

Préservation de la fertilité : jusqu'où faut-il aller ?

B. HÉDON *, S. DEUTSCH-BRINGER
(Montpellier)

Résumé

Les recommandations édictées par les différents organismes scientifiques, et aussi par le CNGOF sur la base des résultats connus dans la littérature ne permettent pas d'intégrer tous les facteurs à prendre en compte dans une décision de préservation de la fertilité. Il y a contradiction entre l'obligation d'information et le nombre plus limité de cas où cette préservation est possible, sans danger et éventuellement utile. La multidisciplinarité est indispensable. Mais c'est essentiellement de la recherche, notamment clinique, que viendra progressivement la meilleure définition des limites.

Mots clés : fertilité, cancer, bioéthique, recommandations pour la pratique clinique, AMP

CHRU A. de Villeneuve - Faculté de médecine - Université Montpellier 1 - Équipe de médecine de la reproduction - Département de gynécologie-obstétrique - Pôle naissances et pathologies de la femme - 371 avenue Doyen G. Giraud - 34295 Montpellier cedex 05

* Correspondance : bernard.hedon@gmail.com

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Bernard Hédon, 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 préservation de la fertilité est devenue en quelques années un chapitre incontournable. Cela résulte des progrès accomplis pour le traitement du cancer ainsi que dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, et illustre parfaitement l'adage que le progrès résout certains problèmes en en créant d'autres.

La question du « jusqu'où faut-il aller ? » se justifie pleinement. Le contexte émotionnel qui entoure l'annonce du cancer est particulièrement chargé, et la mise en place des soins lourde et compliquée. Tout ce qui vient en rajouter n'est pas obligatoirement souhaitable. Pour autant, l'obligation d'information et de réflexion est une constante à laquelle il ne faut pas déroger, tout en l'accompagnant de l'humanité indispensable. De même, il serait inacceptable de faire passer nos patient(e)s à côté de possibilités techniques qui leur donneraient un espoir de fécondité. Mais l'espoir est-il réel ? S'il s'agit d'un faux espoir, ne ferait-on pas plus de mal que de bien en ne disant pas la vérité « vraie » ? Faut-il étendre ce qui est théoriquement possible et éventuellement souhaitable en cas de cancer avec risque de stérilisation iatrogène à des pathologies bénignes, mais qui elles aussi comporteraient un risque pour la fécondité future ? Quelle attitude avoir chez un(e) patient(e) dont le risque pour la fécondité se situe au niveau du temps qui passe ? La situation peut se compliquer encore plus si cette « pathologie du temps » se combine à une pathologie authentique telle que celle du risque d'insuffisance gonadique prématurée en rapport avec une dysgénésie. Nous connaissons des turnériennes mosaïques diagnostiquées par hasard à l'occasion d'une amniocentèse. En ne faisant rien, n'est-on pas en train de laisser passer leur chance ?

Les réponses ne sont pas simples. Il faut y réfléchir à l'avance parce que lorsqu'on est devant la patiente, souvent dans un contexte d'urgence, il est trop tard pour se déterminer en prenant en compte

l'ensemble des paramètres qu'il faudrait avoir à l'esprit pour informer et conseiller valablement.

Les sociétés savantes, et le CNGOF aussi, ont publié des recommandations pratiques afin d'aider les praticiens à avoir un comportement adapté dans ce domaine très évolutif où l'expérience est encore insuffisante. Ces recommandations doivent servir de guide, c'est leur but, mais il faut aussi les considérer avec esprit critique tant les situations individuelles peuvent être différentes et les techniques évoluer avec rapidité.

I. LES RECOMMANDATIONS

Dès 2005, l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) a publié les recommandations suivantes [1] :

- les médecins doivent informer les patientes des possibilités de préservation de la fertilité avant tout traitement de cancer ;
- les seules méthodes validées pour préserver la fertilité sont la congélation du sperme chez l'homme et la congélation des embryons chez la femme ;
- des techniques expérimentales telles que la congélation des ovocytes ou la congélation de tissu ovarien ne doivent être proposées que dans le cadre de protocoles de recherche ;
- les incertitudes concernant le bien-être des enfants à venir ne doivent pas empêcher de proposer une préservation de la fertilité aux patients ;
- les parents peuvent choisir de faire préserver la fertilité chez leur enfant mineur si ce dernier y consent aussi ;
- le recours au diagnostic pré-implantatoire afin d'éviter la naissance d'un enfant ayant un risque congénital élevé de cancer est éthiquement acceptable.

