 | 26 | 6 |
| Nombre embryons en banque | 6 | 4 | 2 |

n : nombre de patientes. Le nombre d'embryons utiles correspond aux embryons transférés et/ou vitrifiés.

Remarques : Le taux de fécondation n'a pas été calculé pour une patiente car elle n'a pas eu d'injection. Le taux d'embryonnement n'a pas été calculé pour la patiente sans injection, ainsi que pour une patiente n'ayant pas obtenu de zygotes.

Au total, 175 ovocytes ont été dévitrifiés : 162 MII (92,6%), 12 MI et 1 VG (7,4%).

La **survie ovocytaire totale** était de **80,5%**, le **taux de fécondation** de **67,3%**, et le **taux d'embryonnement** de **87,1%**.

Le nombre moyen d'embryons obtenus par cycle était de $2,2 \pm 1,2$ embryons [0 ; 5,0]. Le nombre d'embryons obtenus/patiente était de : $2,7 \pm 1,5$ embryons [0 ; 6,0] en 1 à 3 cycles avec un nombre d'embryons utiles/patiente de $2,2 \pm 1,3$ [0 ; 5,0].

Sur les 14 MI dévitrifiés, 8 MI ont une survie positive (taux de survie : 57,1%). 1MI a été maturé en MII et a été injecté, mais il n'a pas permis d'obtenir de zygote.

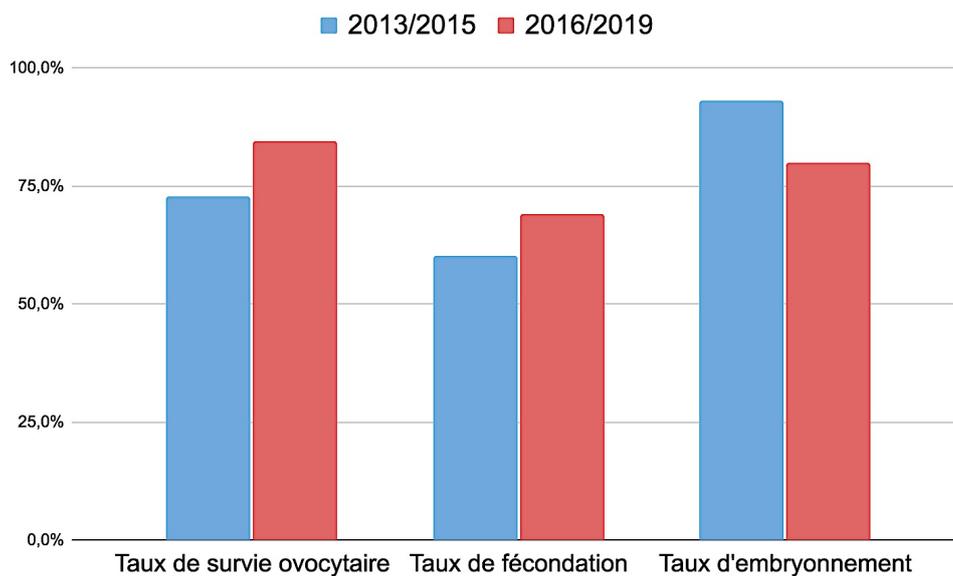


Figure n°7 : évolution et progrès des techniques de vitrification et dévitrification entre les années 2013/2015 et 2016/2019

Concernant l'évolution des résultats ovocytaire entre les années 2013/2015 et 2016/2019 (figure n°7), nous observons une tendance globale à l'amélioration. En effet le taux de survie ovocytaire passe de 72,9% à 84,6%, et le taux de fécondation de 60,2% à 68,9%. Le taux d'embryonnement ne semble pas avoir augmenté, mais il reste difficilement interprétable car seules deux patientes de notre cohorte ont vitrifié

leurs ovocytes en 2019, et présentaient une probable altération de la qualité ovocytaire.

2. Cycle de transfert embryonnaire

Nous avons réalisé **32 cycles de dévitrification ovocytaire** parfois associés à une ponction d'ovocytes conduisant à 35 transferts embryonnaires soit 90,6% de taux de transfert.

92,3% (n=24) des patientes ont eu au moins un transfert embryonnaire à l'issu de la tentative de dévitrification ovocytaire (2 patientes n'ont pas eu de transfert, 15 patientes ont eu 1 cycle, 6 ont eu 2 cycles et 3 patientes 3 cycles de transfert).

Au total, **69 embryons** ont été obtenus. Parmi ces embryons, 61 étaient des embryons au stade clivé précoce J2/J3. La culture prolongée a permis l'obtention de 6 embryons au stade J5/J6 (blastocystes).

La majorité des embryons obtenus au stade J2/J3 était de bonne qualité : 34,3 % étaient de grade 1 (n=23), 38,8 % étaient de grade 2 (n=26), et seuls 26,9% de grade 3 (n=18). Le nombre moyen de cycle de transfert embryonnaire par patiente était de 1,4 transferts [0 ; 3,0].

3. Préparation endométriale et transfert embryonnaire

Lors de la préparation endométriale, les patientes recevaient en moyenne 156,6 UI/j de gonadotrophines, avec un total de 2318,0 UI, pendant une durée de 13,1 jours. Le taux d'œstrogène au déclenchement était de 669,0 pg/ml. L'endomètre mesurait en

moyenne 9,0 mm \pm 2,3 mm. Le nombre d'embryons transférés par tentative était de 1,5 \pm 0.6 embryons [0 ; 2,0].

Sur les 35 transferts : 29 étaient des TEF (82,9%) et 6 étaient des TEC (17,1%).

19 cycles ont été associés à une stimulation douce avec nouvelle ponction afin de potentialiser le nombre d'ovocytes obtenus.

Seules 2 patientes ont bénéficié d'une dévitrification n'ayant pas permis d'obtenir d'embryon transférable (la première patiente : dévitrification de 1 MI et de 3 MII, aucun ovocyte n'a pu être injecté – la deuxième patiente : dévitrification de 3 MII, 2 MII injectés, absence d'embryon). À noter qu'une des patientes n'ayant pas obtenu d'embryon, a eu une grossesse sur les ovocytes frais ponctionnés lors de la tentative de dévitrification.

À noter, que certaines patientes présentent encore des ovocytes et des embryons en banque (32 ovocytes et 6 embryons).

4. Qualité spermatique

Concernant la qualité spermatique, la majorité des conjoints avaient une sperme de bonne qualité (n=18). 30,8% avaient des altérations spermatiques importantes (n=8). 2 patientes ont bénéficié de dons de spermatozoïdes (qui ont été comptabilisés comme du sperme de bonne qualité).

