

décembre 2023

La préservation de la fertilité

POUR QUI, POURQUOI, COMMENT



Ce guide a été publié en décembre 2023.

Le guide « La préservation de la fertilité » est édité par l'association ELLyE.

Il est protégé par les dispositions du Code de la propriété intellectuelle. Conformément à ses dispositions, sont autorisées, sous réserve de la mention de la source, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations.

Pour toute autre utilisation, ELLyE est seule habilitée à accorder une autorisation.

VOUS INFORMER

Selon une étude réalisée par l'Institut national du cancer (INCa), chaque année, un peu plus de 17000 personnes atteintes d'un cancer et en âge d'avoir des enfants devraient être informées des risques des traitements de leur maladie sur leur fertilité et des moyens de préserver celle-ci. Malheureusement, d'après une autre étude, seulement un tiers d'entre elles ont réellement accès à cette information. Encore moins (16 % des hommes, 2 % des femmes) se voit proposer des mesures pour préserver leur fertilité... Pourtant, de nombreux progrès ont été obtenus dans ce domaine. Il existe des techniques qui ont montré leur efficacité pour permettre à des femmes et des hommes en rémission de leur cancer d'avoir des enfants s'ils le souhaitent.

Les personnes touchées par une hémopathie maligne sont particulièrement concernées, en particulier celles atteintes d'un lymphome. Certains types de lymphome peuvent en effet survenir à un âge jeune. Le lymphome de Hodgkin notamment touche surtout des adolescents et des jeunes adultes. Les traitements qui sont proposés contre les hémopathies malignes peuvent avoir un impact, parfois important, sur la fertilité.

C'est pourquoi nous avons souhaité, au travers de cette brochure, apporter à toutes celles et tous ceux qui sont concernés une information claire et précise sur la fertilité et les moyens actuels de la préserver en cas de cancer.

S'informer, c'est avoir plus de choix pour pouvoir mieux décider pour soi.

**Guy Bouguet,
président d'ELLYE**

SOMMAIRE

Préservation de la fertilité, qui est concerné et pourquoi ?	5
· <i>La fertilité, c'est quoi ?</i>	5
· <i>L'infertilité, un effet possible des traitements</i>	6
· <i>Quels sont les traitements concernés ?</i>	7
· <i>D'autres facteurs interviennent-ils par rapport à la fertilité ?</i>	7
Préservation de la fertilité: avant le traitement	8
· <i>Recevoir une information précise</i>	9
· <i>Les conditions d'âge pour la préservation de la fertilité</i>	9
· <i>Pourquoi faut-il évoquer la question de la fertilité avant le début du traitement ?</i>	9
· <i>Se rendre à une consultation spécialisée</i>	10
· <i>Effectuer des examens préalables spécifiques</i>	11
Préservation de la fertilité: les différentes techniques	12
· <i>Chez la femme pubère</i>	12
· <i>Chez l'homme pubère</i>	16
· <i>Chez l'enfant</i>	18
Préservation de la fertilité: après les traitements	20
· <i>Chez la femme</i>	20
· <i>Chez l'homme et l'adolescent pubère</i>	23
· <i>Chez l'enfant</i>	25
Lexique	26

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : qui est concerné et pourquoi ?

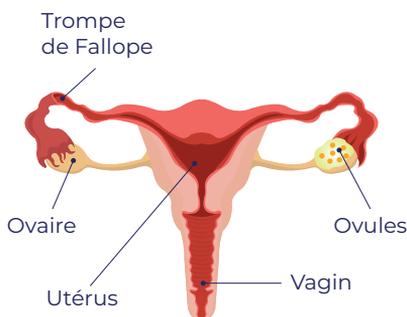
LA FERTILITÉ, C'EST QUOI ?

La fertilité* est la capacité biologique d'une femme ou d'un homme à concevoir un enfant. Cette capacité dépend du bon fonctionnement des organes reproducteurs, en particulier de la production de gamètes* : les ovules* chez la femme, les spermatozoïdes* chez l'homme. Les gamètes sont produits par les ovaires* chez la femme et par les testicules* chez l'homme.

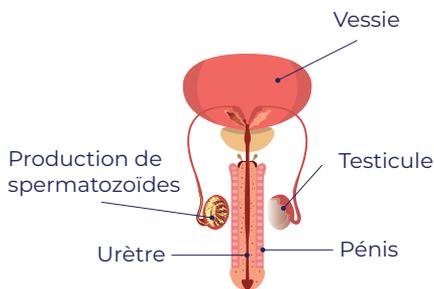
À sa naissance, chaque femme possède un « stock » fixe et non renouvelable d'ovules (ou ovocytes*) dans ses ovaires. Les ovules sont contenus dans des follicules*, un ensemble de cellules qui servent en quelque sorte d'écrin à chaque ovule. Au moment de l'adolescence, le nombre d'ovules se situe aux alentours de 400 000. C'est ce que l'on appelle la réserve ovarienne*. À partir de la puberté* et la survenue des règles, parmi les follicules en croissance, l'un d'entre eux arrive à maturation chaque mois. Il contient un ovule mature qui est alors libéré hors du follicule – c'est l'ovulation – pour permettre une éventuelle fécondation*. L'ovulation se produit au cours du cycle menstruel. Lorsque la réserve ovarienne est épuisée, les ovaires cessent progressivement de fonctionner ; cela correspond à la survenue de la ménopause.

De son côté, l'homme, à partir de la puberté, produit des spermatozoïdes tout au long de sa vie.

ORGANES REPRODUCTEURS



féminin



masculin

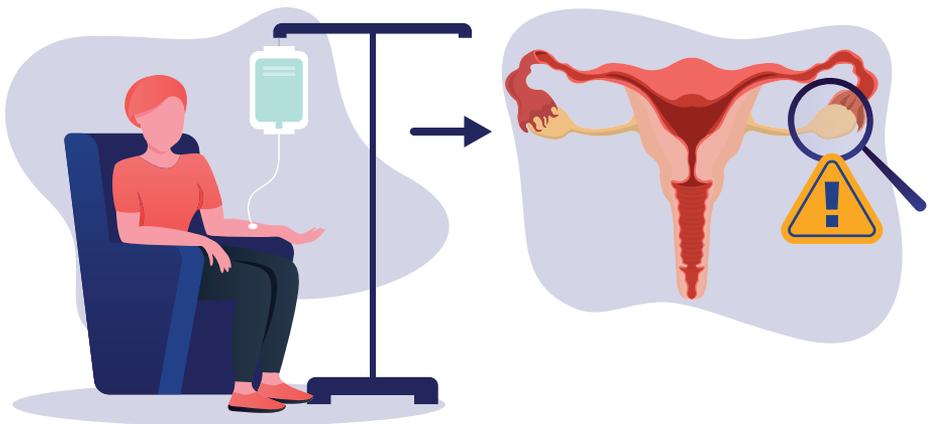
L'INFERTILITÉ, UN EFFET POSSIBLE DES TRAITEMENTS

En cas de survenue d'un cancer, la maladie n'est pas susceptible d'altérer directement la fertilité. En revanche, certains traitements administrés pour lutter contre le cancer peuvent entraîner une diminution de la fertilité, voire une infertilité*.