L'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) n'a pas publié de recommandations mais a organisé en son sein un groupe de réflexion.

Le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, en association avec le Collège des radiologues et de médecine nucléaire, au Royaume-Uni, a lui aussi fait les recommandations suivantes (2007) :

- les patients doivent être informés du risque de gonadotoxicité avant tout début de traitement ;

- le dossier du patient doit faire référence aux informations données et aux conseils prodigués ;
- le patient doit pouvoir avoir accès à un soutien psychologique ;
- chez l’homme la mise en réserve de sperme doit être systématiquement proposée ;
- chez la femme, chez celles qui ont un conjoint et suffisamment de temps pour pouvoir avoir recours à la fécondation *in vitro*, la congélation d’embryons est la méthode de choix ;
- les autres techniques doivent n’être proposées que dans le cadre de recherches. Ces dernières sont vivement encouragées.

L’American Society of Clinical Oncology a rédigé ses propres recommandations en 2010, mais elles ne diffèrent pour ainsi dire pas de celles de l’ASRM rédigées 5 années plus tôt [2].

Enfin, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a abordé la question de la préservation de la fertilité au sein des recommandations pour la pratique clinique sur la prise en charge du couple infertile (2010). En voici le texte (version courte) :

« Malgré l’absence d’études de cohortes suffisamment nombreuses et à long terme, les patient(e)s atteint(e)s de cancer doivent être informé(e)s des possibilités pour préserver leur fertilité et la reproduction avant tout traitement potentiellement stérilisant (accord professionnel).

La prise en charge est spécialisée et multidisciplinaire (oncologue, oncopédiatre, chirurgien, médecin et spécialiste d’AMP, psychologue).

Il est recommandé d’adresser chaque patient(e) à un centre référent qui évaluera au mieux les différentes possibilités de préservation de la fertilité masculine et féminine (accord professionnel).

Les deux seules techniques actuellement validées pour préserver la fertilité sont la cryoconservation de sperme chez l’homme et la cryoconservation d’embryons au sein du couple (NP1).

L’autoconservation de sperme est recommandée à tous les hommes en âge de procréer (même les adolescents) avant tout traitement anticancéreux potentiellement stérilisant (grade A).

La FIV avec congélation embryonnaire est recommandée en prenant en compte l’âge de la patiente, l’existence d’un projet parental, l’avis multidisciplinaire pour cette prise en charge supplémentaire (accord professionnel).

Compte tenu des grossesses rapportées à l’heure actuelle suite à une cryopréservation ovarienne, cette technique peut être proposée aux candidates mais ses modalités d’utilisation restent actuellement au stade de la recherche.

En l’absence de projet parental ou de couple, la congélation des ovocytes est possible. ».

Il faut noter la bonne concordance entre toutes ces recommandations sur la nécessité d'informer les patients préalablement à tout traitement. Seules les recommandations françaises font état de l'approche multidisciplinaire qu'il convient d'avoir afin que le conseil puisse prendre en compte tous les paramètres qui doivent faire partie de la réflexion [3]. Quant au choix technique, si effectivement il pose peu de problème chez l'homme pubère (autoconservation de sperme), il est loin d'être facile ou validé dans les autres cas, même si on considère la possibilité aujourd'hui ouverte par la loi et légitimée par les résultats qui commencent à abonder, d'avoir recours à une conservation ovocytaire par vitrification [4].

Ces recommandations sont une première approche et il faut bien entendu en tenir compte. On sent bien cependant qu'elles ne résolvent pas tout. Notamment, elles ne posent pas du tout la question des limites.

II. LES LIMITES

II.1. En fonction de l'âge

II.1.a. Avant la puberté

Le problème n'est pas de savoir si les parents doivent intervenir dans la décision. Cela est organisé par la loi. Il faut la respecter.

