

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte d'un cancer du sein. Quand penser à la cryoconservation ovarienne ?

C. POIROT ^{1, 2}, M. PRADES ¹, B. SCHUBERT ¹, A. ANASTÁCIO ^{1, 2},
A. FORTIN ³, G. LEFEBVRE ³
(Paris)

Résumé

Dans le cancer du sein, les traitements adjuvants ont permis d'augmenter la survie des patientes, mais présentent des effets secondaires à plus ou moins long terme notamment sur la fertilité. Ces effets sont liés principalement au type de molécules utilisées, à leur dose totale et à l'âge des patientes. Il est important d'évoquer la faisabilité des techniques de préservation de fertilité féminine. Parmi ces techniques, il y a la cryoconservation d'ovaire. Il s'agit d'une technique récente, invasive pour la patiente et la fonction ovarienne. Elle est principalement indiquée dans le cas de chimiothérapies extrêmement toxiques pour les ovaires. Or, les traitements du cancer du sein ne sont pas toujours très gonadotoxiques. Quelle est donc la place de la cryoconservation d'ovaire pour

- 1 - Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - APHP - UF de biologie de la reproduction - 83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris
- 2 - UPMC Université Paris 06 - 75005 Paris
- 3 - Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - 83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

Correspondance : catherine.poirot@psl.aphp.fr

les patientes devant être traitées pour un cancer du sein ? Il apparaît, dans la littérature, que ce sont plutôt les patientes âgées de 30 à 36 ans qui bénéficient de cette technique. La décision de faire une cryoconservation d'ovaire doit se prendre après l'analyse de nombreux paramètres et de manière pluridisciplinaire.

Mots clés : cancer du sein, cryoconservation d'ovaire, préservation de la fertilité, gonadotoxicité

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Catherine Poirot, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La survie des patientes traitées pour un cancer du sein a significativement augmenté. En conséquence, il est devenu absolument indispensable de prendre en compte les potentiels effets à long terme des traitements et leur impact sur la qualité de vie. Les patientes jeunes représentent une petite partie des patientes, environ 10 % des cancers du sein surviennent chez des femmes de 20 à 34 ans, mais ces patientes ont en plus des intérêts et des enjeux qui ne concernent pas les patientes plus âgées, comme notamment la fertilité. En effet, pour ces patientes jeunes, l'impact des traitements sur leur fertilité future est une préoccupation importante voire prioritaire. Celle-ci est d'autant plus importante qu'actuellement l'âge de la première grossesse est retardé, ce qui fait augmenter le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein qui n'ont pas encore de famille ou qui n'ont pas encore le nombre d'enfants qu'elles auraient souhaité, au moment du diagnostic.

Le cancer du sein est reconnu pour avoir un impact négatif sur la fonction de reproduction à plusieurs titres. D'abord à cause du traitement et de ses effets toxiques sur les follicules ovariens, mais aussi à cause du conseil communément donné aux patientes de différer leur grossesse de 2 ans au moins et, dans certain cas, de l'hormonothérapie prescrite pendant 5 ans. À la suite de cela, la fertilité naturelle est altérée ne serait-ce que par le déclin du nombre de follicules lié à l'âge. De plus, une ovariectomie bilatérale peut être effectuée dans le cadre de la découverte d'une mutation des gènes BRCA1 et 2.

Il est essentiel de s'interroger sur la fertilité potentielle des patientes après le traitement et éventuellement de proposer des techniques de préservation de fertilité à ces patientes.

Les techniques de préservation de fertilité se développent et leur choix dépend de nombreux paramètres comme l'âge de la patiente, son statut marital, le délai de mise en place de la technique de préservation de fertilité, et la gonadotoxicité du traitement liée au type de molécules utilisées, leurs doses et la durée totale du traitement. Les différentes techniques de préservation sont : la prescription d'analogues de la GnRH, la stimulation de l'ovulation en vue de faire une congélation d'ovocytes matures ou une fécondation *in vitro* pour cryoconserver des embryons et la cryoconservation de cortex ovarien.