Pour quelles raisons? Tout simplement parce que les traitements peuvent altérer les cellules germinales* à l'origine des gamètes.

Chez la femme, certains traitements ont un impact sur les ovaires, impact qui peut être transitoire ou définitif:

- Il est transitoire lorsque le traitement détruit les follicules en cours de maturation. Cela entraîne un arrêt du fonctionnement des ovaires (et donc des règles) durant le traitement, ainsi que pendant les quelques semaines ou mois qui suivent ce dernier.
- L'impact est définitif si les traitements détruisent le stock de follicules contenus dans les ovaires. Cela provoque une réduction de la réserve ovarienne et donc une diminution de la durée de fonctionnement des ovaires. Le risque est donc de déclencher une ménopause prématurée et une infertilité.



Chez l'homme, les traitements peuvent provoquer une altération du fonctionnement des testicules et de la production des spermatozoïdes. L'atteinte est plus ou moins prononcée, mais peut aller jusqu'à une azoospermie, c'est-à-dire une absence complète de spermatozoïdes au sein du sperme.

QUELS SONT LES TRAITEMENTS CONCERNÉS ?

Différents types de traitements sont susceptibles d'avoir un impact sur la fertilité :

• **La chimiothérapie.**

Certains médicaments de chimiothérapie* sont connus pour altérer la production des gamètes. Il s'agit principalement des médicaments de la famille des alkylants. Ce type de médicaments est fréquemment utilisé pour le traitement des hémopathies malignes telles que les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique (LLC). C'est le cas, par exemple, du chlorambucil (Chloraminophene®), du cyclophosphamide (Endoxan®), ou encore de la bendamustine (Levact® et génériques). La toxicité de la chimiothérapie est variable en fonction de l'âge chez les femmes (l'impact sur la réserve ovarienne augmente avec l'âge), des médicaments utilisés et de la dose totale administrée. Cette toxicité est de plus accrue en cas d'association de plusieurs médicaments délétères pour la fertilité. En sachant que certains protocoles de traitement présentent un risque important pour la fertilité, alors que d'autres aucun.

• **La radiothérapie**

Un traitement par radiothérapie* administré au niveau de la zone du pelvis est généralement toxique pour les follicules, les ovaires et l'utérus chez la femme, ainsi que pour les testicules chez l'homme. C'est le cas également lorsque la radiothérapie concerne l'ensemble du corps (irradiation corporelle totale). Plus la dose de rayonnements administrés est importante, plus l'impact sur la fertilité est élevé.

• **La chirurgie**

Certaines interventions chirurgicales réalisées dans le cadre du traitement d'un cancer peuvent avoir des conséquences délétères sur la fertilité. C'est toutefois rarement le cas avec les hémopathies malignes.

D'AUTRES FACTEURS INTERVIENNENT-ILS PAR RAPPORT À LA FERTILITÉ ?

Chez la femme, l'âge au moment du traitement est un facteur qui entre en ligne de compte. En effet, la réserve ovarienne diminue avec le temps, en particulier après 35-37 ans ; après cet âge, la diminution de la réserve ovarienne s'accélère. Par conséquent, le risque qu'un traitement toxique sur le fonctionnement des ovaires entraîne des troubles de la fertilité augmente avec l'âge.

Par ailleurs, il existe une sensibilité individuelle aux effets des médicaments de chimiothérapie. L'impact d'un même traitement sur la fertilité peut ainsi varier selon les personnes.

Enfin, la fertilité naturelle est variable d'une personne à une autre. L'impact d'un traitement sera potentiellement plus important chez une personne moyennement fertile que chez une autre présentant une bonne fertilité.

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : avant le traitement

Que vous soyez une femme ou un homme, avant qu'un traitement contre votre lymphome, votre LLC ou votre maladie de Waldenström soit mis en route, plusieurs étapes sont indispensables au cours de votre parcours de soins au regard de la préservation de la fertilité. Cela concerne tout autant les enfants, les adolescents que les jeunes adultes.

RECEVOIR UNE INFORMATION PRÉCISE

Les traitements des hémopathies malignes ne sont pas tous susceptibles d'avoir un impact sur la fertilité. Cependant, un certain nombre d'entre eux présente une toxicité connue et plus ou moins importante sur les organes et les cellules impliquées dans la reproduction.

Au moment de vous prescrire un traitement, votre hématologue sait si ce traitement présente ou pas un risque pour votre fertilité.

Comme cela lui est recommandé, notamment par l'Institut National du Cancer (INCa), il doit vous apporter une information précise à ce sujet si vous êtes en âge d'avoir des enfants et de bénéficier de mesures de préservation de la fertilité (voir encadré ci-dessous). Il doit également, si nécessaire, vous adresser à un spécialiste de la préservation de la fertilité.

En cas de toxicité certaine ou possible du traitement, le spécialiste de la préservation de la fertilité doit notamment vous indiquer :

- Quels sont les risques possibles du traitement sur votre fertilité à court, moyen et long terme;
- Si une préservation de votre fertilité est envisageable ou pas (en concertation avec votre hématologue);
- Quelles sont les options possibles pour préserver votre fertilité;
- Quel(s) examen(s) concernant votre fertilité pourront être nécessaires.

► *À noter: si votre hématologue n'évoque pas spontanément la question de la préservation de la fertilité lors de la prescription d'un traitement, cela ne signifie pas nécessairement que ce dernier ne présente pas de risque pour votre fertilité. Vous êtes en droit d'interroger votre médecin spécialiste à ce sujet.*

UN DROIT INSCRIT DANS LA LOI

L'accès à la préservation de la fertilité pour les personnes dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité est un droit inscrit dans la loi. Ainsi, l'article L2141-11 du Code de la santé publique indique que « 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 ou du prélèvement 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, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale ».

LES CONDITIONS D'ÂGE POUR LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

La loi française en vigueur ⁽¹⁾ définit des limites d'âge pour bénéficier de mesures de préservation de la fertilité et de l'assistance médicale à la procréation :

The infographic is divided into two main sections. The left section, titled 'Le recueil de gamètes est possible jusqu'au :', features two test tubes. The first tube contains blue sperm cells and is associated with a red box stating '43^e anniversaire pour les femmes'. The second tube contains blue sperm cells and is associated with a red box stating '60^e anniversaire pour les hommes'. The right section, titled 'L'assistance médicale à la procréation est possible jusqu'au :', features a diagram of a fertilized egg cell. It is associated with a red box stating '45^e anniversaire pour les femmes' and another red box stating '60^e anniversaire pour les hommes'.

