

Transcription du Module 6.1 : Soins pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Je m'appelle Stacy Deniz, je suis professeure adjointe d'enseignement clinique à l'université McMaster et j'exerce la médecine à la clinique One Fertility. J'ai le plaisir de vous présenter le chapitre sur les soins pendant le premier trimestre de la grossesse du module 6 de l'ABC des techniques de reproduction assistée.

Diapositive 4 La grossesse se divise en trois trimestres d'environ treize semaines chacun. Aujourd'hui, nous allons parler des conseils et des soins offerts pendant le premier trimestre de la grossesse.

Diapositive 5 Nous verrons d'abord comment confirmer la grossesse et en établir l'âge. Ensuite, nous parlerons des symptômes observés pendant la grossesse et des conseils que l'on peut donner à leur sujet; des fausses couches et de leur prise en charge; enfin et surtout, des soins de soutien et des conseils que l'on peut offrir aux femmes qui ont des problèmes de fertilité.

Diapositive 6 Confirmer la grossesse et en établir l'âge.

Diapositive 7 Connaître la date de la conception est essentiel à la prise en charge de la grossesse. On peut ainsi évaluer la date prévue de l'accouchement et planifier plusieurs interventions préventives. Quand une patiente pense être enceinte, il faut confirmer la date de ses dernières règles. C'est particulièrement important si le cycle menstruel est régulier et que le moment de l'ovulation est prévisible. On peut ordonner des analyses sanguines pour mesurer le taux de gonadotrophine chorionique humaine bêta, ou hCG, afin d'assurer le suivi de la grossesse et de se prononcer sur sa viabilité.

Diapositive 8 Une fois la grossesse confirmée, le taux d'hCG peut être mesuré toutes les 48 heures. Suivant sa valeur initiale, ce taux devrait augmenter tous les 2 ou 3 jours. Un taux d'hCG qui n'augmente pas comme il le devrait peut être le signe qu'il existe un risque de fausse couche ou de grossesse ectopique. Cela ne signifie pas forcément que la grossesse est en péril, mais c'est un signal qui devrait inciter à effectuer un suivi plus étroit pour assurer la sécurité de la patiente et de la grossesse.

Diapositive 9 La date des dernières menstruations ou de la dernière ovulation peut servir à calculer la date prévue de l'accouchement au moyen d'une roulette obstétricale. Il existe aussi des roulettes de fécondité qui permettent d'évaluer la date de l'accouchement avec plus de précision, à partir de la date de l'ovulation ou du transfert de l'embryon. Si on n'a pas ces outils, on peut évaluer la date de l'accouchement en ajoutant 7 jours à la date du premier jour des dernières règles, puis 9 mois. Évidemment, ce calcul n'est valable que si le cycle menstruel est régulier et prévisible.

Diapositive 10 Quand le taux d'hCG tourne autour de 1500 unités internationales, l'échographie devient le meilleur moyen de confirmer l'âge et le siège de la grossesse. Confirmer que la grossesse est intra-utérine est une des plus importantes mesures à prendre en début de grossesse, et cela se fait souvent dans une clinique de fertilité où l'on a l'habitude de traiter des femmes enceintes très tôt au début de la grossesse.

Diapositive 11 Soins et conseils offerts au début de la grossesse.

Diapositive 12 Les patientes qui prévoient devenir enceintes ou qui le sont déjà ont souvent des questions sur les meilleures mesures à prendre au début de la grossesse. La prise d'au moins 400 microgrammes d'acide folique et de 300 milligrammes de fer élémentaire est recommandée chez toute femme enceinte ou qui prévoit le devenir. Idéalement, surtout en cas de grossesse planifiée, ces suppléments devraient être pris plusieurs mois avant la conception. La dose recommandée d'acide folique est plus élevée encore s'il existe un risque d'anomalie du tube neural, par exemple chez une femme qui a elle-même une telle anomalie ou dont un enfant est né avec cette anomalie.

Diapositive 13 Les patientes ont aussi des questions sur leurs habitudes de vie. En général, on leur conseille d'arrêter de fumer ou de fumer le moins possible. Les femmes ne sont pas toutes capables d'arrêter de fumer au début de la grossesse, mais la grossesse peut sûrement les motiver beaucoup. Quand on a l'occasion de les conseiller avant qu'elles tombent enceintes, on peut leur recommander des programmes d'abandon du tabagisme pour les aider à consommer moins de nicotine. L'alcool, le cannabis et les drogues illicites posent un risque même en faibles quantités, et beaucoup plus de gens qu'on le pense consomment du cannabis. Aucune donnée ne témoigne d'un niveau de consommation acceptable pendant la grossesse, et nous recommandons à toutes nos patientes d'abandonner l'alcool, le cannabis et les drogues illicites dès le début de toute grossesse.

