

Prévention de la fertilité avant chimio-radiothérapie

Dominique LE LANNOU
Unité de Biologie de la reproduction-CECOS
CHR Hopital-Sud
Rennes

Toxicité gonadique

- Les traitements anti-cancéreux agissent de manière non spécifique sur les cellules en renouvellement rapide:
 - Atteinte de la gamétogénèse
 - Atteinte des cellules goniales de réserve
- Risque mutagène (pendant 1 an)
- Atteinte utérine (Radiothérapie)

Toxicité gonadique

- Cette toxicité est très variable d'un individu à l'autre
- L'ovaire est plus résistant que le testicule
- La gonade pré-pubère est plus résistante que la gonade post-pubère

Toxicité gonadique

- Dépend des molécules utilisées
 - Alkylants les plus toxiques
- Dépend des doses
 - Irradiation corporelle totale

Risque d'infertilité

- Est très variable
 - Transitoire pendant le traitement et dans la première année qui suit l'arrêt du traitement:
 - Azoospermie ou OAS sévère (si grossesse risque malformatif pour l'enfant)
 - Troubles des règles ou aménorrhée
 - Lors de la 2ème et 3ème année, récupération possible de la gamétogénèse
 - Tumeur testis: 66% de grossesses spontanées après chimio (Huygues Thonneau, 2000)

Risque d'infertilité

- Est souvent imprévisible sur le plan individuel
- Proposer une prévention de l'infertilité
 - bénéfique
 - médical
 - psychologique
 - risque
 - geste inutile
 - geste inefficace
 - geste agressif
 - échec prélèvement
 - faux espoir

Préservation de la fertilité

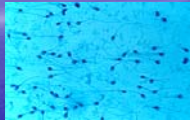
- Moyens médicamenteux
 - Une gonade au repos est moins sensible qu'une gonade en activité
 - Utilisation des agonistes du GnRh : résultats contradictoires
- Transposition ovarienne
 - Lors de radiothérapie
- Cryobiologie

Cryobiologie

- Congélation de gamètes (sperme ovocyte)
 - Période post-pubère
- Congélation de tissu gonadique
 - Période pré-pubère

Préservation de la fertilité masculine en post-pubère

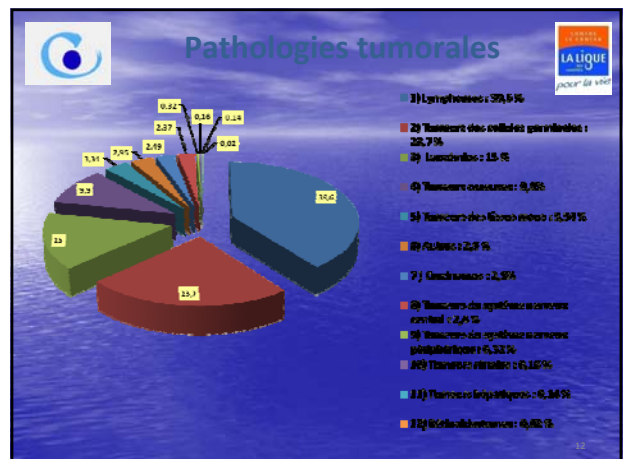
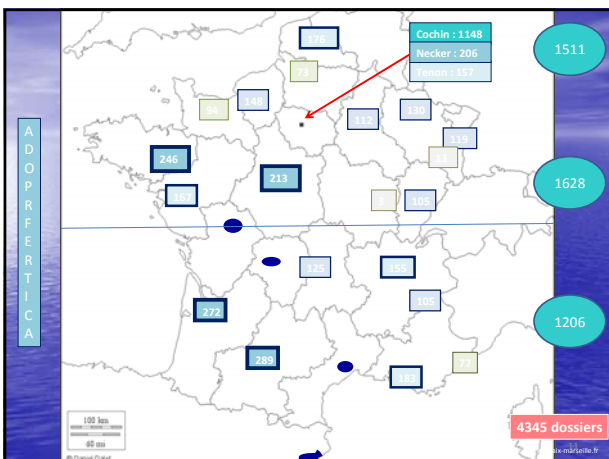
- Congélation de sperme
 - Chez l'individu pubère
 - 1 à 3 prélèvements de sperme
 - Avant tout traitement Rx ou chimio
 - Contrôle des sérologies
 - Accord parental si mineur
- Conservation sans limite, renouvelable annuellement