Le recueil de gamètes est possible jusqu'au :

- 43^e anniversaire pour les femmes
- 60^e anniversaire pour les hommes

L'assistance médicale à la procréation est possible jusqu'au :

- 45^e anniversaire pour les femmes
- 60^e anniversaire pour les hommes

Chez les femmes, ces âges limites peuvent être moindres en fonction de la technique de préservation de la fertilité envisagée, pour des raisons de faisabilité physiologique.

(1) Loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 modifiée en 2011 et en 2021.

POURQUOI FAUT-IL ÉVOQUER LA QUESTION DE LA FERTILITÉ AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT ?

Les connaissances actuelles tendent à montrer que l'effet toxique des traitements par chimiothérapie et radiothérapie sur les gamètes débute rapidement. Ces traitements peuvent en particulier entraîner des anomalies chromosomiques, notamment au niveau des ovules, avec des conséquences potentiellement délétères pour le fœtus*. Si une préservation de gamètes est nécessaire, il est donc préférable qu'elle ait lieu

avant que ne débute le traitement. Les gamètes recueillis ne risqueront ainsi pas d'être altérés par le traitement.

Néanmoins, pour les femmes, une technique de préservation de la fertilité (cryoconservation de tissu ovarien) est possible après le début du traitement lorsque celui-ci est très toxique pour la fertilité.

SE RENDRE À UNE CONSULTATION SPÉCIALISÉE

Lorsqu'un traitement connu pour avoir un effet délétère sur les cellules germinales* de façon certaine ou potentielle est proposé à un enfant, un adolescent ou un adulte en âge d'avoir des enfants (voir illustration page 9), ce dernier doit être adressé rapidement à un service ou centre spécialisé dans la préservation de la fertilité.

De tels services ou centres existent un peu partout sur le territoire. Ils sont généralement implantés dans un CHU, souvent associés avec un CECOS (Centres d'Études et de Conservation des Œufs et du Spermé humain). Ces établissements sont habilités à recueillir et conserver les gamètes et tissus germinaux*. Ils réunissent chacun une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins, de biologistes, de psychologues, de techniciens, etc.



La consultation dans l'un de ces services ou centres permet à chaque patient (et/ou ses parents s'il s'agit d'un mineur) de recevoir une information précise concernant le risque que présente le traitement prescrit sur la fertilité. En fonction de ce traitement, de la pathologie du patient et de son âge, une ou plusieurs techniques adaptées à la préservation de la fertilité sont ensuite présentées et proposées. Une fois la décision prise par le patient, la ou les techniques retenues sont mises en œuvre, après un ou plusieurs examens préalables. Une prise en charge psychologique peut être proposée.

- ▶ *En pratique: votre médecin spécialiste doit vous proposer, en même temps que le traitement qu'il préconise, de prendre rendez-vous pour une consultation spécialisée de préservation de la fertilité. En règle générale, c'est lui qui prend le rendez-vous et transmet les documents nécessaires. Il peut arriver que vous deviez prendre vous-même le rendez-vous, après que votre médecin spécialiste vous ai fourni les coordonnées et documents nécessaires.*

Les services ou centres de préservation de la fertilité sont organisés pour recevoir rapidement en consultation tout patient confronté à un problème potentiel de fertilité en raison d'un traitement à venir. En règle générale, ils proposent une consultation dans les deux à trois jours qui suivent la demande.

EFFECTUER DES EXAMENS PRÉALABLES SPÉCIFIQUES

Votre médecin et/ou l'équipe spécialiste de la préservation de la fertilité peut vous demander de réaliser différents examens, afin de disposer d'éléments d'information nécessaires pour proposer la technique de préservation de la fertilité la plus adaptée.

• **Si vous êtes une femme**

Examens sanguins

- La recherche de certaines infections est obligatoire avant que soit mise en œuvre toute technique de préservation de la fertilité. Il s'agit notamment des infections par le VIH et par les virus de l'hépatite B et C (sauf si des résultats datant de moins de six mois sont disponibles).
- Un dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH). Cette hormone permet d'évaluer indirectement la réserve ovarienne.

Échographie pelvienne

L'échographie* pelvienne vise à visualiser le nombre des petits follicules immatures en croissance au sein des ovaires. C'est également un marqueur indirect de la réserve ovarienne.

• **Si vous êtes un homme**

Examens sanguins

Un prélèvement sanguin doit être effectué pour la recherche obligatoire des infections par le VIH et par les virus de l'hépatite B et C (sauf si des résultats datant de moins de six mois sont disponibles).

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : les différentes techniques

CHEZ LA FEMME PUBÈRE

Deux techniques de préservation de la fertilité sont principalement proposées aux femmes pubères devant recevoir un traitement présentant un risque d'altération de leur fertilité.

LA CONSERVATION D'OVOCYTES

■ *Pour qui ?*

La conservation d'ovocytes (également appelée cryoconservation ovocytaire) s'adresse aux femmes jusqu'à l'âge de 43 ans, ainsi qu'aux adolescentes pubères (chez lesquelles les règles ont débuté).

Cette technique peut être envisagée uniquement si le traitement contre le cancer n'a pas encore débuté, si ce dernier ne doit pas être commencé rapidement et s'il est peu ou moyennement toxique pour les gonades.

■ *Le principe*

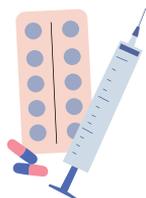
La technique consiste à stimuler le développement des follicules pour que les ovaires produisent le plus d'ovocytes matures possible. Ces ovocytes sont ensuite prélevés, puis vitrifiés (congélation ultra-rapide). Ils sont conservés pour une utilisation ultérieure par fécondation in vitro.

■ *Les modalités de réalisation*

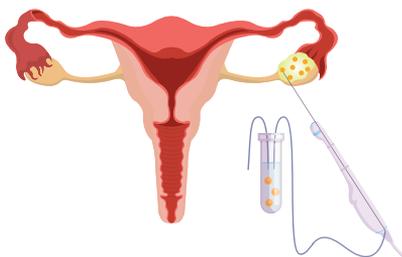
La stimulation des ovaires est réalisée dans un premier temps. Elle peut être commencée à n'importe quel moment du cycle menstruel. Cette stimulation repose sur l'injection quotidienne d'hormones (appelées gonadotrophines hypophysaires) pendant 12 à 14 jours. Quand le développement des follicules est jugé satisfaisant, une injection sous-cutanée est réalisée afin de déclencher l'ovulation. Il est parfois proposé de répéter rapidement la stimulation pour permettre d'obtenir davantage d'ovocytes matures.