Diapositive 14 Le poids corporel est un autre sujet abordé par les patientes, qui ont souvent peur d'en prendre trop ou pas assez. C'est l'indice de masse corporelle antérieur à la grossesse qui devrait guider le poids à prendre. Il faut donc calculer cet indice avant de dire à la patiente combien de poids elle peut prendre. En général, le gain de poids est plus important pendant les deuxième et troisième trimestres que pendant le premier, alors que le bébé mesure quelques millimètres ou tout au plus quelques centimètres. Si la femme est très maigre, elle peut prendre entre 28 et 40 livres, et si son poids est normal, entre 25 et 35 livres. La femme qui fait de l'embonpoint ou qui est obèse devrait prendre beaucoup moins de poids que la femme maigre ou de poids normal, et il est très important de la conseiller à ce sujet.

Diapositive 15 L'activité physique est recommandée aux femmes enceintes, à raison d'au moins 150 minutes par semaine. À la clinique, on nous interroge souvent sur l'intensité et la nature des activités physiques, mais ça évolue au fil de la grossesse. Au début, nos conseils sont fondés sur le risque individuel et les antécédents de fausse couche. Si le risque est faible, la patiente peut faire de l'exercice régulièrement et aussi intensément qu'avant de tomber enceinte, à condition d'écouter son corps, car elle peut toujours avoir un malaise ou se sentir étourdie si elle en fait trop. À mesure que la grossesse avance et que l'utérus grossit, le centre de gravité du corps se déplace et les recommandations changent. Il peut

être utile de renforcer certains muscles plutôt que d'autres, en levant des poids par exemple, et il faut adapter les exercices à la transformation du corps. Par ailleurs, l'hydratation est également vraiment importante pendant l'exercice. Durant le premier trimestre, la femme voit son volume corporel augmenter beaucoup et elle doit bien s'hydrater avant, pendant et après l'exercice pour se sentir bien, conserver son énergie et être capable de s'entraîner.

Diapositive 16 L'alimentation pendant la grossesse est probablement un des sujets sur lesquels on nous interroge le plus souvent. Ici comme ailleurs dans le monde, les femmes enceintes peuvent manger pas mal de tout et elles le font. Il y a plus d'aliments permis que d'aliments interdits, mais il faut vraiment éviter les aliments interdits. Premièrement, la viande crue. Dans le cas du steak, par exemple, nous recommandons de le manger bien cuit. De même, les fruits de mer ou le poisson doivent être consommés bien cuits. Vous pouvez aussi manger des sushis à condition de les prendre dans un restaurant où le poisson est vraiment frais. Au Japon, les femmes mangent des sushis tout au long de la grossesse sans problème. C'est une question de fraîcheur, et le poisson de bonne qualité est sans danger. En général, il faut éviter les charcuteries, les œufs crus et les produits qui contiennent des œufs crus, comme la mayonnaise ou la pâte à biscuit non cuite. Évitez aussi les plats apportés lors de repas communautaires, car ils risquent d'avoir traîné sur le comptoir pendant des heures et pourraient être une source d'infection. Le lait, les fromages et autres produits laitiers non pasteurisés sont à éviter; tous les produits laitiers qu'on trouve à l'épicerie, surtout dans ce pays-ci, sont pasteurisés. Mais certains produits offerts dans les restaurants ne le sont pas. Dans le doute, posez des questions.

Diapositive 17 Il est plus prudent de voyager pendant le deuxième trimestre, mais cela dépend vraiment de la destination et du moment de l'année. Je déconseille à mes patientes de partir en voyage pendant le premier trimestre, car le risque de fausse couche est alors plus grand. Et je leur conseille de ne pas aller trop loin pour qu'on puisse s'occuper d'elles. Bien des compagnies aériennes n'acceptent pas de femme enceinte à bord de leurs avions pendant le troisième trimestre. Il est donc important de se renseigner à ce sujet avant d'acheter son billet, pour éviter les mauvaises surprises. Il faut aussi se renseigner sur la couverture d'assurance voyage, car la grossesse est considérée comme un état de santé préexistant que bien des assureurs refusent de couvrir; de même, les complications de la grossesse peuvent faire partie des points non couverts par une assurance annulation et il faut le savoir. Assurez-vous que votre destination voyage ne pose pas de danger physique ni de risque de maladie infectieuse. La situation des maladies infectieuses évolue rapidement de nos jours, et il faut être très prudent à cet égard. À l'étranger, il faut aussi savoir où et quand trouver un médecin, surtout un médecin qui parle votre langue, et comment faire pour être rapatrié au besoin.