Adoprefertica



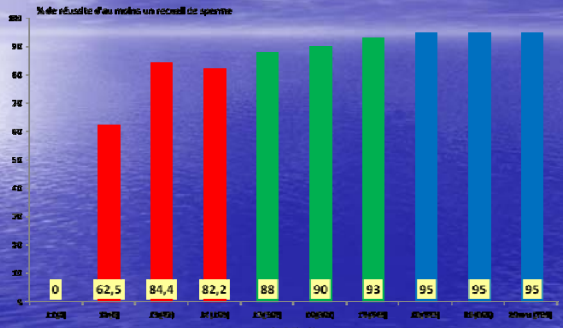
- Etude rétrospective multicentrique au sein de 22 CECOS à partir de la mise en fonctionnement du centre jusqu'au 31 décembre 2007 (23 sites)
- La Ligue Nationale Contre le Cancer
- Adolescents de moins de 21 ans atteints d'un cancer avant la mise en route du traitement
- Recueil et traitement statistique des données cliniques et biologiques (EA 3694)



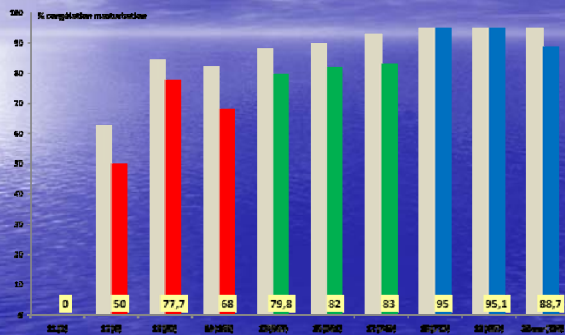
Faisabilité du recueil de sperme résultats globaux

- 4345 dossiers patients
- 4314 (99.3%) essayent de faire un recueil de sperme au moins
- 4004 (92.8%) réussissent au moins un recueil par masturbation
- 3616 (83.2%) congélation de sperme par masturbation
 - Pour 11 patients : recherche de spermatozoïdes dans les urines dont 2 sont congelés
 - Pour 5 patients extraction de spermatozoïdes de pulpe testiculaire dont 4 sont congelés
- 310 patients (7.18%) sont en échec total de recueil de sperme et 31 patients n'essayent pas de faire un recueil de sperme
 - Utilisation d'un vibromasseur pour 3 (pas de congélation)
 - Utilisation de l'électroéjaculation endorectale pour 2 patients (congélation pour 1)
 - Recherche de spermatozoïdes dans les urines pour 2 non suivi de congélation
 - Extraction de spermatozoïdes de pulpe testiculaire pour 6 patients et congélation pour 5.

Faisabilité d'un éjaculat selon l'âge

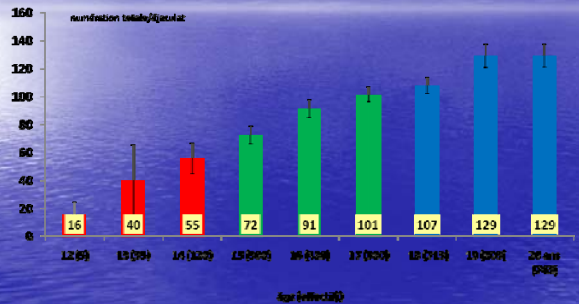


Faisabilité de la congélation selon l'âge



La numération totale augmente avec l'âge

Test de Spearman : $p < 0.0001$



Destruction des paillettes

- Destruction à distance des paillettes
 - 793 patients (21.9%)
 - 150 grossesses spontanées (4.2% de la population ayant conservé)
 - 569 patients décédés (15.7% de la population ayant conservé, 53% (Khémato), 7% (K testis), 40% (autre))
 - 71.7% des motifs de destruction

Réutilisation du sperme congelé

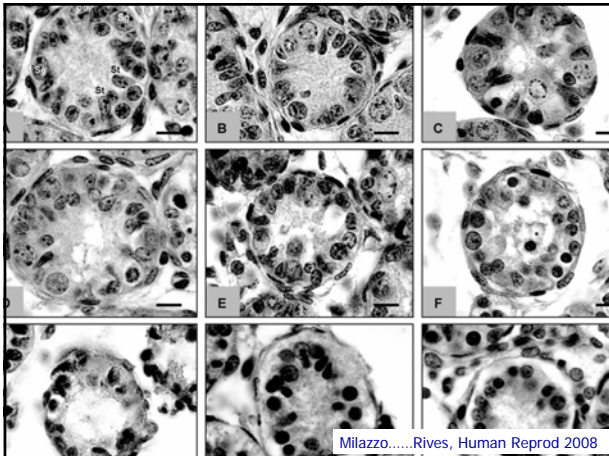
- Insémination artificielle
 - Si sperme normal (> 1 million de spermatozoïdes mobiles)
- Fécondation in vitro et microinjection
 - Si sperme anormal (rares spermatozoïdes mobiles)

Réutilisation du sperme congelé

- 15 à 20% de grossesses en IA
- 30% de grossesses en FIV-ICSI
- Seulement 10 à 15% des patients feront cette démarche
- Intérêt psychologique+++

Préservation de la fertilité masculine en pré-pubère

- Tissu testiculaire
- Prélèvement chirurgical d'un demi-testicule
 - Congélation
 - Tubes séminifères
 - Cellules souches: spermatogonies
 - Cellules de soutien: Sertoli



Congélation de tissu testiculaire

- Réutilisation?
 - Greffe de Tubes séminifères (Cellules germinales + Cellules Sertoli)
 - Injection de cellules germinales dans les tubes séminifères déshabités(Sertoli cell only).