D. Résultats de grossesse

Sur les 26 patientes, il y a 8 grossesses cliniques soit **30,8% de résultats de grossesse** avec **26,9% de grossesses évolutives** dans cette population de patientes ayant réutilisé leurs ovocytes, permettant la naissance de 7 enfants (26,9%).

On observe de plus, que trois grossesses biochimiques ont été obtenues (taux de grossesse total/patiente 38,5%).

Le taux d'implantation était de 14,0% pour les grossesses cliniques et 20,0% en comptant les grossesses biochimiques.

Sur les 8 grossesses cliniques, 6 ont été évolutives (75,0%), une fausse couche spontanée est survenue à 8 semaines d'aménorrhées qui a nécessité un curetage (12,5%). Une grossesse évolutive est en cours actuellement.

| |
|--|
| <p>Taux de grossesses totales/patiente : 38,5% Taux de grossesses cliniques/patiente : 31% Taux de grossesses évolutives/patiente : 27%</p> |
|--|

1. Description de la population avec une grossesse

Dans la population ayant obtenu une grossesse : les patientes avaient en moyenne $28,2 \pm 4,3$ ans à la vitrification, et $33,3 \pm 4,0$ ans à la dévitrification. Le nombre

d'ovocytes cryopréservés dans cette population était de $9,6 \pm 4,9$ ovocytes par patiente [2,0 ; 18,0] lors de $1,4 \pm 0,7$ cycles de stimulation ovarienne contrôlée.

Le délai moyen entre la consultation de fertilité et l'obtention d'une grossesse était de $10,6 \pm 8,1$ mois [3,0 ; 26,0]. Le nombre d'embryons obtenus était de $2,5 \pm 1,1$ embryons [1,0; 4,0].

Tableau n°5 : Description des patientes ayant obtenu une grossesse clinique

| n° patientes | n°2 | n°3 | n°5 | n°9 | n°18 | n°19 | n°23 | n°26 |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Indication | Cancer du Sein | Maladie de Hodgkin | Cancer du Sein | Maladie de Hodgkin | Maladie de Hodgkin | Kyste ovarien (Kyste dermoïde) | Cancer du Sein | Kyste ovarien (Bordeline) |
| Année de vitrification | 2013 | 2013 | 2014 | 2015 | 2017 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Age à la vitrification | 28,0 | 26,0 | 34,0 | 21,0 | 28,0 | 27,0 | 32,0 | 33,0 |
| Age à la dévitrification | 35,0 | 33,0 | 39,0 | 26,0 | 32,0 | 30,0 | 35,0 | 36,0 |
| Cycle menstruel | Régulier | IOP | Régulier | Régulier | IOP | Régulier | Irrégulier | Régulier |
| IDG (mois) | 6,0 | 3,0 | 20,0 | 10,0 | 26,0 | 6,0 | 8,0 | 6,0 |
| Nombre d'ovocytes vitrifiés | 18,0 | 11,0 | 11,0 | 13,0 | 9,0 | 2,0 | 10,0 | 9,0 |
| Nombre d'embryons obtenus | 4,0 | 2,0 | 3,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 4,0 | 2,0 |
| Type de transfert | TEC | TEF | TEF | TEF | TEF | TEF | TEC | TEF |
| PARAMETRES DE STIMULATION | | | | | | | | |
| Ponction associée | NON | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | NON | NON |
| Type de cycle de stimulation | Stimulation simple | THS | Antagoniste avec œstrogène | Agoniste | Antagoniste avec œstrogène | Agoniste | Stimulation simple | THS |
| Type de FSH et/ou LH | PUREGON® | NA | MENOPUR® | PERGO VERIS® | REKO VELLE® | PERGO VERIS® | GONAL-F® | NA |
| FSH total (UI/L) | 850,0 | NA | 2700,0 | 3575,0 | 720,0 | 3575,0 | 550,0 | NA |
| Endomètre (mm) | 7,0 | 5,5 | 8,0 | 14,0 | 7,0 | 7,0 | 15,0 | 9,0 |
| E2 (pg/ml) | 265,0 | NA | 366,0 | 864,0 | 378,0 | 1381,0 | 278,0 | NA |
| Type de déclenchement | HCG | NA | HCG | HCG | HCG | HCG | HCG | NA |
| Résultats (SA) | AVB 39 + 2 j | AVB 40 + 6 j | Césarienne 41 + 1 j | AVB 39 + 2 j | FCS 8 | AVB 37 + 3 j GG | AVB 38 + 3 j | Grossesse en cours |

IDG : Intervalle entre la première consultation de réutilisation et le début de grossesse - E2 : œstrogène au déclenchement - IOP : insuffisance ovarienne prématurée – AVB : accouchement voie basse – SA : semaine d'aménorrhée – FCS : fausse couche spontanée – GG : grossesse gémellaire.

Dans cette population, 7 des patientes avaient initialement présenté une pathologie maligne et 1 une pathologie bénigne (tableau n°5), ce qui correspond à un **taux de grossesse clinique/patiente pour le groupe « cancer » de 38,9%** et **pour le groupe « hors cancer » de 12,5%**.

Les patientes ont bénéficié en moyenne de $1,6 \pm 0,7$ transferts embryonnaires, dont 75,0% (n=6) étaient des TEF.

Lors de la préparation endométriale : 4 patientes ont bénéficié d'une stimulation avec ponction associée (50%), 2 d'un THS (25,0%) et 2 d'une stimulation douce (25,0%). Elles avaient un endomètre au déclenchement $9,2 \pm 3,2$ mm.

Le poids fœtal moyen de naissance était 3010,0 g à la naissance [2310,0 ; 3640,0]. Une grossesse s'est compliquée d'un diabète gestationnel, et la grossesse gémellaire s'est compliquée d'une menace d'accouchement prématuré à 30 semaines d'aménorrhée. Les patientes ont accouché à un terme moyen de 39 semaines d'aménorrhée et 3 jours à l'âge de 34,0 ans [27,0 ; 40,0]. 5 des accouchements étaient des voies basses (80,3%), 1 césarienne a eu lieu (16,7%). Aucune complication à type de pré-éclampsie n'a été retrouvée. Il y a eu deux hémorragies de la délivrance parmi les accouchements.

Les enfants nées sont en bonne santé, aucune complication à type de malformation fœtale n'a été retrouvée.