Diapositive 18 Les femmes enceintes doivent éviter de changer la litière des chats, que ceux-ci aillent dehors ou pas. On n'a pas encore toutes les données sur les chats qui ne sortent jamais. Mais on fait cette recommandation à toutes nos patientes par souci de cohérence. Les femmes enceintes qui travaillent sur une ferme ou avec des animaux devraient demander à l'équipe médicale quelles précautions supplémentaires s'imposent, suivant le type de contact qu'elles ont avec les animaux, et les risques particuliers qui peuvent dépendre du type d'animal ou de contact.

Diapositive 19 Les rapports sexuels sont sans danger tout au long de la grossesse à moins d'avis contraire d'un professionnel de la santé. Nous disons parfois aux couples d'éviter la pénétration dans certaines situations. Par exemple, si la femme a déjà fait plusieurs fausses couches ou saigne pendant le premier trimestre, ou encore si on a des inquiétudes au sujet de la placentation ou du déroulement de la grossesse.

Diapositive 20 L'équipe médicale et le pharmacien devraient examiner les médicaments d'ordonnance et en vente libre que prend la patiente, idéalement avant qu'elle tombe enceinte, pour avoir le temps d'optimiser sa médication avant la grossesse. Le fait de travailler dans une clinique de fertilité est avantageux sur ce plan, car les grossesses ont été planifiées chez la plupart des patientes. On peut alors orienter ces femmes vers d'autres médecins ou examiner leur médication pour s'assurer qu'elle est optimale avant même que la grossesse débute, pour assurer qu'elle se déroule le mieux possible. Certains médicaments posent des risques évitables; il est donc préférable d'agir à l'avance ou le plus tôt possible au début de la grossesse

Diapositive 21 Nos données sur l'innocuité viennent de Santé Canada et de la Food and Drug Administration des États-Unis. Ce sont des données vraiment précieuses qui nous aident à informer les patientes des risques liés aux médicaments et de la qualité des preuves accumulées. La plupart des femmes enceintes sont exclues de bien des études cliniques; c'est pour réduire le risque, pour assurer leur sécurité, rester maître de leurs autres problèmes de santé, afin que la grossesse se déroule le mieux possible. Les médicaments de catégorie A se sont révélés sans danger pour le fœtus pendant le premier trimestre, et ce sont ceux que nous recommanderions ou que nous jugeons sans danger pendant la grossesse. Les médicaments de catégorie B, C ou D posent un certain risque qu'il faut réduire, et qui dépend de la raison pour laquelle ils sont utilisés. Si on peut éviter un médicament de n'importe quelle catégorie, c'est sans doute mieux de le faire.

Diapositive 22 Prise en charge des symptômes pendant la grossesse.

Diapositive 23 Chaque grossesse est unique et son déroulement pendant le premier trimestre peut varier. Souvent, mes patientes s'inquiètent quand leurs symptômes disparaissent comme par magie, quand elles n'ont aucun symptôme ou qu'elles n'ont pas les mêmes symptômes que pendant une grossesse antérieure. En vérité, on ne connaît pas la cause de certains symptômes pendant la grossesse. On ne sait pas pourquoi ils disparaissent presque instantanément, ni pourquoi ils disparaissent et réapparaissent ou pourquoi ils changent d'une grossesse à l'autre. Alors nous disons, enfin, je dis à mes patientes que chaque grossesse est unique et qu'il n'y a pas vraiment de lien solide entre les symptômes et la grossesse, parce qu'au fond, ce que la patiente veut savoir, c'est si cela a une incidence sur la grossesse en cours.

Diapositive 24 Les plus fréquents symptômes observés pendant la grossesse sont les nausées et les vomissements, la fatigue, la transformation des seins, la constipation, les gaz et les ballonnements, l'envie fréquente d'uriner, le mal de dos, les maux de tête, les sautes d'humeur, les crampes abdominales, les crampes aux jambes et l'anxiété ou son aggravation.