Le problème est totalement d'ordre technique. On ne connaît encore que peu de choses sur la toxicité réelle des thérapeutiques anticancéreuses sur des gonades immatures. On en sait encore moins sur les résultats qu'on peut espérer en cryopréservant des tissus testiculaires ou ovariens immatures. La vraie urgence est de mettre en place les protocoles de recherche qui permettront à terme d'avoir réponse à nos questions. C'est dans ce cadre et seulement dans ce cadre qu'il est légitime d'intervenir.

II.1.b. L'âge plus avancé

Toute autoconservation, quelle que soit la technique employée, devra un jour, c'est sa seule vocation, être utilisée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation. Or, cette dernière est règlementée par la loi qui, de façon constante, stipule que le couple doit être en âge de procréer. Même si la limite ainsi fixée laisse libre cours à certaines

interprétations individuelles, elle apporte de facto une réponse à de nombreuses situations.

Chez la femme, la littérature apporte de solides arguments sur une limite autour de l'âge de 43 ans. Mais cette limite est principalement liée à l'âge gamétique. Or, avec des gamètes mis en réserve, cet âge gamétique n'a (peut-être) pas la même limite. Il faut cependant tenir compte du temps nécessaire au traitement du cancer, à sa guérison et à l'émergence d'un projet parental, le tout devant s'inscrire dans les limites de l'âge d'activité génitale de la femme.

Chez l'homme la limite est encore plus floue... Quelle est la limite d'âge d'activité génitale chez l'homme ? Il n'en demeure pas moins que la plupart des autoconservations de sperme chez des hommes réalisées pour cancer de la prostate ne sont probablement pas légitimes.

II.2. En fonction du cancer

Chez l'homme, la question est apparemment simple parce que la récupération de sperme pour sa cryopréservation est simple, rapide et sans danger. La seule question est en rapport avec la qualité du sperme récupéré. Elle est loin d'être toujours optimale selon le degré d'atteinte physique provoquée par la maladie.

Chez la femme par contre, c'est toujours compliqué parce que la récupération des ovocytes nécessite du temps, un traitement de stimulation, une ponction. La question de la qualité de ces gamètes se pose aussi, comme chez l'homme. Quant au recours à la cryopréservation de tissu ovarien, il nécessite une intervention coelioscopique qui vient s'ajouter au programme thérapeutique déjà lourd et stressant, et surtout ses résultats ne sont pas encore validés.

Les situations individuelles sont très variables et notre ignorance est immense. La multidisciplinarité est indispensable et la discussion de la préservation de la fertilité doit désormais être incluse dans les RPC. Mais elle ne résout pas tout car la réunion des ignorances n'a jamais créé le savoir. Par exemple, peut-on sans danger faire une stimulation de l'ovulation pour récupérer ses ovocytes chez une patiente qui a un cancer du sein et qui doit subir une chimiothérapie (5) ? Peut-on stimuler et ponctionner un ovaire avant son ablation pour épithélioma ? Cela a été fait avant ablation pour tumeur borderline, non sans appréhension, mais semble-t-il sans dommage. Chacun y va de sa propre appréciation et s'exprime en fonction de son caractère, de son affectif, de son vécu personnel... Les oncologues se sont appliqués avec beaucoup de succès à améliorer le pronostic vital des affections létales

auxquelles ils étaient confrontés. Ils doivent maintenant, avec les fertilologues issus de l'AMP (assistance médicale à la procréation), s'attacher à mieux connaître la gonadotoxicité des traitements, les techniques qui pourraient la diminuer, ainsi que la façon d'avoir recours, sans danger pour la patiente, à une mise en réserve de gamètes.