2. Comparaison des patientes avec grossesse versus sans grossesse

Tableau n°6 : comparaison entre les patientes avec une grossesse et celles sans grossesse

| | Patientes avec grossesse (n=8) | Patientes sans grossesse (n=18) | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--------|
| Age à la vitrification (années) | | | |
| Moyenne (écart type) | 28,2 (4,3) | 29,6 (4,2) | 0,58* |
| Médiane (quartile 1 – quartile 3) | 28,0 (26,8 – 32,3) | 30,0 (27,3 – 32,8) | |
| Nombre d'ovocytes vitrifiés | | | |
| Moyenne (écart-type) | 9,6 (4,9) | 7,2 (3,9) | 0,20* |
| Médiane (quartile 1 – quartile 3) | 10,5 (7,8 – 11,3) | 6,0 (4,3 - 9,0) | |
| Qualité spermatique (%) | | | |
| Bonne | 50,0 | 77,8 | 0,20** |
| Mauvaise | 50,0 | 22,2 | |

* : p du test de comparaison non paramétriques de Wilcoxon

** : p du test exact de Fisher

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur l'âge à la vitrification, le nombre d'ovocyte ou la qualité spermatique.

3. Devenir des patientes n'ayant pas obtenu de grossesse par la dévitrification ovocytaire

Parmi les patientes n'ayant pas obtenu de grossesse par dévitrification ovocytaire, 10 d'entre elles (38,5%) ont eu une grossesse ultérieure. Au total, 11 grossesses ont eu lieu ultérieurement et ont permis la naissance de 7 enfants vivants (58,3%).

Parmi les grossesses obtenues (n=11) : 8 l'ont été avec l'aide des techniques d'AMP (72,7%) et 3 étaient spontanées (27,3%).

Lors des techniques d'AMP : 87,5% des grossesses (n=7) sont issues des techniques de fécondation in vitro avec ou sans ICSI, 12,5% sont issues des inséminations intra-utérines (n=1).

À noter qu'une des patientes n'ayant pas eu de grossesse après dévitrification ovocytaire, a bénéficié d'une greffe de tissu ovarien le 5 mai 2022. Pour le moment, nous sommes à la phase de redémarrage du greffon (à l'heure actuelle à Lille, 4 patientes ont bénéficié de cette technique, 1 grossesse spontanée a été enregistrée permettant la naissance d'un enfant en bonne santé à 35 semaines d'aménorrhée).

Au total dans notre cohorte, 20 patientes ont obtenu une grossesse (76,9%), et 12 patientes ont eu au moins une naissance vivante (46,2%).

Grossesses obtenues par réutilisation des ovocytes cryopréservés : 31%

Grossesses obtenues en AMP hors dévitrification : 31%

Grossesses spontanées : 12%

IV. DISCUSSION

Synthèse des résultats

Dans notre étude, 35 cycles ont été analysés chez vingt six patientes ayant réutilisé leurs ovocytes cryopréservés dans le cadre de pathologies malignes et bénignes. 175 ovocytes ont ainsi été dévitrifiés permettant l'obtention de 69 embryons. L'objectif principal était d'évaluer le taux de grossesse clinique lors de la réutilisation des ovocytes cryopréservés. Dans notre cohorte, ce taux d'obtention de grossesse clinique est de 30,8% (n=8) avec un nombre de transferts embryonnaires allant de 0 à 3 (0 cycle N=2, 1 cycle N=15, 2 cycles N=6 ; 3 cycles N=3). Il y a eu 7 naissances vivantes d'enfant en bonne santé (5 grossesses de singleton et 1 grossesse gémellaire), une grossesse est en cours.

Cohorte ovocytaire

Les résultats généraux de la cohorte ovocytaire de notre étude se rapprochent de la littérature sur le sujet. L'équipe d'Ana Cobo et al met en lumière l'augmentation du nombre d'ovocytes vitrifiés en réalisant un protocole « antagoniste », ce qui a été fait chez nos patientes (81). Au début de la réutilisation, plusieurs patientes ont bénéficié d'une nouvelle ponction associée avec une stimulation douce pour augmenter le nombre d'ovocytes totaux. Pour des raisons médicales (afin d'éviter des pics d'œstrogènes) et de traçabilité au laboratoire, cette technique est de moins en moins utilisée et peu de grossesses ont été obtenues.

Dans notre étude, le **taux de survie ovocytaire** est d'environ 80%. Il correspond au taux retrouvé dans des populations atteintes de cancer (82%) (81). D'après une

méta-analyse récente de 2022, ces taux de survie varient de 72 à 86% tout type d'indication de préservation. Il faut noter que ces taux sont obtenus majoritairement par le système de vitrification dit « ouvert », qui pourrait avoir une supériorité dans les résultats. Contrairement à notre étude, le système fermé est privilégié en France pour des raisons de sécurité et d'une meilleure conservation sur le long terme. L'analyse de données a permis de constater une nette amélioration des paramètres ovocytaires. En effet, à partir de 2016, nos taux de survie se rapprochent de ceux retrouvés lors du don d'ovocytes (88-90%) (82) et peuvent être expliqués par une courbe d'apprentissage. Un argumentaire de la HAS en 2017 l'avait mentionné et retrouvait une hétérogénéité dans les pratiques de vitrification (83). Le système fermé semble donc pouvoir offrir les mêmes chances de survie ovocytaire qu'un système ouvert tout en favorisant la sécurité des échantillons.

Concernant le **taux de fécondation**, il correspond à la littérature sur le sujet (80). Ils sont toutefois meilleurs lors des indications bénignes (7,82).

Concernant le **taux d'embryonnement** et le nombre d'embryons obtenus de l'étude (87% et 2,7 embryons par patiente), ces résultats sont fluctuants selon les auteurs. Le nombre d'embryons est variable, de 1 à 4 embryons selon les études. Certaines études retrouvent un nombre d'embryons transférés différents (jusqu'à 3 embryons) ce qui peut conduire à une augmentation de chance de grossesse, mais avec un surrisque foetal et obstétrical (82,86).

Taux de réutilisation ovocytaire

Concernant le taux de réutilisation ovocytaire, ce taux (4,1%) est inférieur à ceux rapportés dans la littérature (entre 5 et 10% (80)) mais l'autorisation de la technique de vitrification ovocytaire a été plus tardive en France qu'à l'étranger (2011). Ce taux

est toutefois évolutif et la demande de réutilisation a principalement débuté il y a 2 ans, et semble augmenter significativement ces dernières années. Une étude suédoise a mis en lumière que seules 27% des patientes préservées pour des raisons médicales reviennent pour un suivi concernant leur fertilité (85). Ces taux de suivi et de réutilisation peuvent être expliqués par la peur de concevoir après le cancer et la peur des récives, mais aussi par le délai indispensable avant de débiter une grossesse. On sait également que la fertilité spontanée n'est pas nulle même après traitement gonadotoxique (7), bien qu'elle soit inférieure à celle de la population générale (63,72,87,88). D'autres techniques d'AMP peuvent aussi être envisagées en première intention. De plus, en préservant largement, le risque est d'avoir un pourcentage de retour plus faible.