À l'issue de la stimulation, les ovocytes sont recueillis par ponction des follicules. Une sonde d'échographie sur laquelle est placée une aiguille de prélèvement est introduite dans le vagin. L'aiguille traverse la paroi du vagin jusqu'aux ovaires, permettant l'aspiration des liquides folliculaires dans lesquels se trouvent les ovocytes. Le médecin qui réalise la ponction est guidé par l'échographie. Réalisée au bloc opératoire, l'intervention s'effectue sous anesthésie locale ou générale. La ponction prend environ 20 minutes.

Stimulation du développement des follicules



Prélèvement des ovocytes



Vitrification des ovocytes



Après avoir été examinés au laboratoire et placés dans une petite paille (ou paillette), les ovocytes recueillis sont vitrifiés et conservés par le froid (cryoconservation) à la température de l'azote liquide (-196 °C).

■ *L'efficacité attendue*

En moyenne, 6 à 8 ovocytes matures sont congelés après un cycle de stimulation des ovaires. Tout dépend de l'âge de la femme et de sa réserve ovarienne. De 80 % à 90 % des ovocytes conservés survivent après décongélation. Le taux de fécondation d'ovocytes par fécondation in vitro se situe aux alentours de 50 % à 60 %. Le taux de naissances s'avère meilleur lorsque les ovocytes ont été prélevés avant l'âge de 36 ans. Les données disponibles ne permettent pas de savoir quelles sont les chances d'avoir un enfant avec le recours à cette technique chez les femmes ayant été atteinte d'un cancer. Selon des données de l'Agence de la Biomédecine, entre 2018 et 2021, 605 tentatives d'assistance médicale à la procréation ont été réalisées en France avec des ovocytes conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité. Elles ont donné lieu à 95 grossesses et 83 naissances.

LA CONSERVATION DE TISSU OVARIEN

■ *Pour qui ?*

La conservation (ou cryoconservation) de tissu ovarien est une technique qui peut être mise en œuvre pour toutes les femmes pubères jusqu'à l'âge de 36 ans; elle peut toutefois s'envisager au cas par cas jusqu'à 38 ans. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement doit être commencé rapidement ou qu'il a déjà débuté (à condition de ne pas être déjà fortement toxique pour les gonades). Elle est également possible chez les jeunes filles non pubères.

■ *Le principe*

La technique consiste à prélever tout ou partie de l'un des ovaires. Les tissus ainsi prélevés, qui contiennent des ovocytes, sont préparés et ensuite congelés. Ils peuvent

être ultérieurement greffés sur l'emplacement des ovaires. Le but de la greffe est de restaurer le fonctionnement ovarien, pouvant conduire à une restauration de la fertilité et/ou de la fonction hormonale des ovaires.

■ *Les modalités de réalisation*

La conservation de tissu ovarien ne nécessite pas de stimulation des ovaires. De plus, elle est peut être entreprise à n'importe quel moment du cycle menstruel, autorisant une réalisation en urgence. Il faut compter en moyenne quelques jours pour la réalisation de cette technique, permettant ainsi de ne pas retarder le début du traitement contre le cancer.

Dans la plupart des cas, le prélèvement est effectué lors d'une coelioscopie*, c'est-à-dire en ne pratiquant que de petites incisions au niveau du ventre. Il peut également être effectué lors d'une intervention chirurgicale prévue pour le traitement du cancer si celle-ci concerne l'abdomen.

Le chirurgien prélève un ovaire entier ou une partie d'un ovaire.

Le prélèvement est ensuite confié à un laboratoire spécialisé qui isole les parties contenant les ovocytes (cortex ovarien). Ces parties sont ensuite coupées en fragments. Chaque fragment est placé dans un tube, puis est congelé.

En cas d'évolution favorable de la maladie de la patiente et si celle-ci exprime un désir d'enfant et/ou souhaite restaurer ses fonctions hormonales ovariennes, les fragments de tissus ovariens sont décongelés, puis greffés: ils sont replacés au niveau de l'ovaire prélevé (ou partiellement prélevé) et/ou de l'ovaire resté en place. L'intervention est pratiquée par coelioscopie.

La greffe de tissu ovarien permet de réintroduire des ovocytes fonctionnels alors que le traitement a détruit tout ou partie de ceux restés en place. Les ovocytes greffés réinstaurent le fonctionnement ovarien, laissant espérer un retour de règles et de l'ovulation, et donc la possibilité de faire un enfant.

■ *L'efficacité attendue*

D'après les données médicales actuellement disponibles, la conservation de tissu ovarien suivi d'une autogreffe permet de restaurer le fonctionnement des ovaires dans 85 % à 95 % des cas. Le retour de la fonction ovarien intervient en moyenne 4 à 6 mois après l'autogreffe. Dans les études, entre un quart et un tiers des femmes greffées ont eu au moins un enfant naturellement.

Selon des données de l'Agence de la Biomédecine, entre 2018 et 2021, 102 greffes de tissus ovariens conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité ont été réalisées en France. 26 enfants sont nés naturellement à la suite de ces greffes, 1 autre après assistance médicale à la procréation.

LES AUTRES TECHNIQUES POSSIBLES

■ *La maturation ovocytaire in vitro (MIV)*

Cette technique consiste à prélever par ponction des ovocytes immatures. Ceux-ci sont ensuite mis en culture en laboratoire avec une hormone afin de leur permettre de parvenir rapidement à maturation. Ils sont ensuite cryoconservés.

Cette technique présente l'intérêt de ne pas nécessiter de stimulation ovarienne préalable. Elle peut donc être proposée lorsqu'un traitement urgent est nécessaire. Le prélèvement est possible à tout moment du cycle, mais doit être réalisé avant tout traitement présentant une toxicité pour la fertilité.

La MIV donne de moins bons résultats en termes de naissances que la cryoconservation d'ovocytes matures. Elle nécessite de plus de disposer d'une bonne réserve ovarienne; elle est donc envisageable chez les femmes de moins de 38 ans.

À l'heure actuelle, la MIV est une technique uniquement proposée dans quelques centres

■ *La conservation embryonnaire*

Cette technique s'adresse aux couples qui ont déjà un projet parental au moment du diagnostic de la maladie. Elle consiste à réaliser une fécondation in vitro et à conserver les embryons ainsi obtenus après vitrification. Le procédé est bien connu pour l'assistance médicale à la procréation.