II.3. En fonction de l'atteinte ou non de l'utérus

On pense toujours « gamètes » mais leur mise en réserve n'a de sens que s'ils doivent un jour permettre d'obtenir une grossesse. Or, des gamètes sans utérus perdent tout potentiel. Le recours à une « gestation pour autrui », « femme porteuse », « utérus mercenaire » n'est pas autorisé par la loi. Peut-on quand même faire une préservation de gamètes pour permettre à la patiente d'aller utiliser ses gamètes à l'étranger ? Ou dans l'hypothèse que la loi puisse changer (hypothèse peu probable parce que la décision de maintenir l'interdiction lors de la dernière révision des lois de bioéthique a été prise après un long et large débat, mais il est vrai que l'histoire peut réserver des retournements inattendus de situation) ?

Il est donc très important de prendre en compte l'utérus pour envisager l'avenir de la fécondité. Si l'utérus doit être enlevé, la situation est malheureusement simple. Mais certains traitements, chimio peut-être, mais surtout physiothérapeutiques ont un retentissement utérin dont l'évaluation est difficile. Ici encore notre connaissance est insuffisante, et certaines préservations de gamètes s'avèreront inutiles car vouées à l'échec en raison de l'absence d'utérus fonctionnel. Notre ignorance est grande aussi pour ce qui est du développement fœtal car l'expérience clinique est très faible, nourrie de quelques cas particuliers dont on ne peut pas tirer de généralité.

II.4. Autres « pathologies »

La question est de savoir si ce qui se fait pour un cancer pourrait se faire aussi pour une maladie bénigne. En cas de maladie tumorale, on ne voit pas a priori ce qui pourrait l'empêcher. La principale affection bénigne qui pourrait en bénéficier est l'endométriose. En pratique, la question ne se pose pas de façon fréquente. C'est purement une affaire de cas particuliers qui demanderont à être discutés au cas par cas.

Par contre, la question est beaucoup plus compliquée en cas d'altération gamétique prévisible. C'est déjà largement pratiqué chez les hommes oligo-asthénospermiques dont le compte spermatique va en se dégradant progressivement, parfois de façon assez rapide. Les centres d'AMP leur font régulièrement mettre du sperme en réserve, en suivant d'ailleurs les mêmes procédures que pour une autoconservation plus classique.

Mais la situation existe aussi chez la femme, soit qu'elle est connue (mosaïque turnérienne), soit qu'on la découvre à l'occasion d'une prise en charge pour infécondité (début d'insuffisance ovarienne à un âge très jeune, situation fréquente), soit encore qu'elle résulte du phénomène naturel du vieillissement gonadique. Si une femme approche des 35 ans et qu'elle n'a pas encore pu accomplir sa vie affective ?

Où va-t-on placer la barre entre le pathologique qui justifierait une prise en charge médicale et le non pathologique sur lequel on ne devrait pas intervenir ? Ce qui est possible, et même encouragé dans un cas, serait interdit dans l'autre ?

CONCLUSION

La réflexion sur les limites de la préservation de la fertilité illustre le paradoxe immense qu'il y a entre la quasi-obligation d'informations et de propositions et le nombre de cas nettement plus limités où cette préservation est possible sans danger et éventuellement utile. Les oncologues sont désarçonnés face à ce nouveau champ qui s'ouvre devant eux. Les recommandations publiées jusqu'ici sont insuffisantes et demanderaient à être révisées au fur et à mesure des avancées à venir. La multidisciplinarité est évidemment indispensable. Mais c'est essentiellement de la recherche, notamment clinique, que viendra progressivement la meilleure définition des limites [6, 7].

Bibliographie

- [1] The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-1628.
- [2] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J of Clinical Oncology* 2006;24:2917-2931.
- [3] De Ziegler D, Streuli I, Vasilopoulos I, Decanter C, This P, Chapron C. Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(3):691-6. Epub 2009 Feb 6.
- [4] Dessolle L, de Larouzière V, Ravel C, Berthaut I, Antoine JM, Mandelbaum J. Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2009;37:712-719.
- [5] Cruz MRS, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143.
- [6] Chevalier N, Dewailly D, Fenichel P. L'oncofertilité : vers une nouvelle spécialité ? *Annales d'Endocrinologie* 2009;70:S33-S41.
- [7] Lamar CA, de Cherney AH. Fertility preservation: state of the science and future research directions. *Fertil Steril* 2009;91: 316-319.