Dans le cadre du cancer du sein, alors que la stimulation n'est pas toujours possible car elle entraîne une hyperœstrogénie qui peut être délétère pour la pathologie, et que la prescription d'analogues de la GnRH n'a pas fait la preuve de son efficacité, une question devient vraiment essentielle : quelle est la place de la cryoconservation d'ovaire dans la préservation de la fertilité des patientes qui vont être traitées pour un cancer du sein ?

EFFETS DES TRAITEMENTS ADMINISTRÉS DANS LE CANCER DU SEIN SUR LA FONCTION OVARIENNE

Le risque est variable, dépendant de l'âge de la patiente et des molécules utilisées.

Les ovaires contiennent un nombre défini de follicules primordiaux, ces follicules constituent la réserve ovarienne et sont le substratum de la fonction ovarienne. Le nombre de follicules ne fait que diminuer avec l'âge [1]. Il est de l'ordre de 1 million à la naissance, de 400 000 à la puberté, de 25 000 vers 37 ans et de moins de 1 000 à la ménopause. Tous les facteurs provoquant une diminution plus rapide, voire totale de la réserve ovarienne, vont avoir une incidence sur la fonction ovarienne et pour une même dose de traitement, plus la femme sera âgée, plus l'impact des traitements sera important. Ces altérations peuvent être à l'origine d'une aménorrhée plus ou moins transitoire et, en cas de destruction complète du pool, conduire à une insuffisance ovarienne définitive.

Parmi les molécules prescrites dans le traitement des cancers du sein, le cyclophosphamide, agent alkylant, est celle qui est la plus toxique pour la fonction ovarienne [2]. Les agents alkylants sont extrêmement gonadotoxiques car leur action n'est pas dépendante du cycle cellulaire et ils endommagent même les follicules au repos, et notamment les follicules primordiaux. Ils sont délétères pour la fertilité, d'une part en inhibant la maturation folliculaire (follicules primaires, secondaires et tertiaires), et d'autre part en endommageant les follicules ovariens de réserve (follicules primordiaux). L'aménorrhée post chimiothérapique réversible est le reflet de la destruction des follicules en maturation. L'aménorrhée prolongée ou l'insuffisance ovarienne définitive prématurée est le résultat de la destruction, plus ou moins importante, des follicules primordiaux de la réserve.

La dose cumulative totale du traitement est un élément clé. La dose totale de cyclophosphamide induisant une aménorrhée définitive est de l'ordre de 20,4 g pour une femme de 20 ans, de 9,3 g pour une femme de 30 ans et de 5,2 g pour une femme de 40 ans [3]. Pour 6 cycles de FEC, le risque de dommage permanent ovarien peut être estimé comme élevé ($> 80 \%$) pour les femmes de plus de 40 ans, comme intermédiaire pour les femmes de 30 à 39 ans et comme bas ($< 20 \%$) pour les femmes de moins de 30 ans [4].

Les traitements à base d'anthracycline sont moins toxiques mais en fonction de l'âge de la patiente, leur effet n'est pas indifférent sur la fonction ovarienne. Ainsi, il a été montré que sur les 796 patientes ayant reçu de la doxorubicine, aucune de moins de 30 ans n'a présenté d'aménorrhée alors qu'un tiers des femmes de 30 à 39 ans en ont présenté pendant le traitement, ainsi que 96 % des femmes de plus de 40 ans [5]. La même équipe précise, dans une autre étude, que les femmes de 35 ans ou moins présentaient une fonction ovarienne intacte après traitement et que des grossesses étaient possibles [6].

Pour les femmes qui vont bénéficier d'un traitement adjuvant par un antiœstrogène pendant 5 ans, délai durant lequel la réserve ovarienne va naturellement diminuer, leurs chances de grossesse après le traitement seront encore réduites.

Il existe très peu d'études sur l'effet des taxanes sur la fonction ovarienne. Une étude, incluant 191 patientes, a montré que l'âge plus avancé et l'addition de taxanes à l'adriamycine et au cyclophosphamide augmentaient le risque d'aménorrhée chimio-induite et qu'elle était plus souvent irréversible pour les femmes de plus de

40 ans [7]. Par contre, d'autres études ne confirment pas cet effet délétère supplémentaire sur la fonction ovarienne [8, 9]. Le tableau 1 résume les effets des différents traitements et molécules utilisés dans le cancer du sein, sur la fonction ovarienne.