Taux de grossesse

Dans notre étude, le taux de grossesse clinique (30,8%) est légèrement plus faible comparé à la littérature. Celui-ci pourrait toutefois évoluer car certaines patientes ont encore des gamètes ou embryons en banque. Dans la littérature, les taux varient de 36% à 51% pour les indications médicales (81,85,86). Dans le cadre du don d'ovocytes, une étude de 2016 retrouve des taux autour de 45% (89). Différentes raisons peuvent ainsi expliquer ce taux.

Tout d'abord, dans notre cohorte, la majorité de nos patientes était atteinte de pathologies cancéreuses. Or une étude a mis en lumière des meilleurs taux de grossesse en cas de pathologie bénigne par rapport à une pathologie maligne (85). Cela pourrait être expliqué par une diminution de la maturation et de la qualité ovocytaire et par un nombre d'ovocytes vitrifiés inférieur chez les femmes atteintes

de pathologies malignes, probablement liés à une atteinte de la granulosa même avant traitement (90–92).

De plus, le nombre d'ovocytes vitrifiés est inférieur dans notre étude (8 ovocytes vitrifiés/patiente) comparé à la littérature, qui retrouve en moyenne entre 9 et 13 ovocytes par patientes (35,81,84,85). L'étude de Cobo et al de 2016 (35), chez des femmes préservée pour des raisons sociétales et médicales, met en évidence un minimum de 8 à 10 MII avant 35 ans et entre 10 et 15 MII au delà de 35 ans, pour obtenir de bonnes chances de grossesse. Un ovocyte supplémentaire représentait ainsi 8,4% de chance de naissance vivante dans cette population. Il faut souligner que dans ces études, nous ne connaissons pas les critères d'exclusion et le nombre de patientes récusées en préservation contrairement à notre centre où nous essayons de préserver le maximum de patientes. Ainsi, dans notre cohorte, les patientes « hors cancer » n'avaient en moyenne que 5 ovocytes vitrifiés en corrélation avec une baisse importante de leur réserve ovarienne (AMH du groupe « hors cancer » vs « cancer » : 9,6 vs 26,5 pmol/L). Il faut toutefois noter, que la quantité est importante, mais également la qualité ovocytaire. Une de nos patiente avec seulement deux ovocytes vitrifiés à 27 ans, a tout de même obtenu une grossesse gémellaire.

Par ailleurs, concernant la qualité et les transferts embryonnaires, à Lille, la plupart des embryons était transféré à un stade précoce J2/J3, l'objectif étant d'avoir au moins un transfert embryonnaire par tentative. Afin d'optimiser nos résultats, à Lille le transfert « frais » est privilégié compte tenu de la préciosité des gamètes, avec la réalisation d'un ou plusieurs cycles de dévitrification. D'après une étude récente, rétrospective, mais avec des ovocytes de donneuses, les taux de grossesse seraient significativement plus importants lors de transferts « frais » (94) mais les

études sont encore peu consensuelles dans ce domaine et des données sur les ovocytes vitrifiés dans un cadre médical sont indispensables.

Enfin, un dernier point pouvant expliquer ce taux encore faible de grossesse est le biais de sélection des patientes de l'étude avec un possible effet « centre de référence ». En effet, les femmes consultant pour réutiliser leurs ovocytes sont celles qui n'ont pas réussi à concevoir seule, ou en insuffisance ovarienne induite ou non, et présentent potentiellement une cause d'infertilité (masculine ou féminine) surajoutée. Nos chiffres se rapprochent donc finalement des taux de grossesse généraux dans le cadre de techniques d'AMP pour les couples infertiles. En 2019, l'agence de biomédecine française retrouvait des taux de grossesse autour de 25 à 30% selon les techniques utilisés de FIV/ICSI avec ou sans donneur d'ovocytes (95).

Durée moyenne PF et réutilisation

Dans les études, la durée moyenne entre la PF et la réutilisation est variable selon les indications. Les patientes préservées pour des raisons « hors cancer » et « sociétales » reviennent généralement après 2 ans tandis que celles avec une pathologie maligne sont plus jeunes à la vitrification mais reviennent après 4 ans en moyenne (81,85). Dans notre étude, ce délai moyen est similaire ($3,1 \pm 2,0$ ans) avec effectivement un retour plus rapide dans le cas de pathologie bénigne.

Délai entre la consultation et l'obtention de grossesse

Le délai moyen entre la consultation de réutilisation et le début de grossesse chez les patientes est de 10,6 mois, ce qui est encourageant. Ces données sont encore peu disponibles concernant la réutilisation ovocytaire, en effet le facteur « *time to*

pregnancy ou time to live birth » est très peu décrit dans la littérature. Dans une étude concernant les taux de grossesse spontanée après cancer, ce délai est plus court, de l'ordre de 5,6 mois (88). Dans le cas de couple infertile, il faut souvent plus de 3 cycles et jusqu'à 2 ans pour avoir la naissance d'un enfant en bonne santé. Dans notre étude, les patientes avec un cancer du sein avaient majoritairement un cancer hormonodépendant sous Tamoxifène®. Le délai moyen de conception de 10,6 mois est donc intéressant. Dans le cadre du protocole international « Positive » (61) dont nous attendons encore les résultats concernant la sécurité, la fenêtre thérapeutique du Tamoxifène® pourrait ainsi être respectée.

Comparaison à la littérature pour la préservation sociétale

Comparée à notre population d'étude, la préservation à but « sociétal » présente de meilleurs résultats sur la cohorte ovocytaire (taux de survie ovocytaire entre 85 et 90%) et par extension de meilleurs taux de grossesse jusqu'à 57% (35,81,84,96) avec une réutilisation majorée dans cette population jusqu'à 38% (97) et ce d'autant que les patientes sont plus âgées (> 37 ans) (80). Ces chiffres sont principalement expliqués par l'absence d'infertilité associée, par un plus grand nombre d'ovocytes vitrifiés et un taux de conservation plus court (87,81,98,80).

Les points forts de l'étude

Dans le champ médical, les études sont encore peu nombreuses concernant la réutilisation (80), et les données relatives à la qualité et à la dévitrification des ovocytes préservés sont encore méconnues. La connaissance dans ce domaine est primordiale. Il s'agit de la première étude lilloise permettant de faire un état des lieux

des résultats de la réutilisation des ovocytes vitrifiés. Un autre point fort, est le recueil des données clinico-biologiques collectées prospectivement et de manière exhaustive dans le cadre de l'Observatoire de la Fertilité. De plus, la force du suivi et la prise en charge précoce en AMP mise en évidence dans cette étude, ont permis d'objectiver un taux global de grossesse par patiente de 76% dans cette population. En effet, parmi celles n'ayant pas obtenu de grossesse avec leurs ovocytes vitrifiés, 44,4% des patientes ont eu une grossesse, dont 72,7% via des techniques d'AMP (IIU, FIV/ICSI).