La limite principale de cette approche est que les embryons conservés ne pourront être implantés ultérieurement que si les deux membres du couple souhaitent toujours avoir un enfant ensemble. En cas de séparation ou de décès de l'un des deux, selon la législation en vigueur actuellement, les embryons ne pourront plus être utilisés.

EST-IL POSSIBLE DE COMBINER PLUSIEURS TECHNIQUES ?

La possibilité d'associer plusieurs techniques de préservation de la fertilité est parfois envisageable. Cela peut être proposé au cas par cas, en fonction de la situation de chaque femme.

Par exemple, il peut être possible de réaliser un prélèvement de tissu ovarien pour cryoconservation, puis d'engager une stimulation ovarienne pour prélever et conserver des ovocytes matures.

Faute de recul, il n'y a pas suffisamment d'études réalisées jusqu'à présent pour savoir si la combinaison de deux techniques permet d'obtenir un meilleur résultat pour la préservation de la fertilité chez la femme.

CHEZ L'HOMME PUBÈRE

Chez l'homme adulte et l'adolescent pubère, la préservation de la fertilité repose principalement sur la conservation de spermatozoïdes.

LA CRYOCONSERVATION DE SPERMATOZOÏDES

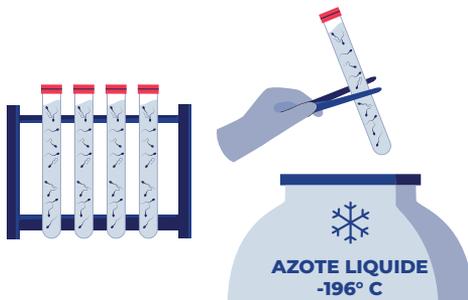
■ *Pour qui ?*

Cette technique s'adresse aux adultes, mais aussi aux adolescents. Chez ces derniers, elle peut être proposée à partir de 11 ans, en fonction du développement de la puberté. La conservation de spermatozoïdes pour préservation de la fertilité est proposée aux hommes adultes jusqu'à l'âge de 60 ans (selon la loi actuellement en vigueur).

Dans la mesure du possible, le recueil des spermatozoïdes doit être effectué avant le début du traitement. Ce dernier est en effet susceptible d'altérer les spermatozoïdes. Il peut notamment être à l'origine d'anomalies chromosomiques, avec un risque potentiel de transmission de ces anomalies à l'enfant à venir.

■ *Le principe*

La technique consiste à recueillir par masturbation un éjaculat de sperme contenant des spermatozoïdes. Le sperme est analysé afin de vérifier notamment la quantité, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes. Il est ensuite placé dans des paillettes (qui se présentent comme des pailles très fines) qui sont congelées et conservées dans de l'azote liquide à -196°C .



Avec ce procédé, les spermatozoïdes conservent leur pouvoir fécondant, sans altération. Il n'y a pas de limite connue à la durée de conservation des spermatozoïdes.

■ *Les modalités de réalisation*

Le recueil des spermatozoïdes s'effectue le plus souvent par masturbation. Celle-ci s'effectue au sein du centre de préservation de la fertilité ou du CECOS (Centres d'Études et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) qui va conserver les spermatozoïdes.

Avant le recueil, il est demandé à la personne de boire 1,5 litre d'eau la veille du rendez-vous.

Le jour du recueil, la personne doit se présenter avec une prescription médicale, une pièce d'identité et de sa carte Vitale. Elle doit également fournir les résultats négatifs de tests sanguins pour le VIH (virus du sida), le VHC et le VHB (virus des hépatites C et B). Ces résultats doivent dater de moins de six mois.

- ▶ *À noter: si le recueil du sperme par masturbation s'avère impossible, il est possible de pratiquer une biopsie au niveau d'un testicule. Les spermatozoïdes sont ensuite extraits du tissu prélevé, puis sont congelés*

En cas de projet parental, les spermatozoïdes sont décongelés. Ils peuvent alors être utilisés pour une insémination ou une fécondation in vitro, dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation.

■ *L'efficacité attendue*

Le taux de réussite pour le recueil et la conservation des spermatozoïdes dépasse les 80 %. Les difficultés potentielles concernent la quantité et la qualité des spermatozoïdes qui peuvent être altérées, en lien ou pas avec la maladie. Le recueil du sperme par masturbation peut également constituer un obstacle, notamment chez les jeunes garçons. Il est recommandé que les adolescents bénéficient d'une consultation individuelle avec un médecin spécialiste de préservation de la fertilité avant le recueil de sperme.

Selon des données de l'Agence de la Biomédecine, entre 2018 et 2021, 4162 tentatives d'assistance médicale à la procréation ont été réalisées en France avec des spermatozoïdes conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité. Elles ont donné lieu à 1006 grossesses et 872 naissances.

LA CONSERVATION DE TISSU TESTICULAIRE

La conservation de tissu testiculaire après prélèvements sur un ou les deux testicules est une méthode de préservation de la fertilité possible chez l'adolescent pubère si la conservation de spermatozoïdes n'est pas possible ou ne réussit pas. Cette technique s'adresse surtout aux garçons prépubères. Elle est détaillée dans la partie consacrée à la préservation de la fertilité chez l'enfant.

PENDANT LES TRAITEMENTS, L'USAGE DU PRÉSERVATIF EST RECOMMANDÉ

Il est conseillé aux personnes en âge d'avoir des enfants d'utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement. Certains médicaments utilisés contre les lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström sont en effet susceptibles d'avoir un effet tératogène : ils peuvent provoquer des malformations du fœtus. C'est pourquoi il est recommandé d'éviter toute grossesse pour les femmes en cours de traitement, ainsi que pour les partenaires féminines des hommes en cours de traitement. D'autres méthodes de contraception peuvent être utilisées conjointement à l'usage du préservatif. La contraception doit être maintenue après la fin des traitements pendant une durée indiquée par votre hématologue.

CHEZ L'ENFANT

POUR LES FILLES PRÉPUBÈRES

La conservation de tissu ovarien est la seule technique de conservation de la fertilité qui puisse être envisagée chez une jeune fille avant la puberté. Les modalités de prélèvement, de conservation et d'utilisation de tissu ovarien sont les mêmes que chez l'adolescente pubère et la femme adulte.

Les expériences de greffe de tissu ovarien prélevé pendant l'enfance (avant la puberté) chez des femmes devenues adultes sont aujourd'hui très peu nombreuses. Il est donc impossible de connaître le taux de réussite de cette technique mise en œuvre dans ces circonstances.



POUR LES GARÇONS PRÉPUBÈRES

Il n'est pas possible d'obtenir des spermatozoïdes chez les garçons prépubères, la production de ces cellules par les testicules commençant à la puberté. La seule option envisageable est la conservation de tissu testiculaire.