Tableau 1 - Risque pour la fonction ovarienne des traitements donnés dans le cadre du cancer du sein (d'après Gerber et al.) [4]

Risque important	Forte dose de cyclophosphamide CMF, FEC, FAC (6 cures chez des femmes de plus de 40 ans)
Risque intermédiaire	CMF, FEC, FAC (6 cures chez des femmes de 30 à 39 ans) AC, EC (4 cures pour les femmes de plus de 40 ans)
Risque faible	CMF, FEC, FAC (6 cures pour les femmes de moins de 30 ans) AC, EC (4 cures pour les femmes de moins de 40 ans)
Risque incertain	Taxanes
<small>CMF : cyclophosphamide, methotrexane, 5FU ; FEC : 5FU, epirubicine, cyclophosphamide ; FAC : 5FU, doxorubicine, cyclophosphamide ; AC : doxorubicine, cyclophosphamide ; EC : epirubicine, cyclophosphamide</small>	

LA CRYOCONSERVATION DE CORTEX OVARIEN

Elle consiste à conserver par congélation le cortex ovarien préparé en fragments et contenant les follicules de la réserve.

En effet, il a été montré, dans l'espèce humaine, que la congélation de fragments ovariens était une technique fiable en termes de survie ovocytaire et folliculaire, permettant de conserver un grand nombre d'ovocytes [10]. Il est donc apparu possible, depuis une quinzaine d'années, de proposer cette technique à des patientes devant subir un traitement fortement gonadotoxique. En France, une vingtaine de centres d'assistance médicale à la procréation pratiquent cette technique et, de 1995 à juillet 2010, 921 patientes ont pu bénéficier d'une cryoconservation de cortex ovarien (bilan GRECOT : Groupe d'étude et de recherche sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule). La cryoconservation de cortex ovarien présente l'avantage de pouvoir

s'organiser rapidement, quel que soit le moment du cycle, ce qui permet de ne pas différer le traitement.

En France, cette activité est encadrée par la loi de bioéthique et soumise à autorisation pour les établissements et à agrément pour les praticiens.

Aspects pratiques de la congélation de cortex ovarien

Le prélèvement de tissu ovarien et sa conservation sont planifiés après la signature d'un consentement de la part de la patiente. Il se fait par coelioscopie ou par laparotomie. Le plus souvent, un ovaire entier est prélevé, quel que soit l'âge de la patiente.

Dès son prélèvement, l'ovaire est acheminé, dans des conditions de transport adaptées, jusqu'au laboratoire assurant sa congélation. Avant la congélation proprement dite, la médullaire est retirée et le cortex ovarien est isolé et fragmenté. Chaque fragment est placé dans un cryotube contenant la solution de la congélation puis congelé et conservé dans l'azote liquide, jusqu'à utilisation.

Lors de chaque congélation, un examen anatomopathologique est effectué sur un fragment de cortex ovarien ainsi que sur la médullaire. Il permet d'effectuer un comptage et une classification des follicules présents et de détecter une éventuelle localisation secondaire de la pathologie dans les limites du fragment examiné.

Les utilisations du cortex ovarien

Les ovocytes contenus dans le cortex ovarien sont immatures. Pour aider une patiente à avoir des enfants, il faut les faire maturer. Cette maturation ovocytaire peut se faire soit *in vivo* (autogreffe de cortex ovarien), soit *in vitro* (culture de follicules ovariens).