Diapositive 25 À propos des nausées et des vomissements, je dis souvent à mes patientes que ces symptômes tendent à se dissiper spontanément. Autour de la dixième semaine de grossesse, les femmes commencent à se sentir mieux, et après cette période, ces symptômes ne devraient persister que chez un petit nombre d'entre elles. Il faut éviter les odeurs fortes, qui tendent à déclencher les nausées et les vomissements; se reposer suffisamment – bon, c'est plus facile à dire qu'à faire. Manger de petites portions et des collations, des aliments sucrés et salés en particulier, peut aider à atténuer les nausées. Il faut bien s'hydrater, mais cela peut être très difficile quand on a mal au cœur. Certaines de mes patientes sucent des popsicles vendus au magasin ou des sucettes glacées faites maison, si elles essaient de manger moins de sucre. En effet, la glace que l'on fait fondre lentement dans sa bouche passe mieux qu'un grand verre d'eau avalé d'un trait. Enfin, les bracelets d'acupression se sont montrés utiles pour dominer nausées et vomissements, tout comme la méditation pleine conscience et la thérapie cognitivo-comportementale.

Diapositive 26 Si les nausées et les vomissements persistent malgré toutes ces mesures, on peut remplacer les vitamines prénatales par de l'acide folique pendant les premières semaines de la grossesse. En effet, ces vitamines contiennent du fer qui peut être irritant pour certaines femmes en début de grossesse. D'habitude, on retourne aux vitamines prénatales autour de la 12^e semaine, quand les nausées et les vomissements sont pratiquement disparus. On peut envisager de prescrire des antinauséux si la situation ne s'améliore pas. En général, je prescris ces produits quand mes patientes n'arrivent plus à fonctionner au jour le jour ou sont très incommodées par les nausées; il faut alors envisager d'autres solutions pour les aider à se sentir mieux.

Diapositive 27 Les saignements sont un des symptômes les plus inquiétants pour les patientes, surtout au début de la grossesse. C'est sans doute la principale raison qui pousse les femmes à nous appeler. Je rappelle toujours à mes patientes que le tiers des femmes enceintes ont des saignements pendant le premier trimestre. Et même quand c'est l'unique symptôme présent, on ne peut pas dire d'emblée s'il faut s'inquiéter ou si c'est normal. N'oubliez pas que bien des femmes qui ont des saignements au cours du premier trimestre n'auront pas d'autre problème pendant les trimestres suivants.

Diapositive 28 Quand une patiente a des saignements, il faut avant tout en trouver la source. On pourrait croire que la plupart des saignements viennent de l'utérus et sont le signe d'une fausse couche, mais ce n'est pas toujours le cas. En effet, les saignements peuvent venir du col de l'utérus, du vagin ou même du rectum. Dans le cas du col de l'utérus, il faut savoir que les vaisseaux du col tendent à devenir plus superficiels et à se dilater pendant la grossesse. Les relations sexuelles ou l'échographie transvaginale peuvent faire saigner ces vaisseaux. Par ailleurs, durant le traitement de l'infertilité, l'introduction répétée de produits hormonaux peut causer un saignement vaginal. De plus, les hémorroïdes sont très fréquentes durant la grossesse, et encore plus chez les femmes qui souffrent de constipation. Toutefois, de 15 à 20 pour cent des grossesses échouent spontanément et c'est une perspective très inquiétante pour la plupart des patientes qui ont des saignements. C'est malheureux et c'est sûrement la pire épreuve qu'une femme peut traverser, mais rien ne peut empêcher une fausse couche si c'est vraiment de cela qu'il s'agit.

Diapositive 29 Une des premières choses à faire quand une patiente enceinte a des saignements, c'est vérifier son groupe sanguin. Si son sang est RH négatif, par exemple, A négatif, B négatif ou O négatif, il faut lui injecter une immunoglobuline anti-RH, idéalement dans un délai de 72 heures. Cette mesure la protégera pendant de futures grossesses, car son corps ne produira pas d'anticorps dirigés contre les cellules sanguines du fœtus qui circulent dans son sang. L'injection de 120 microgrammes d'anticorps anti-RH est conseillée avant la 12^e semaine, mais on peut administrer une dose de 300 microgrammes si on n'a pas accès à la dose plus faible.