Testicular Stem Cells for Fertility Preservation: Preclinical Studies on Male Germ Cell Transplantation and Testicular Grafting Stefan Schlatt, PhD,1,2* Jens Ehmcke, PhD,1,2 and Kirsi Jahnukainen, MD, PhD 1,3

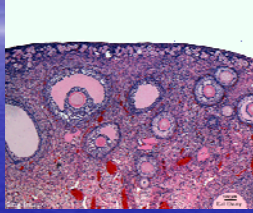
Spermatogonial stem cells open novel strategies for preservation of testicular tissue and fertility preservation in boys and men exposed to gonadotoxic therapies. This review provides an update on the physiology of spermatogonial stem cells in rodent and primate testes. Species-specific differences must be considered when new technologies on testicular stem cells are considered. Germ cell transplantation is presented as one novel and promising strategy. Whereas this technique has become an important research tool in rodents, a clinical application must still be regarded as experimental and many aspects of the procedure need to be optimized prior to a safe and efficient clinical application in men. Testicular grafting opens another exciting strategy for fertility preservation. Autologous and xenologous transfer of immature tissue revealed a high regenerative potential of immature testicular tissue. Grafting was applied in rodents and primates and resulted in the generation of sperm. Further research is needed before an application in humans can be considered safe and efficient. Despite the current limitations in regard to the generation of sperm from cryopreserved male germline cells and tissues, protocols for cryopreservation of testicular tissue are available and reveal a promising outcome. Since future improvements of germ cell transplantation and grafting approaches can be assumed, biptic retrieval and cryopreservation of testicular tissue fragments should be performed in oncological patients at high risk of fertility loss since this is their only option to maintain their fertility potential. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:274–280. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

Préservation de la fertilité féminine en pré-pubère

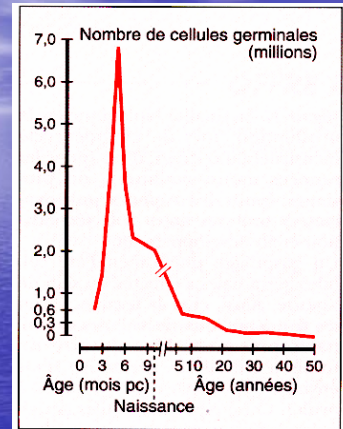
- Congélation de tissu ovarien
- Prélèvement chirurgical d'un demi-ovaire
- Congélation de cortex ovarien

Préservation de la fertilité féminine

- Le tissu ovarien



- permet de congeler de très nombreux follicules primordiaux présents sur la corticale de l'ovaire : ovocytes immatures



Congélation du tissu ovarien

- Avantage

- Peut être réalisé en prépubère ou en postpubère
- Permet de congeler de très nombreux ovocytes (plusieurs milliers)
- Congélation assez bien maîtrisée (60-70% de survie d'ovocytes à la décongélation)

Congélation de tissu ovarien

- Inconvénient

- Intervention chirurgicale (coelio) : prélèvement d'un ou d'un demi ovaire
- Diminue les possibilités de récupération spontanée de la fertilité
- Risque de recolonisation de cellules cancéreuses
- Problème de sa réutilisation...

Réutilisation du tissu ovarien

- Par maturation in vitro des ovocytes immatures
 - Succès chez la souris (en 4 semaines)
 - Dans l'espèce humaine ? In vivo il faut plus de 6 mois de maturation du follicule primordial au follicule ovulatoire
- Par autogreffe de bandelettes de corticale d'ovaire
 - 1ere grossesse Dumez 2004
 - 7ème grossesse P. Piver et C.Roux juin 2009

Préservation de la fertilité féminine en post pubère

- Congélation de l'ovocyte mature



- Congélation lente
 - Peu efficace, 3-4% enfant/ ovocyte congelé
- Vitrification
 - Très efficace, Taux de grossesse équivalent aux ovocytes frais (Cobo, 2010)
 - Interdit en France

Congélation de l'ovocyte mature

- **Avantage**
 - N'altère pas les possibilités de fertilité naturelle ultérieure
 - Pas de risque de recolonisation de cellules cancéreuses
 - Taux de succès élevé
- **Inconvénient**
 - Nécessite une stimulation de l'ovulation (minimum 15 jours, mais en fonction des règles...)
 - Risque d'hyperstimulation
 - Nombre limité d'ovocytes

conclusions

- **Les gamètes en post-pubère**
 - Chez le garçon: une technique maîtrisée
 - Chez la fille: une technique en devenir
- **Le tissu gonadique en pré pubère**
 - Un pari sur l'avenir