Les limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique avec un nombre encore faible de patientes. Les biais d'informations et de confusions sont donc possibles. Il est ainsi encore trop tôt pour conclure sur les taux de grossesse, du fait du caractère très récent de la demande de réutilisation. L'étude de nos résultats va se poursuivre et permettra d'affiner les informations à délivrer aux patients. De plus, le nombre de patientes avec des grossesses hors réutilisation n'a pas pu être mis en évidence lors de cette étude devant de nombreuses perdues de vues dans l'Observatoire de la Fertilité. Deux études sont toutefois en cours : l'une, pour le cancer du sein (KSF2), l'autre pour les lymphomes (fertiLYMPH) et permettront de répondre à cette question.

Perspectives d'évolution

Les perspectives d'évolution sont l'amélioration des techniques de vitrification et le nombre d'ovocytes cryopréservés par patiente, grâce au suivi spécifique de

l'Observatoire de la Fertilité permettant d'ajuster la sélection des patientes et de nos protocoles. La préservation de la fertilité et le suivi apparaissent être des étapes primordiales pour les patientes dans leurs parcours de soin. Il s'agit alors de délivrer une information claire et transparente pour nos patientes et d'exposer les limites des techniques de préservation ovocytaire, mais aussi de les prévenir de la possibilité d'avoir recours à des techniques complémentaires majorant leurs chances d'avoir un enfant en bonne santé. Par exemple l'association à la congélation du cortex ovarien, en cas d'échec, peut potentialiser les chances de grossesse vivante avec aujourd'hui plus de 200 naissances vivantes à travers le monde (100).

Avec la mise en différé du projet de grossesse dans de nombreuses pathologies, les femmes reviendront peut-être réutiliser leurs ovocytes dans la perspective d'une seconde grossesse (avec les paramètres de vieillissement associés).

De plus, chez les patientes n'ayant pas obtenu de grossesse, d'autres alternatives existent tel que le don d'ovocytes ou le recours à l'adoption.

Enfin, une des évolutions possibles est l'amélioration de la technique de MIV, qui a déjà permis la naissance d'enfants dans le monde après des pathologies cancéreuses (26,27). Dans notre étude, il s'agit encore d'une technique peu utilisée. Elle est intéressante par l'absence de stimulation ovarienne.

V. CONCLUSION

L'activité de la préservation de la fertilité a considérablement augmenté. Le centre d'AMP de Lille offre un suivi régulier aux patientes avec des pathologies à risque d'altération du capital ovarien. Au total, dans le cadre de la réutilisation des ovocytes cryopréservés dans un contexte médical, le taux de grossesse clinique est de 30,8% avec un taux de réutilisation en pleine expansion. Cela démontre l'intérêt et l'efficacité de la technique de vitrification ovocytaire de plus en plus performante. L'augmentation des taux de grossesse et de naissance vivante est un défi important pour les années à venir.

VI. BIBLIOGRAPHE

1. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
2. Députés. Chapitre 1er : Dispositions générales. (Articles L2141-1 à L2141-13) - Légifrance [Internet]. De la santé publique, Article L2141-11 juill 7, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000043896403/#LEGIARTI000043896403>
3. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 août 2, 2021.
4. Agence Nationale du Cancer. Préservation de la fertilité chez les Hommes et les Femmes atteints d'un cancer/ thésaurus. 2021 janv.
5. InCa. Panorama des cancers en France en 2021. 2021.
6. García A, Candás G, Bemí A, Vuoto HD, Korbenfeld E, Isetta J, et al. Survey of professionals on breast cancer, fertility preservation and pregnancy in Argentina. *Ecantermedicalscience*. 2021;15:1183.
7. Mangiardi-Veltin M, Sebbag C, Rousset-Jablonski C, Ray-Coquard I, Berkach C, Laot L, et al. Pregnancy, fertility concerns and fertility preservation procedures in a national study of French breast cancer survivors. *Reprod Biomed Online*. 19 janv 2022;S1472-6483(22)00031-8.
8. Patel P, Kohn TP, Cohen J, Shiff B, Kohn J, Ramasamy R. Evaluation of Reported Fertility Preservation Counseling Before Chemotherapy Using the Quality Oncology Practice Initiative Survey. *JAMA Netw Open*. 1 juill 2020;3(7):e2010806.
9. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 mars 2018;46(3):368-72.
10. Hoog-Labouret N, Merlet F. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité: État des connaissances et propositions Rapport de l'Institut national du cancer et de l'Agence de la biomédecine. *Oncologie*. mai 2013;15(5):263-70.
11. Insee E de population et statistiques de l'état civil. Âge moyen de la mère à l'accouchement [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390#graphique-figure1>
12. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 11 sept 2010;376(9744):911-21.
13. Hao X, Anastácio A, Liu K, Rodriguez-Wallberg KA. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments-A Review. *Int J Mol Sci*. 23 sept 2019;20(19):E4720.
14. 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;20(21):E5342.
15. Bedoschi GM, Navarro PA, Oktay KH. Novel insights into the pathophysiology of chemotherapy-induced damage to the ovary. *Panminerva Med*. mars 2019;61(1):68-75.
16. Winkler-Crepaz K, Ayuandari S, Ziehr SC, Hofer S, Wildt L. Fertility preservation in cancer survivors. *Minerva Endocrinol*. juin 2015;40(2):105-18.
17. Anderson RA, Cameron D, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Nelson SM, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2 mai 2022;28(3):417-34.
18. Kim HA, Choi J, Park CS, Seong MK, Hong SE, Kim JS, et al. Post-chemotherapy serum

anti-Müllerian hormone level predicts ovarian function recovery. *Endocr Connect.* 1 août 2018;7(8):949-56.

19. Çelebi F, Ordu Ç, Ilgün S, Oztürk A, Erdoğan Iyigün Z, Alço G, et al. The Effect of Systemic Chemotherapy on Ovarian Function: A Prospective Clinical Trial. *Eur J Breast Health.* juill 2020;16(3):177-82.

20. Anderson RA, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Morgan A, Nelson SM, et al. Cancer survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. *Eur J Cancer.* févr 2021;144:310-6.

21. Decanter C, Cloquet M, Dassonneville A, D’Orazio E, Mailliez A, Pigny P. Different patterns of ovarian recovery after cancer treatment suggest various individual ovarian susceptibilities to chemotherapy. *Reprod Biomed Online.* juin 2018;36(6):711-8.