L'autogreffe de cortex ovarien

Dans l'espèce humaine, la première greffe de cortex ovarien a été publiée en 2000 par Oktay *et al.* [11]. Elle a permis d'obtenir, après stimulation de l'ovulation, un développement folliculaire et une sécrétion d'œstradiol. La naissance du premier enfant a été publiée en octobre 2004 par l'équipe de Donnez, à la suite d'une greffe orthotopique [12]. Depuis, dans le cadre de maladies malignes,

10 grossesses ont été rapportées, ayant abouti à la naissance de 9 enfants en bonne santé pour une trentaine de patientes greffées. Le tableau 2 résume les publications au sujet de patientes présentant une pathologie maligne et ayant bénéficié d'une greffe de cortex ovarien qui a abouti à une grossesse. Les cas de greffes sans obtention de grossesses n'ont pas été rapportés dans ce tableau.

Tableau 2 - Grossesses obtenues après autogreffe de cortex ovarien préalablement cryoconservé, pour des patientes ayant souffert d'une maladie maligne

Auteurs (année)	Âge au moment du prélèvement d'ovaire	Pathologie	Résultats autogreffe ovaire
Donnez J (2004) [12]	25 ans	Hodgkin	1 enfant
Meirow D (2005) [13]	28 ans	Lymphome non hodgkinien	1 enfant
Demeestere I (2006) [14]	24 ans *	Hodgkin	Fausse couche spontanée (9 SA)
Rosendhal M (2006) [15]	28 ans	Hodgkin	Grossesse biochimique
Demeestere I (2007) [16]	24 ans *	Hodgkin	1 enfant
Andersen CY (2008) [17]	26 ans 27 ans **	Hodgkin Sarcome d'Ewing	1 enfant 1 enfant
Sanchez M (2010) [18]	36 ans	Cancer du sein	Jumeaux
Ernst E (2010) [19]	27 ans **	Sarcome d'Ewing	1 deuxième enfant
Demeestere I (2010) [20]	24 ans *	Hodgkin	1 deuxième enfant

* même patiente ; ** même patiente

Le risque majeur de la greffe de fragments ovariens est, en cas de pathologies malignes diffuses comme les leucémies, la réintroduction de la maladie initiale par le biais de cellules tumorales présentes dans les fragments ovariens. Les pathologies ont été classées selon le risque de présence d'une localisation ovarienne de la pathologie (Tableau 3).

En conséquence, l'autogreffe ne sera pas envisageable pour toutes les patientes, d'où l'intérêt de développer d'autres méthodes d'utilisation.

Tableau 3 - Pathologies à risque de métastases ovariennes (d'après Sonmezer et al.) [21]

Faible risque de localisation ovarienne	Carcinome du col utérin Sarcome d'Ewing Cancer du sein (stades I-III) Tumeur de Wilms Lymphome non hodgkinien Maladie de Hodgkin Ostéosarcome Rhabdomyosarcome non génital
Risque modéré de localisation ovarienne	Cancer du sein (stade IV) Cancer du côlon Adénocarcinome du col utérin
Cancer à risque élevé de localisation ovarienne	Leucémie Lymphome de Burkitt Neuroblastome Rhabdomyosarcome génital

La croissance de follicules ovariens *in vitro*

La culture de follicules ovariens consiste à effectuer une maturation folliculaire et ovocytaire *in vitro*, afin d'obtenir des ovocytes matures capables d'être fécondés et d'être à l'origine d'un développement embryonnaire complet. Elle permettrait d'éviter de transférer à la patiente guérie des tissus ou des cellules somatiques potentiellement à risque.

Après congélation, seuls les stades primordiaux et primaires survivent, il est donc impératif de développer des systèmes de culture assurant toute la folliculogénèse. Les travaux sur la folliculogénèse *in vitro* dans l'espèce humaine ne sont pas très nombreux [22].

Actuellement, avec ces techniques, il a été obtenu des ovocytes matures et des naissances seulement dans le modèle murin [23].

QUAND PENSER À LA CRYOCONSERVATION DE CORTEX OVARIEN POUR LES PATIENTES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN ?

En raison de la nouveauté de cette technique, de son caractère invasif, non seulement pour la patiente (intervention supplémentaire par rapport au traitement habituel) mais aussi pour la fonction

ovarienne (on ampute la patiente de la moitié de son stock de follicules ovariens), la décision d'une cryoconservation d'ovaire est multidisciplinaire et est légitime lorsque les traitements sont à haut risque pour la fonction ovarienne, même si les résultats en termes d'efficacité des utilisations du tissu ovarien congelé ne sont pas encore très importants car il n'y aura pas de risque pour la fonction ovarienne.

