

## La préservation de la fertilité féminine, Traitement ovariotoxiques

### A l'état physiologique : la réserve ovarienne folliculaire

Le capital folliculaire est constitué par un stock définitif et génétiquement déterminé de cellules germinales formées au cours de la vie fœtale pour la totalité de la vie reproductive. A partir de la puberté, on observe une diminution de la réserve ovarienne folliculaire avec l'âge, par des phénomènes d'atrésie et d'ovulation, expliquant la baisse progressive de la fertilité chez la femme avec le temps.

### L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Toute destruction de la réserve folliculaire peut être à l'origine d'une IOP, appelée improprement « ménopause précoce ».

*Après traitement ovariotoxique, on peut observer :*

- Une aménorrhée transitoire liée à la destruction des follicules intra-ovariens en croissance. Cependant, la réapparition des règles ne signifie pas que la réserve ovarienne est normale. Seul un bilan hormonal et échographique spécialisé pourra l'évaluer.
- Une aménorrhée définitive liée à la destruction des follicules primordiaux, entraînant la disparition de la réserve ovarienne. Les règles s'arrêtent, avec pour conséquence un manque d'œstrogènes responsable de symptômes parfois invalidants (ex: bouffées de chaleur, sécheresse vaginale avec douleurs pendant les rapports, et un risque d'ostéoporose.)

### ● Chimiothérapie

Le risque d'IOP est souvent difficile à évaluer car l'ovariotoxicité survient de manière aléatoire et variable. La récupération de la fonction ovarienne est peu prévisible.

L'ovariotoxicité d'une chimiothérapie est fonction de l'âge de la patiente (réserve ovarienne folliculaire), de la classe d'agent, de son utilisation seul ou en association, de sa voie d'administration, de la dose administrée et de la fréquence des cures. Certains protocoles ont un risque prévisible > 90 % d'induire une IOP avec un risque élevé de stérilité, comme par exemple ceux utilisant les agents alkylants à forte dose. L'intensification thérapeutique avant greffe de cellules souches hématopoïétiques en fait partie.

Les **données publiées** relatent l'impact de la chimiothérapie sur le risque d'aménorrhée chimio-induite (ACI) défini de façon variable selon les auteurs, sans mesure de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

### ● Radiothérapie

Les techniques actuelles de radiothérapie permettent de mieux éviter les organes à risque quand cela est carcinologiquement possible. Il est aussi possible d'estimer la dose reçue par les ovaires suite à une radiothérapie.

L'ovariotoxicité est liée à une irradiation directe des ovaires, en fonction de la dose et du fractionnement utilisés. La DL50\* ovocytes est inférieure à 2 Gy (\*dose au-delà de laquelle plus de 50% des ovocytes sont détruits).

En cas de radiothérapie pelvienne, la réalisation d'une transposition ovarienne doit être discutée avec le radiothérapeute en fonction de la dose pressentie qui sera reçue par les ovaires.

L'irradiation corporelle totale associée à des fortes doses d'alkylants entraîne le plus souvent une insuffisance ovarienne prématurée. L'irradiation de l'utérus (14 à 30 Gy) entraîne une fibrose avec

diminution de sa vascularisation et de son élasticité, avec risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin en cas de grossesse.

Une irradiation hypophysaire, ou crânio-encéphalique > 24 Gy, peut également entraîner un retentissement sur le bon fonctionnement de l'axe gonadotrope.

## 🕒 Chirurgie

Toute chirurgie ovarienne (kystectomies itératives, ovariectomie) est à risque d'altérer la réserve ovarienne folliculaire. Dans certains cas de cancers gynécologiques (ex : ovaire stade Ia, cancer du col) découverts à un stade débutant, il est possible, avec l'accord des oncologues, de préserver l'utérus en vue d'une future grossesse. En cas d'hystérectomie, les stratégies restent débattues entre professionnels de la reproduction : faut-il congeler des gamètes, alors que la Grossesse pour Autrui est interdite en France et que l'exportation des gamètes dans un pays autorisant la GPA est interdite