LA CONSERVATION DE TISSU TESTICULAIRE

■ Pour qui ?

Cette technique concerne les enfants jusqu'à l'âge de 11 à 12 ans qui vont être exposés à des traitements très toxiques pour les gonades. Il s'agit notamment des enfants exposés à une chimiothérapie de conditionnement avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement d'un lymphome.

La conservation de tissu testiculaire peut être également envisagée chez les adolescents pour lesquels le recueil et/ou la conservation de spermatozoïdes ne réussit pas.

■ *Le principe*

La démarche consiste à prélever un fragment d'un testicule. Le fragment contient des cellules souches spermatogoniales, cellules qui donnent naissance, à partir de la puberté, aux spermatozoïdes. Une fois le prélèvement effectué, celui-ci est coupé en plusieurs fragments qui sont congelés pour être conservés. La congélation est susceptible de préserver la capacité des cellules souches spermatogoniales à reprendre leur activité, après décongélation. Cela n'a toutefois pas encore été formellement prouvé.

Le prélèvement de tissu testiculaire ne modifie pas la croissance ultérieure du testicule.

■ *Les modalités de réalisation*

Le prélèvement s'effectue au cours d'une intervention chirurgicale. Les fragments sont généralement prélevés sur un seul testicule, parfois sur les deux.

Ultérieurement, les fragments de tissu conservés peuvent être décongelés. Il existe à l'heure actuelle trois modalités potentielles d'utilisation de ces tissus :

- La greffe de cellules souches. Les cellules souches des spermatozoïdes présentes dans les fragments de tissu sont isolées. Elles sont ensuite injectées à l'intérieur des testicules, afin qu'elles puissent restaurer la capacité de ces derniers à produire des spermatozoïdes.
- La greffe de tissu testiculaire. Cela consiste à greffer directement les tissus prélevés sur un testicule, favorisant la restauration de la production de spermatozoïdes.
- La spermatogenèse in vitro. Ce procédé consiste à reproduire en laboratoire les étapes de maturation des cellules souches spermatogoniales jusqu'à obtenir des spermatozoïdes pouvant être utilisés dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation.

■ *L'efficacité attendue*

À l'heure actuelle, les trois modalités d'utilisation de tissu testiculaire relèvent de la recherche. La greffe de cellules souches ou de tissu a été testée chez l'animal avec des résultats encourageants. Mais, aucune des trois méthodes n'a pour le moment été utilisée chez l'homme.

LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

Tous les actes liés à la préservation de la fertilité et à l'assistance médicale à la procréation pour raison médicale sont pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie dans le cadre de l'ALD (Affection de Longue Durée).

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ : après les traitements

Une fois les traitements terminés, la question de la préservation de la fertilité continue de se poser. Il est nécessaire en effet d'évaluer l'impact réel des traitements à moyen et long terme. Il faut également qu'il puisse être répondu à un désir d'enfant lorsqu'il s'exprime. Un suivi médical dans le temps est indispensable. Les modalités de ce suivi dépendent notamment de l'âge et des traitements reçus.

CHEZ LA FEMME

Une fois les traitements terminés, un suivi régulier de votre fonction ovarienne est indispensable. Celui-ci repose tout d'abord sur un dosage dans le sang de l'hormone antimüllérienne (AMH). Ce dosage permet d'évaluer indirectement la réserve ovarienne.

Il est recommandé de doser l'AMH un an et deux ans après la fin des traitements.

Si vous avez reçu un traitement présentant un risque élevé de toxicité pour votre fertilité, vous devez être suivie régulièrement par un spécialiste de la préservation de la fertilité afin qu'il puisse évaluer l'évolution du fonctionnement de vos ovaires. En fonction de cette évolution, ce médecin spécialiste peut alors vous proposer la ou les solutions envisageables si vous avez un désir d'enfant.

Les traitements par chimiothérapie entraînent fréquemment un arrêt des règles pendant le traitement. Cet arrêt des règles se poursuit pendant une période plus ou moins long après l'arrêt du traitement.

Deux situations peuvent ainsi se présenter :

■ *Vos règles reviennent naturellement*

C'est la situation la plus fréquente avec la majorité des traitements lorsqu'ils sont peu ou moyennement toxiques pour la fertilité. En règle générale, le cycle menstruel revient naturellement environ un an après la fin des traitements.

Dans cette situation, vous pouvez envisager une grossesse naturelle, après en avoir discuté avec votre hématologue. En fonction du traitement que vous avez reçu, le délai pour prévoir une grossesse peut en effet varier.

■ *Vos règles ne reviennent pas un an après la fin des traitements*

Lorsque les traitements sont très toxiques pour la fertilité et/ou en fonction de votre âge au moment des traitements, il est possible que survienne une insuffisance ovarienne



précoce et définitive. Les traitements peuvent aussi avoir détruit un grand nombre d'ovocytes, empêchant alors tout projet de grossesse.

Dans cette situation, il est indispensable d'avoir recours à l'utilisation des ovocytes et/ou du tissu ovarien qui ont été cryoconservés dans le cadre d'une préservation de la fertilité.

La procédure dépend de la technique utilisée:

- Avec la conservation d'ovocytes

Une fois décongelés, les ovocytes conservés font l'objet d'une fécondation in vitro (FIV). Les embryons ainsi obtenus sont alors implantés dans votre utérus.

- Avec la conservation de tissu ovarien

Les fragments de tissus conservés sont décongelés. Au cours d'une intervention chirurgicale par coelioscopie, ils sont greffés à proximité de l'ovaire restant et/ou à l'emplacement de celui qui a été auparavant prélevé. Les tissus greffés contenant des ovocytes fonctionnels, ils peuvent être en mesure de réinstaurer un fonctionnement normal des ovaires: cela se traduit par un retour du cycle menstruel et de l'ovulation. Il est alors possible soit d'obtenir une grossesse naturelle, soit de recourir à une FIV.

COMBIEN DE TEMPS SONT CONSERVÉS LES OVOCYTES, LES EMBRYONS ET LE TISSU OVARIEN CONGELÉS ?

Il n'existe pas de limite de durée de conservation des ovocytes, des embryons et du tissu ovarien cryoconservés.

Il est toutefois nécessaire de confirmer chaque année sa volonté de poursuivre leur conservation. À cette fin, un courrier est adressé à chaque femme par les centres de conservation. En l'absence répétée de réponses pendant dix ans, les ovocytes cryoconservés seront détruits.

DANS QUELS DÉLAIS APRÈS LES TRAITEMENTS PEUT-ON ENVISAGER D'AVOIR UN ENFANT ?