À l'opposé, à chaque fois que l'on ne se trouvera pas dans la situation d'un traitement très fortement gonadotoxique (agents alkylants à forte dose, radiothérapie touchant les ovaires et chirurgie ovarienne), il faut se poser la question suivante : qui du traitement ou du prélèvement d'ovaire sera le plus toxique pour la fonction ovarienne ?, et proposer une cryoconservation d'ovaire seulement lorsque le bénéfice semblera supérieur au risque pour la fonction ovarienne, pour ne pas être plus délétère avec la cryoconservation d'ovaire qu'avec le traitement.

Risque des traitements pour la fonction ovarienne

Comme nous l'avons vu précédemment, les principaux paramètres à prendre en compte sont l'âge de la patiente au moment du diagnostic, la dose totale de cyclophosphamide et la durée totale du traitement pour tenir compte aussi de l'âge de la patiente à la fin du traitement, afin de cerner la diminution folliculaire liée à l'âge. Tous ces paramètres permettront d'évaluer ses chances de grossesses spontanées après traitement.

Risque de l'ovariectomie unilatérale effectuée dans le cadre de la cryoconservation d'ovaire

Peu de données existent dans ce domaine. Le contenu en follicules primordiaux des deux ovaires d'une même paire est semblable [24]. En faisant une ovariectomie totale, on retire donc la moitié du capital folliculaire. Il a d'ailleurs été montré qu'une ovariectomie unilatérale entraînait une hausse de la FSH chez des femmes âgées de 35 à 40 ans [25]. En conséquence, une ovariectomie ne semble pas toujours anodine pour la fonction ovarienne.

En conclusion, pour apprécier au mieux le risque et le bénéfice et proposer une attitude qui fait pencher la balance vers le bénéfice, il faut donc confronter les chances de grossesses spontanées sans et avec

préservation de fertilité par cryoconservation de cortex ovarien en fonction des différents éléments présentés précédemment.

CRYOCONSERVATION DE CORTEX OVARIEN POUR LES PATIENTES PRÉSENTANT UN CANCER DU SEIN : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Au-delà de l'attitude qui consiste à proposer une cryoconservation d'ovaire quand il n'est pas possible de faire une stimulation de l'ovulation [26], ce qui est en général le cas pour les patientes présentant un cancer du sein, quels enseignements peut-on tirer des données de la littérature ?

Plusieurs séries de patientes ayant bénéficié d'une cryoconservation de cortex ovarien ont été publiées. Dans ces séries, y a-t-il des patientes présentant un cancer du sein ? En 2002, parmi la première série importante rapportant 31 cryoconservations d'ovaire dans le cadre d'une préservation de la fertilité, une seule patiente présentait un cancer du sein [27]. Il s'agissait d'une patiente âgée de 32,3 ans pour laquelle un demi-ovaire a été cryoconservé. L'examen anatomopathologique effectué sur un fragment de cortex ovarien pris au hasard n'a pas permis la visualisation de follicules ovariens. Trois ans plus tard, Schmidt *et al.* ont publié une série de 22 patientes dont 8 avaient un cancer du sein. Dans tous les cas, un ovaire entier a été prélevé. Le traitement prévu pour ces patientes était constitué de 3 à 8 cures de FEC. Le suivi de la fonction ovarienne de ces patientes a permis de mettre en évidence que 5 de ces patientes avaient retrouvé des cycles réguliers et 3 présentaient des cycles irréguliers. Trois des patientes avaient une FSH supérieure à 15 UI/l, malgré pour l'une d'entre elles, des cycles réguliers. La moyenne d'âge de ces patientes était de 29,1 ans, la moyenne d'âge des autres patientes était de 24,6 ans [28]. La même équipe, en 2008, a rapporté une série de 92 patientes dont 31 avaient un cancer du sein, ce qui représente 34 % de leur population. Parmi les différents groupes de patientes présentés dans cette publication, le groupe des femmes porteuses d'un cancer du sein était celui qui présentait la moyenne d'âge la plus élevée (30,1 ans). Le suivi des patientes, de 18 à plus de 60 mois, a montré que 60 % des patientes traitées pour cancer du sein ne montraient pas de signes évidents de dommage ovarien. Sept ont été enceintes, dont 1 à 2 reprises [29]. En 2009, Demeestere *et al.* ont montré que 29 % des