22. Decanter C, Delepine J, Behal H, Manier S, Bruno B, Barbatti M, et al. Longitudinal study of AMH variations in 122 Adolescents and Young Adults (AYA) and non-AYA lymphoma patients to evaluate the chemo-induced ovarian toxicity to further personalise fertility preservation counselling. *Hum Reprod.* 18 sept 2021;36(10):2743-52.

23. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* avr 2005;6(4):209-18.

24. Letur-Könirsch H, Lefaix JL, Delanian S. [Uterus after irradiation]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2005;33(9):605-9.

25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* janv 2019;69(1):7-34.

26. Trama A, Bernasconi A, McCabe MG, Guevara M, Gatta G, Botta L, et al. Is the cancer survival improvement in European and American adolescent and young adults still lagging behind that in children? *Pediatr Blood Cancer.* janv 2019;66(1):e27407.

27. Trèves R, Grynberg M, Parco S le, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. *Future Oncol.* mai 2014;10(6):969-74.

28. Ott J, Nouri K, Stögbauer L, Fischer EM, Lipovac M, Promberger R, et al. Ovarian tissue cryopreservation for non-malignant indications. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2010;281(4):735-9.

29. Sophie Catteau-Jonard, Geoffroy Robin, Brigitte Letombe. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique.* Elsevier Masson. 2019. (Precis De Gynecologie Obsetrique).

30. Marder W, Fisseha S, Ganser MA, Somers EC. Ovarian Damage During chemotherapy in Autoimmune Diseases: Broad Health Implications beyond Fertility. *Clin Med Insights Reprod Health.* 24 oct 2012;2012(6):9-18.

31. Oktem O, Guzel Y, Aksoy S, Aydin E, Urman B. Ovarian function and reproductive outcomes of female patients with systemic lupus erythematosus and the strategies to preserve their fertility. *Obstet Gynecol Surv.* mars 2015;70(3):196-210.

32. Dadoun Y, Azais H, Keller L, d’Orazio E, Collinet P, Decanter C. [Systematic proposal of fertility preservation by mature oocyte cryopreservation for recurrent benign ovarian tumors]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* juin 2017;45(6):359-65.

33. D’Hondt C, Vanhoeij M, Van Moer E, Segers I, Fontaine C, Tournaye H, et al. Fertility preservation does not delay the initiation of chemotherapy in breast cancer patients treated with adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2020;184(2):433-44.

34. 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.* 1 juill 2018;36(19):1994-2001.

35. 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.
36. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* sept 2010;25(9):2239-46.
37. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh « versus » vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod.* janv 2010;25(1):66-73.
38. Moravek MB, Confino R, Smith KN, Kazer RR, Klock SC, Lawson AK, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertility and Sterility.* févr 2018;109(2):349-55.
39. De Munck N, Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology.* oct 2017;78:119-27.
40. Article L2141-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024325532/2011-07-09
41. AbdelHafez F, Xu J, Goldberg J, Desai N. Vitrification in open and closed carriers at different cell stages: assessment of embryo survival, development, DNA integrity and stability during vapor phase storage for transport. *BMC Biotechnol.* 30 mars 2011;11:29.
42. Panagiotidis Y, Vanderzwalmen P, Prapas Y, Kasapi E, Goudakou M, Papatheodorou A, et al. Open versus closed vitrification of blastocysts from an oocyte-donation programme: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.* mai 2013;26(5):470-6.
43. Mangili G, Papaleo E, Sigismondi C, Masciangelo R, Sarais V, Giorgione V, et al. Timing should no longer be an obstacle to oocyte cryopreservation in patients with cancer. *Tumori.* 24 mars 2017;103(2):182-6.
44. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility.* déc 2013;100(6):1673-80.
45. Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod.* 1 oct 2017;32(10):2123-9.
46. Courbiere B, Decanter C. [Practical clinical aspects of oocyte vitrification for fertility preservation]. *Gynecol Obstet Fertil.* sept 2014;42(9):653-6.
47. Zhou J, Wang B, Hu Y, Sun H. Association between the number of oocytes retrieved and cumulative live birth rate in women aged 35-40 years undergoing long GnRH agonist IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2017;296(5):1005-12.
48. Porcu E, Cipriani L, Dirodi M, De Iaco P, Perrone AM, Zinzani PL, et al. Successful Pregnancies, Births, and Children Development Following Oocyte Cryostorage in Female Cancer Patients During 25 Years of Fertility Preservation. *Cancers (Basel).* 10 mars 2022;14(6):1429.
49. Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la, croissance et du développement (CRMERCD). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Insuffisance ovarienne prématurée/primitive (en dehors du syndrome de Turner). 2021.
50. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertility and Sterility.* mai 2013;99(6):1514-22.

51. Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertility and Sterility*. 1 mars 2008;89(3):567-72.
52. Grynberg M, Bras AML, 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. *Annals of Oncology*. 1 avr 2020;31(4):541-2.
53. Mazon R, Maroun P, Cao K, Mbagui R, Slocker-Escarpa A, Chargari C, et al. Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine. *Bulletin du Cancer*. mai 2015;102(5):470-6.
54. Kim S, Kim SW, Han SJ, Lee S, Park HT, Song JY, et al. Molecular Mechanism and Prevention Strategy of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Ovarian Damage. *Int J Mol Sci*. 13 juill 2021;22(14):7484.
55. Zong X, Yu Y, Yang H, Chen W, Ding X, Liu S, et al. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 févr 2022;8(2):252-8.
56. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. déc 2015;26(12):2408-19.
57. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 1 juill 2018;36(19):1981-90.
58. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E, Verwaaijen EJ, van den Heuvel-Eibrink M, Shmakov RG, et al. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation. *JAMA Netw Open*. 1 juin 2021;4(6):e2113180.
59. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev*. févr 2001;27(1):1-7.
60. Buonomo B, Brunello A, Noli S, Miglietta L, Del Mastro L, Lambertini M, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care (Basel)*. avr 2020;15(2):148-56.
61. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast*. oct 2021;59:327-38.
62. Zagouri F, Sargentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2013;137(2):349-57.
63. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 10 oct 2021;39(29):3293-305.
64. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. janv 2011;47(1):74-83.
65. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl*

Cancer Inst. 1 avr 2018;110(4):426-9.

66. Condorelli M, Bruzzone M, Ceppi M, Ferrari A, Grinshpun A, Hamy AS, et al. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. *ESMO Open*. déc 2021;6(6):100300.

67. PNDS, Centre de Référence des maladies endocriniennes rares de la Croissance et du développement, PNDS. Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins. 2021.

68. Honigberg MC, Sarma AA. Pregnancy Among Survivors of Childhood Cancer: Cardiovascular Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 19 juin 2018;20(7):54.