Le délai généralement recommandé aux femmes pour concevoir un enfant après la fin des traitements contre un cancer est de deux à cinq ans. Mais tout dépend des médicaments administrés, de leur toxicité et de l'évolution de la maladie. Le désir de maternité doit ainsi s'envisager au cas par cas, en tenant compte de l'impact des traitements sur la fertilité, des mesures prises pour préserver celle-ci et du temps qui passe, sachant que plus une femme avance en âge et plus ses possibilités d'avoir un enfant diminuent.

Dans tous les cas, avant tout projet d'enfant, il est recommandé d'en discuter avec votre hématologue et un spécialiste de la fertilité.

QUE FAIRE SI VOUS N'AVEZ PAS BÉNÉFICIÉ DE MESURES DE PRÉSERVATION DE VOTRE FERTILITÉ ?

Si vos règles reviennent une fois le traitement terminé et si vous ne parvenez pas à obtenir une grossesse naturellement, il peut vous être proposé de réaliser un bilan d'infertilité. Si nécessaire, des cycles de stimulation ovarienne peuvent être réalisés afin de recueillir des ovocytes qui pourront être ensuite utilisés dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. La stimulation des ovaires doit toutefois avoir lieu à distance de la fin des traitements, le délai étant déterminé au cas par cas.

Dans tous les cas, il est recommandé que vous soyez suivi par un spécialiste de la reproduction, notamment pour évaluer régulièrement le fonctionnement de vos ovaires.

Si nécessaire, vous pouvez vous engager dans une assistance médicale à la procréation avec don d'ovocytes (provenant d'une autre femme).

CHEZ L'HOMME ET L'ADOLESCENT PUBÈRE

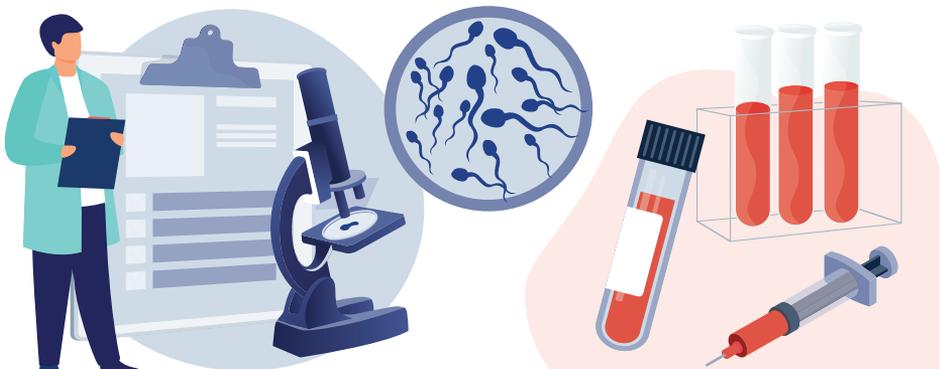
Après le traitement d'un lymphome, d'une LLC ou d'une maladie de Waldenström, il est recommandé que vous bénéficiiez d'un suivi de votre fonction testiculaire si vous avez moins de 60 ans et si les médicaments administrés ont pu avoir un impact sur votre fertilité. Ce suivi doit être adapté en fonction de votre âge, mais aussi de votre maladie et du ou des traitements que vous avez reçus.

L'impact des traitements sur la fertilité masculine dépend du type de traitement reçu. Mais il existe également une variation individuelle importante; avec les mêmes médicaments, l'effet sur la fertilité sera minime pour certains hommes alors qu'il sera plus marqué pour d'autres. De même, le délai de retour à un fonctionnement normal et complet des testicules est variable d'un individu à un autre.

Dans tous les cas, dans l'année qui suit la fin du ou des traitements (si ceux-ci ont présenté un risque pour votre fertilité), vous devez pouvoir bénéficier d'une évaluation de votre fonction testiculaire. Celle-ci repose notamment sur un spermogramme (analyse du sperme permettant notamment de mesurer la quantité, la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes) et d'analyses sanguines qui reflètent le fonctionnement des testicules sur le plan hormonal (production de testostérone).

Si les résultats montrent une altération, la consultation d'un médecin spécialiste de la reproduction peut être envisagée. Cette consultation permettra d'explorer plus finement la ou les altérations présentes et de déterminer le suivi périodique le plus adapté.

Si vous souhaitez avoir un enfant, une exploration complète de votre fertilité ainsi que de celle de votre conjointe doit être réalisée auprès d'un médecin spécialiste de la reproduction. Cela permettra de savoir si vous avez de bonnes chances d'avoir un enfant naturellement ou si le recours à l'assistance médicale à la procréation et donc à vos spermatozoïdes cryoconservés doit être envisagé.



COMBIEN DE TEMPS SONT CONSERVÉES LES PAILLETES DE SPERMATOZOÏDES ?

Une fois congelées, les paillettes contenant les spermatozoïdes peuvent être conservées aussi longtemps que nécessaire. Il n'y a pas de limite connue de leur durée de conservation.

Les centres de conservation adressent chaque année un courrier à tous les hommes dont ils détiennent des paillettes. Ces derniers doivent signifier expressément s'ils souhaitent que la conservation de leurs paillettes soit poursuivie ou pas. En l'absence répétée de réponses pendant dix ans, les paillettes seront détruites.

DANS QUELS DÉLAIS APRÈS LES TRAITEMENTS UN HOMME PEUT-IL ENVISAGER D'AVOIR UN ENFANT ?

Les traitements des lymphomes, de la LLC et de la maladie de Waldenström sont susceptibles d'altérer la qualité des spermatozoïdes, y compris sur le plan génétique, jusqu'à au moins deux ans après la fin des traitements, parfois plus longtemps encore. Il est ainsi recommandé aux hommes traités pour un cancer d'attendre au moins entre 18 mois et 24 mois avant d'envisager d'avoir un enfant.

Ce délai minimal est nécessaire pour récupérer une bonne fertilité et s'assurer de la production de spermatozoïdes « normaux ».

QUE FAIRE SI VOUS N'AVEZ PAS BÉNÉFICIÉ DE MESURES DE PRÉSERVATION DE VOTRE FERTILITÉ ?

Si une cryoconservation de spermatozoïdes ne vous a pas été proposée avant le traitement de votre maladie ou qu'elle n'a pas été possible et que vous envisagez d'avoir un enfant une fois en rémission prolongée, il vous est conseillé de consulter un médecin spécialiste de la reproduction. Celui-ci pourra réaliser un bilan de votre fertilité et de celle de votre compagne. Il devra prendre contact avec l'hématologue qui vous suit pour savoir de quelle hémopathie vous avez été atteint et quels traitements vous avez reçu. À partir de ce bilan, il vous indiquera vos chances d'obtenir une grossesse naturelle et, à défaut, quelles solutions d'assistance médicale à la procréation seront à envisager pour votre couple.