patientes pour lesquelles ils ont pratiqué une cryoconservation d'ovaire présentait un cancer du sein [30]. L'expérience de préservation de fertilité pour des patientes consultant pour un cancer du sein dans un centre allemand a montré que sur 56 patientes de moins de 40 ans, 41 % ont bénéficié d'une cryoconservation d'ovaire [31]. Dans la série d'Oktay *et al.*, 22 % des patientes qui ont bénéficié d'une cryoconservation d'ovaire avaient un cancer du sein [32].

Le bilan du GRECOT, qui rassemble les fiches des cryoconservations d'ovaire faites en France, a répertorié entre 1995 et août 2010 921 patientes dont 37 patientes souffraient d'un cancer du sein, ce qui représente 4 % de la population. L'âge moyen de ces patientes est de 29,8 ans alors que l'âge moyen de la population globale est de 17,5 ans.

UTILISATIONS DU CORTEX OVARIEN CRYOCONSERVÉ POUR LES PATIENTES PRÉSENTANT UN CANCER DU SEIN : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Quatre autogreffes de cortex ovarien ont été décrites pour des patientes ayant présenté un cancer du sein. La première a été rapportée par Oktay *et al.* en 2004. Il s'agissait d'une femme de 30 ans au moment de la cryoconservation d'ovaire. Elle présentait un cancer du sein de stade IIB et devait être traitée par de fortes doses de cyclophosphamide. Un ovaire avait été prélevé. L'autogreffe de cortex a été faite 6 ans plus tard en position hétérotopique, sous la peau de l'abdomen. La reprise de la fonction ovarienne a eu lieu trois mois après la greffe, attestée par un développement folliculaire et une production d'œstradiol. Cette patiente a bénéficié de 8 recueils ovocytaires en transcutané et 20 ovocytes ont été obtenus. Un embryon a été transféré dans l'utérus sans grossesse [33]. C'était la première fois qu'il a été montré de façon indiscutable que l'on pouvait obtenir des ovocytes et des embryons à partir de cortex ovarien congelé-décongelé. La deuxième greffe chez une patiente présentant un cancer du sein a été rapportée en 2008. Il s'agissait d'une femme avec un cancer de stade II, âgée de 36 ans au moment de la cryoconservation. La greffe a été effectuée 17 mois plus tard, en position orthotopique. La reprise de la fonction ovarienne a duré 7 mois, sans possibilité de recueillir des ovocytes [17]. La troisième greffe, en position hétérotopique, a été publiée en 2009. Le rétablissement de la fonction ovarienne s'est produit 3 à 5 mois après la greffe [34]. Enfin, Sanchez-Serrano *et al.*, en

2010, ont publié le cas d'une patiente présentant un cancer du sein et qui a donné naissance à des jumeaux après greffe de cortex ovarien congelé. La patiente avait 36 ans au moment de la congélation d'ovaire, avant de recevoir 3 cures de FEC 100. La greffe a eu lieu 2 ans plus tard en position orthotopique alors que la patiente présentait des signes cliniques et biologiques de ménopause. Après reprise de la fonction ovarienne, des assistances médicales à la procréation ont été effectuées. Certains ovocytes obtenus ont été vitrifiés. Après décongélation, des embryons ont été obtenus et 2 ont été transférés 3 jours après la fécondation. Ces embryons se sont implantés et la patiente a accouché à 33 SA et 2 jours de 2 garçons bien portants [18].