69. Thompson KA. Pregnancy and Cardiomyopathy After Anthracyclines in Childhood. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:14.

70. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. déc 2020;32(4):312-7.

71. Ravel C, Kazdar N, Leveque J. Fertilité et insuffisance ovarienne : de nouveaux traitements en perspective ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 janv 2016;44(1):56-62.

72. Poorvu PD, Gelber SI, Zheng Y, Ruddy KJ, Tamimi RM, Peppercorn J, et al. Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer. *Cancer*. 1 avr 2021;127(7):1021-8.

73. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 3 mai 2022;37(5):954-68.

74. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 1 sept 2018;22(3):253-60.

75. Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, Brison D, Child T, Chong HY, et al. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Hum Reprod*. 1 mars 2022;37(3):476-87.

76. Gook DA, Osborn SM, Bourne H, Johnston WI. Fertilization of human oocytes following cryopreservation; normal karyotypes and absence of stray chromosomes. *Hum Reprod*. avr 1994;9(4):684-91.

77. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. janv 2013;99(1):37-43.

78. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. juin 1999;11(3):307-11.

79. McElhinney B, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2000;14(1):103-22.

80. Walker Z, Lanes A, Ginsburg E. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. *Reprod Biol Endocrinol*. 7 janv 2022;20(1):10.

81. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Human Reproduction*. 1 déc 2018;33(12):2222-31.

82. Nagy ZP, Anderson RE, Feinberg EC, Hayward B, Mahony MC. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and

oocyte source on outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. déc 2017;15(1):10.

83. HAS (Haute autorité de santé). Évaluation des actes de vitrification et réchauffement ovocytaire - vitrification et réchauffement embryonnaire. 2017.

84. Leung AQ, Baker K, Vaughan D, Shah JS, Korkidakis A, Ryley DA, et al. Clinical outcomes and utilization from over a decade of planned oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. oct 2021;43(4):671-9.

85. 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 Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(5):604-15.

86. 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 (Lausanne)*. 3 sept 2019;10:600.

87. Balkenende EM, Dahhan T, van der Veen F, Repping S, Goddijn M. Reproductive outcomes after oocyte banking for fertility preservation. *Reprod Biomed Online*. oct 2018;37(4):425-33.

88. Labrosse J, Lecourt A, Hours A, Sebbag C, Toussaint A, Laas E, et al. Time to Pregnancy, Obstetrical and Neonatal Outcomes after Breast Cancer: A Study from the Maternity Network for Young Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 3 mars 2021;13(5):1070.

89. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril*. déc 2015;104(6):1426-1434.e1-8.

90. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziell A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. janv 2012;97(1):125-33.

91. Decanter C, Robin G, Mailliez A, Sigala J, Morschhauser F, Ramdane N, et al. Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. *Reprod Biomed Online*. mai 2018;36(5):543-51.

92. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. juin 2013;99(7):1994-9.

93. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod*. juin 2012;27(6):1606-12.

94. Insogna IG, Lanes A, Lee MS, Ginsburg ES, Fox JH. Association of Fresh Embryo Transfers Compared With Cryopreserved-Thawed Embryo Transfers With Live Birth Rate Among Women Undergoing Assisted Reproduction Using Freshly Retrieved Donor Oocytes. *JAMA*. 12 janv 2021;325(2):156-63.

95. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>

96. Forman EJ, Li X, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott RT. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril*. sept 2012;98(3):644-9.

97. Blakemore JK, Grifo JA, DeVore SM, Hodes-Wertz B, Berkeley AS. Planned oocyte cryopreservation-10-15-year follow-up: return rates and cycle outcomes. *Fertil Steril.* juin 2021;115(6):1511-20.
98. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril.* févr 2016;105(2):459-466.e2.
99. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod.* févr 2014;29(2):276-8.
100. Khattak H, Malhas R, Craciunas L, Afifi Y, Amorim CA, Fishel S, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2 mai 2022;28(3):400-16.

VII. ANNEXE



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Centre de préservation ovarienne et observatoire de la fertilité

Suivi à Jeanne de Flandre

1^{ère} Consultation

Explication des différentes méthodes de préservation et choix de celle la mieux adaptée.
Bilan sanguin et échographie pour évaluer la réserve ovarienne avant de débiter les traitements de chimiothérapie.

Consultations suivantes

Evaluation de la fonction ovarienne par bilan sanguin et mise en place de traitements adaptés (enantone, contraception, traitements hormonaux,...)

Bilan à + 12 mois

Arrêt de la contraception à + 11 mois △ Rapports protégés. Risque de grossesse.

↳ Soit **après 4 semaines d'arrêt** de contraception les règles arrivent spontanément : contacter Mme Lombardo le 1^{er} jour au 03 20 44 66 34 pour un rendez-vous entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles pour faire bilan sanguin et échographie.

↳ Soit après 6 semaines d'arrêt de la contraception il n'y a pas de règles : contacter Mme Lombardo pour un rendez-vous quand vous le souhaitez pour faire bilan sanguin et échographie. Puis vous aurez un rendez-vous avec le médecin environ 4 semaines après pour vous donner les résultats de ce bilan.

Consultation à + 18 mois

Evaluation de la fonction ovarienne par bilan sanguin.

Organisation du bilan à + 24 mois.

Explication du suivi « Elle va guérir, puis voudra un enfant... » par questionnaire.

Bilan à + 24 mois

Arrêt de la contraception à + 23 mois △ Rapports protégés. Risque de grossesse.

↳ Soit **après 4 semaines d'arrêt** de contraception les règles arrivent spontanément : contacter Mme Lombardo le 1^{er} jour au 03 20 44 66 34 pour un rendez-vous entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles pour faire bilan sanguin et échographie.

↳ Soit après 6 semaines d'arrêt de la contraception il n'y a pas de règles : contacter Mme Lombardo pour un rendez-vous quand vous le souhaitez pour faire bilan sanguin et échographie. Puis vous aurez un rendez-vous avec le médecin environ 4 semaines après pour vous donner les résultats de ce bilan.