Diapositive 30 La constipation est un problème très incommodant pour la femme enceinte. Il faut d'abord encourager celle-ci à bien s'hydrater. Souvent, les gens ne savent pas combien de liquide boire, mais le strict minimum est d'au moins 8 à 10 verres par jour. Il faut aussi consommer beaucoup d'aliments riches en fibres. On peut prendre plusieurs mesures ou suppléments pendant la grossesse pour favoriser la régularité et lutter contre la constipation. Et évidemment, le médecin peut prescrire d'autres produits au besoin en cas de constipation tenace chez la femme enceinte.

Diapositive 31 Fausse couche.

Diapositive 32 La fausse couche est un drame pour bien des femmes et encore plus pour celles qui ont des problèmes de fertilité. Cet événement leur fait vivre des émotions intenses, un deuil et du désespoir, surtout quand elles pensent à tous les sacrifices qu'elles ont dû faire pour tomber enceinte. Le traitement de la fausse couche est varié, et nous allons d'abord parler de ça avant de voir plus en détail le soutien psychosocial que l'on peut offrir aux femmes qui traversent cette difficile épreuve. Donc, pour ce qui est de la fausse couche même, on peut laisser la nature suivre son cours sans intervenir, prescrire des médicaments ou pratiquer une intervention chirurgicale. L'option choisie dépend vraiment des préférences de la patiente et, souvent, de son parcours et de ses expériences antérieures.

Diapositive 33 Si on décide de ne pas intervenir, on laisse le corps éliminer le fœtus et les tissus résiduels. Le contenu de l'utérus est expulsé spontanément dans environ 90 pour cent des cas en moins de 4 semaines. Les complications sont très rares, mais on surveille étroitement l'apparition de signes d'infection, comme une mauvaise odeur ou de la fièvre. Dans un tel cas, il faut discuter avec la patiente des autres approches possibles : la patiente peut opter pour une opération chirurgicale n'importe quand. Bien des femmes que j'ai traitées à ma clinique de fertilité ne veulent pas attendre sans rien faire, parce qu'elles ne peuvent pas commencer à vivre leur deuil tant que la fausse couche même n'est pas achevée.

Diapositive 34 Les protocoles médicaux sont très variés et dépendent souvent de l'établissement qui les offre. On peut prescrire l'administration, souvent par voie vaginale, de 2 doses de 800 microgrammes de misoprostol à 24 heures d'intervalle. Souvent, les saignements vaginaux augmentent jusqu'à ce qu'ils atteignent un pic, pour cesser plus rapidement. Selon un protocole adopté plus récemment à ma clinique, on utilise la mifépristone et le misoprostol ensemble, parce que cette association permet d'expulser

plus complètement le contenu de l'utérus et comporte moins de risque de persistance de résidus qu'il faudrait ensuite éliminer. On s'assure aussi que les taux des hormones de grossesse retombent à zéro et on répète l'examen échographique pour confirmer que la cavité utérine est tout à fait dégagée.

Diapositive 35 Il faut informer la patiente des crampes et des saignements auxquels elle peut s'attendre. L'abondance des saignements a de quoi inquiéter, mais c'est normal étant donné ce qui est éliminé. La patiente doit en être avertie et savoir quand l'hémorragie est trop abondante. En général, je dis à mes patientes d'aller aux urgences si elles doivent changer de serviette sanitaire toutes les heures ou plus souvent encore, alors que c'est le dernier jour des règles, ou si elles se sentent faibles ou étourdies. Il faut leur dire quels services sont offerts dans leur région. Je fournis souvent cette information par écrit, parce que dans le feu de l'action, les patientes peuvent avoir du mal à comprendre et à retenir tous les détails. Il faut administrer une autre dose d'anticorps anti-RH, et mesurer le taux d'hCG plusieurs fois pour vérifier la résolution complète de la grossesse. Une chute de 80 pour cent du taux initial au cours des 7 à 14 jours suivant le traitement médical signifie généralement que la grossesse est bel et bien terminée. Dans les cliniques de fertilité, ou du moins dans la mienne, nous pouvons consulter les résultats des analyses sanguines pour les comparer de fois en fois et vérifier que les taux des hormones tombent bien à zéro.

Diapositive 36 Les options chirurgicales incluent la dilatation-curetage ou l'aspiration suivie d'un curetage, souvent pratiquées sous anesthésie générale ou sédation consciente, et elles permettent d'éliminer tout le contenu de la cavité utérine et d'assurer la résolution complète de la grossesse.