CONCLUSIONS

Plusieurs équipes proposent une cryoconservation d'ovaire à des patientes souffrant d'un cancer du sein, représentant parfois un pourcentage important de leur population, mais le suivi de la fonction ovarienne de ces patientes ne confirme pas l'utilité d'avoir fait une cryoconservation d'ovaire puisque dans l'étude de Rosendahl *et al.*, 60 % ne présentent pas de signes d'insuffisance ovarienne [29]. En France, l'attitude est différente car très peu de cryoconservations de cortex ovarien ont été faites dans ce cadre. Par ailleurs, quelles que soient les séries, il est important de noter que la moyenne d'âge des patientes présentant un cancer du sein est aux alentours de 30 ans, âge plus élevé que celui des autres patientes qui ont bénéficié d'une cryoconservation ovarienne. La greffe de cortex ovarien peut permettre de restaurer la fertilité de ces patientes puisque deux enfants sont nés à partir de tissu ovarien greffé [18].

Au vu de ces éléments, les indications de cryoconservation de cortex ovarien dans le cadre de la préservation de la fertilité des femmes présentant un cancer du sein ne sont vraisemblablement pas très fréquentes. Il faut malgré tout y penser et éventuellement la proposer, après concertation multidisciplinaire, aux patientes de 30 à 36 ans dont les doses de cyclophosphamide s'approcheront des doses stérilisantes et dont le traitement sera prolongé.

Bibliographie

- [1] Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008;23:699-707.
- [2] Meirow D, Fasouliotis SJ, Nugent D, Schenker JG, Gosden RG, Rutherford AJ. A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 1999;71:948-51.
- [3] Koyama H, Wada T, Nishizama Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403-9.
- [4] Gerber B, Dieterich M, Müller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:1-7.
- [5] Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr* 1986;105-9.
- [6] Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patient. *Cancer* 1990;65:847-50.
- [7] Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:625-31.
- [8] Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-79.
- [9] Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008;90:1635-39.
- [10] Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996;11:1487-91.
- [11] Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000;342:1919.
- [12] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martínez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
- [13] Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318-21.
- [14] Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod* 2006;21:2010-4.
- [15] Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, Ottosen C, Andersen CY. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod* 2006;21:2006-9.
- [16] Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12:1437-42.
- [17] Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Nyboe Andersen A, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-72.
- [18] Sanchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escriba MJ, Simon C, Pellicer A. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010;93:268.e11-3.
- [19] Ernst E, Bergholdt S, Jorgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to

two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010; 25:1280-1.

[20] Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, Englert Y. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft. *Hum Reprod* 2010;25:1590-1.

[21] Sonmezer M, Shamonki MI, Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks. *Cell Tissue Res* 2006;322:125-32.

[22] Picton HM, Harris SE, Muruvi W, Chambers EL. The *in-vitro* growth and maturation of follicles. *Reproduction* 2008;136:703-15.

[23] O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ. A revised protocol for *in-vitro* development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod* 2003;68:1682-6.

[24] Charleston JS, Hanse KR, Thyer AC, Charleston LB, Gougeon A, Siebert JR, Soules MR, Klein NA. Estimated human ovarian non-growing follicle number: the application of modern stereology techniques to an old problem. *Hum Reprod* 2007;22:2103-10.

[25] Cooper GS, Thorp JM Jr. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1999;94:969-72.

[26] Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-92.

[27] Poirot C, Vacher-Lavenu MC, Helardot P, Guibert J, Brugieres L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod* 2002;17:1447-52.

[28] Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005;20:3539-46.

[29] Rosendahl M, Andersen CY, Ernst E, Westergaard LG, Rasmussen PE, Loft A, Andersen AN. Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. *Hum Reprod* 2008;23:2475-83.

[30] Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update* 2009;15:649-65.

[31] Lawrenz B, Neunhoeffer E, Henes M, Lessmann-Bechle S, Kramer B, Fehm T. Management of fertility preservation in young breast cancer patients in a large breast cancer centre. *Arch Gynecol Obstet* 2010.

[32] Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril* 2010;93:762-68.

[33] Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaminovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363:837-40.

[34] Kim SS, Lee WS, Chung MK, Lee HC, Lee HH, Hill D. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. *Fertil Steril* 2009;91:2349-54.