Pour tous renseignements, contactez :

Emmanuelle D'ORAZIO

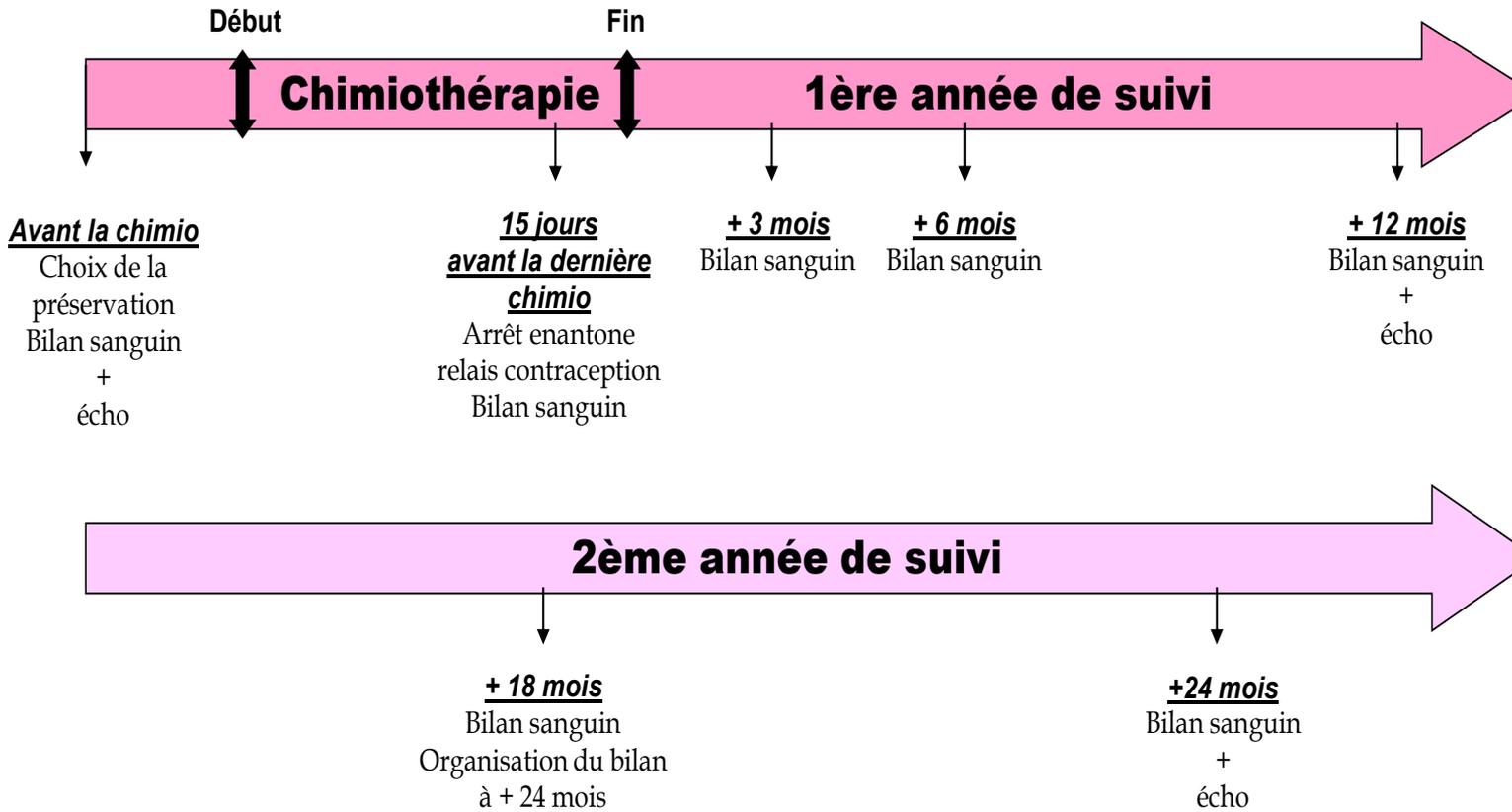
Sage-femme

03 20 44 59 62 poste 30 757

emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr

Centre de préservation ovarienne et observatoire de la fertilité

Suivi à Jeanne de Flandre



✎ *Puis suivi par questionnaire « Elle va guérir, puis voudra un enfant... »*
Consultation tous les ans selon votre souhait

Si besoin contactez: Emmanuelle D' ORAZIO ☎ 03 20 44 59 62 poste 30 757
mail: emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr

AUTEURE : Nom : MARIA

Prénom : Camille

Date de soutenance : 11 octobre 2022

**Titre de la thèse : Réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le cadre de la
Préservation de la Fertilité à Lille – État des lieux en 2022**

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

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

DES : Gynécologie médicale

**Mots-clés : préservation de la fertilité, vitrification ovocytaire, dévitrification ovocytaire,
taux de grossesse, naissance vivante**

INTRODUCTION : La préservation de la fertilité est une spécialité récente en plein essor. La vitrification ovocytaire s'est aujourd'hui imposée comme technique de première intention chez les patientes en âge de procréer. À ce jour, il existe peu d'études concernant les résultats de la réutilisation des ovocytes issus de la préservation de la fertilité dans le champ médical. L'objectif principal est d'évaluer le nombre de grossesse obtenu grâce à la réutilisation des ovocytes cryopréservés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Etude rétrospective monocentrique, de données collectés prospectivement, entre janvier 2011 et juillet 2022. Description des patientes ayant réutilisées leurs ovocytes dans le cadre de la préservation de la fertilité au CHU de Lille.

RÉSULTATS : 26 patientes âgées de $33,5 \pm 4,6$ ans ont été incluses et 35 cycles de réutilisation ont été analysés. Les patientes, au moment de la vitrification avaient $29,3 \pm 4,1$ ans avec un CFA à 18,3 follicules et une AMH à 22,0 pmol/L. 19 ont bénéficié de la préservation dans le cadre d'une pathologie maligne, et 7 pour une pathologie bénigne. Le nombre d'ovocytes vitrifiés par patiente était de $8 \text{ ovocytes} \pm 4,3$. 175 ovocytes ont été dévitrifiés permettant l'obtention de 69 embryons. La survie ovocytaire totale est de 80,5%, le taux de fécondation de 67,3%, et le taux d'embryonnement de 87,1%. Le nombre d'embryon obtenu/patiente est de $2,7 \pm 1,5$ embryons en 1 à 3 cycles de dévitrification ovocytaire. Il y a eu 30,8% de grossesses cliniques (n=8) et 26,9% de naissances d'enfants en bonne santé (n=7). Il n'a pas été retrouvé de complication obstétricale ou néonatale significative.

CONCLUSION : Les taux de grossesse lors de la réutilisation des ovocytes cryopréservés dans le champ médical sont encourageants. La technique de vitrification est de plus en plus performante. Le suivi des patientes doit être au cœur de la prise en charge, important au bon déroulement du projet de grossesse. Une information des modalités et des chances de grossesse est indispensable. Les données concernant la sécurité à la fois des techniques et sur les issues obstétricales et néonatales sont rassurantes. Un suivi au long terme est nécessaire afin d'améliorer nos connaissances sur la sécurité et l'efficacité de la procédure.

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

Assesseurs : Madame le Docteur Laura KELLER, Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Christine DECANTER