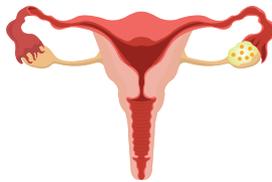
CHEZ L'ENFANT

Chez les filles comme chez les garçons, les traitements d'un cancer, en particulier la chimiothérapie intensive précédant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, peuvent perturber la puberté. Il est donc important que les adolescentes et les adolescents traités pendant leur enfance pour un lymphome soient suivis médicalement afin de surveiller le développement de leur puberté. Ce suivi doit comporter pour les adolescentes à partir de 15 ans un bilan de la réserve ovarienne.

ENFANCE



ADOLESCENCE



Bilan de la réserve ovarienne



Le suivi permet également de vérifier si des effets indésirables à long terme des traitements surviennent.

LEXIQUE (termes signalés par un *)

- **Assistance médicale à la procréation**: parcours de prise en charge médicale d'un couple ou d'une femme visant, à travers différentes techniques, à aider à obtenir une grossesse lorsque la conception naturelle n'est pas possible.
- **Cellule germinale**: cellule à l'origine des cellules reproductrices, les gamètes (spermatozoïdes ou ovules).
- **Chimiothérapie**: traitement à l'aide de médicaments dont l'action vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier. La chimiothérapie est un traitement qui agit dans l'ensemble du corps.
- **Cœlioscopie**: technique chirurgicale permettant d'observer différents organes situés dans la cavité abdominale (les trompes, les ovaires et l'utérus par exemple) à l'aide d'une fibre optique.
- **Échographie**: examen qui permet de regarder à l'intérieur du corps à travers la peau, grâce à des ultrasons (vibrations non audibles par l'oreille humaine).
- **Éjaculat**: sperme émis au cours de l'éjaculation constitué du liquide séminal et des spermatozoïdes.
- **Fertilité**: capacité biologique d'une femme, d'un homme ou d'un couple à concevoir un enfant.
- **Fécondation**: étape de la reproduction correspondant à la pénétration d'un spermatozoïde à l'intérieur d'un ovocyte qui s'unissent pour former un embryon.
- **Fécondité**: faculté d'un être vivant à se reproduire.
- **Fœtus**: stade du développement embryonnaire allant du 3^e mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement.
- **Follicule**: Formation arrondie située dans les ovaires, formée d'un ovocyte entouré de cellules nourricières et contenant un peu de liquide. Au cours de sa croissance, le follicule est visible à l'échographie.
- **Gamète**: cellule reproductrice humaine, le spermatozoïde chez l'homme et l'ovocyte chez la femme.
- **Gonade**: glande sexuelle (ovaire, testicule) qui produit les gamètes.
- **Infertilité**: incapacité à concevoir un enfant.
- **Ovaire**: organe féminin de la reproduction, au nombre de deux, situés de chaque côté de l'utérus. Encore appelés « gonades féminines », les ovaires fabriquent les cellules reproductrices féminines (ovocytes) et les hormones féminines (œstradiol et progestérone principalement).

- **Ovocyte**: cellule reproductrice (gamète) de la femme, encore appelée « ovule », contenue dans un follicule. L'ovocyte est sphérique et rempli d'une solution liquide.
- **Ovule**: synonyme d'ovocyte.
- **Puberté**: période intermédiaire entre l'enfance et l'adolescence, marquée par des modifications visibles de l'organisme et par la mise en route de l'activité des glandes sexuelles.
- **Radiothérapie**: traitement local du cancer qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses au moyen de rayons tout en préservant au mieux les tissus sains voisins.
- **Réserve ovarienne**: nombre d'ovocytes présents dans les ovaires à un moment donné.
- **Spermatozoïde**: cellule reproductrice masculine (gamète), qui possède une tête et une queue (le flagelle).
- **Testicule**: organes masculins de la reproduction, au nombre de deux, situés dans les bourses. Encore appelés « gonades » masculines, les testicules produisent les spermatozoïdes et les hormones masculines (la testostérone principalement).
- **Tissu germinale**: partie d'un organe (ovaire et testicule) qui contient des cellules germinales.

POUR EN SAVOIR plus

- L'Agence de la biomédecine propose un site internet dédié à l'assistance médicale à la procréation. Il permet notamment de consulter l'annuaire de tous les centres du territoire national autorisés à prélever, conserver et utiliser les gamètes.

<https://www.procreation-medicale.fr>

- La Fédération des CECOS (Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain) propose sur son site une page dédiée à la préservation de la fertilité.

<https://www.cecocos.org/preserver-sa-fertilite/>

ELLYE (ensemble, leucémie, lymphomes, espoir) Une association de patients et de proches

Créée en 2006 et agréée en 2018, ELLyE est une association de patients et de proches concernés par un lymphome, la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström.

Nos principaux objectifs sont :

- Informer les personnes atteintes d'une hémopathie maligne et leurs proches.
- Promouvoir et développer des actions diversifiées de soutien et d'accompagnement.
- Faire connaître les hémopathies malignes, représenter les patients et engager des actions visant à faire prendre en compte leurs attentes et leurs par les institutions ad hoc.
- Contribuer à la recherche en finançant des projets et en impliquant les patients avec les chercheurs.

Nos actions

- ELLyE accompagne les patients et leurs proches au quotidien grâce à la mise à disposition d'outils d'échanges et de soutien (forum, ligne téléphonique, réseaux sociaux) et des actions de terrain partout en France (permanences, événements solidaires, rencontres, réunions d'information).
- ELLyE a mis en place la 1^{re} plateforme en français, ORELy.org, qui permet aux patients de trouver les essais cliniques ouverts en France.
- ELLyE publie de nombreux supports afin de mieux faire connaître les lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström, et informer les patients et leurs proches. L'association propose aussi un site d'information par vidéos: lymphosite.fr.
- ELLyE réunit chaque année des experts, des patients et des proches pour aborder de nombreux thèmes, à la fois médicaux et sociaux, lors du mois de septembre (mois des cancers du sang) avec la Journée Mondiale des Lymphomes et la Journée Mondiale de la Leucémie Lymphoïde Chronique. L'association organise également tous les 18 mois des Rencontres nationales.

Ce document a été réalisé par :

- Guy Bouguet, président de l'association ELLyE
- Franck Fontenay, rédacteur médical
- Noémie Rotrubin, assistante administrative
- Sophie Chatenay, illustratrice

Il a été relu par des patients, ainsi que par le Pr Catherine Poirot (Hôpital Saint-Louis, Paris) et le Dr Florian Chevillon (Hôpital Saint-Louis, Paris).