Diapositive 37 La grossesse ectopique est le problème le plus inquiétant pour bien des médecins, et comme elle est plus fréquente chez les patientes qui suivent un traitement de l'infertilité, il faut en reconnaître et en surveiller les signes de près. On parle de grossesse ectopique quand l'œuf fécondé s'implante ailleurs que dans l'utérus, le plus souvent dans une trompe de Fallope. Les parois des trompes de Fallope sont minces et fragiles et pas faites pour accueillir un embryon. Quand ce dernier grossit et menace de faire éclater la trompe de Fallope, il faut de toute urgence aller à l'hôpital. Dans les cliniques de fertilité où l'on a souvent accès à l'échographie et aux analyses sanguines, on peut dépister ce problème sans tarder pour offrir un traitement médical et éviter une situation exigeant une intervention médicale ou chirurgicale urgente.

Diapositive 38 Passons maintenant aux soins de soutien en cas de fausse couche, que je considère en fait comme la plus importante mesure que l'on peut prendre dans cette situation.

Diapositive 39 Quand une patiente fait une fausse couche, la perte qu'elle subit est à la fois physique et symbolique, même chez les femmes qui essaient d'être aussi stoïques que possible ou prudemment optimistes. Toutes ces femmes ont désiré et imaginé ce que cette grossesse pouvait leur apporter et la perte de l'enfant qu'elles portaient anéantit tous leurs rêves.

Diapositive 40 Même avant la fausse couche, les femmes et les hommes traités dans une clinique de fertilité ont souvent des problèmes de santé mentale, comme l'anxiété et la dépression. Ces problèmes peuvent être amplifiés par le fait qu'après des années d'efforts pour fonder une famille, ces personnes n'ont plus d'autre option que la clinique de fertilité, qui représente leur dernier espoir d'avoir les enfants qu'ils ont tant désirés. Quand la fausse couche survient, le deuil qu'elle provoque peut les plonger dans la dépression et l'anxiété pendant des années et des années. C'est pourquoi il est si important de s'attaquer à ces problèmes et d'être là pour aider les patients à s'en sortir.

Diapositive 41 Plusieurs techniques décrites dans la littérature visent à aider les médecins à conseiller et à soutenir leurs patients en deuil; or, j'entends souvent mes collègues dire qu'ils ne savent pas quoi dire ou qu'ils craignent de faire un faux pas. Les patients se souviennent souvent des mots qu'ils nous ont entendus dire et de l'endroit où ils se trouvaient quand ils ont appris une mauvaise nouvelle. Il ne faut pas négliger ce détail pour bien se préparer à ce genre de situation. Les techniques de consultation comprennent sept thèmes courants, mais je vais m'attarder davantage sur ceux qui concernent la fertilité.

Diapositive 42 Le cadre de l'entrevue est vraiment important et, idéalement, la mauvaise nouvelle devrait être annoncée en personne dans un endroit calme et rassurant, et si la patiente le souhaite, en présence d'une personne de confiance choisie par elle. Si la patiente est d'accord, elle pourrait parler avec quelqu'un qui peut lui donner l'information pertinente et répondre à toutes ses questions. On devrait lui accorder tout le temps qu'il faut pour poser ses questions et lui donner les réponses dont elle a besoin, pour qu'elle ait toute l'information nécessaire en s'en allant. Certaines personnes préfèrent que cela se fasse en deux temps, parce que la mauvaise nouvelle les bouleverse tellement qu'elles en oublient de poser des questions. Une deuxième rencontre peut donc être utile dans bien des cas. Malheureusement, à cause de la pandémie de COVID, on est souvent obligé d'annoncer les mauvaises nouvelles au téléphone. C'est donc vraiment important de bien choisir ses mots pour faire une telle annonce. Quand j'appelle une patiente, je lui demande d'abord si elle a le temps de me parler, si je la dérange. Je ne veux surtout pas lui annoncer l'échec de sa grossesse alors qu'elle est en pleine réunion ou dans un lieu public. Est-elle dans un endroit privé, peut-elle parler librement? Je veux m'assurer qu'elle est en mesure de poser ses questions à l'abri des oreilles et des regards indiscrets, sans craindre qu'on l'entende ou que son visage trahisse ses émotions... Aimerais-elle qu'un proche l'accompagne pendant l'entretien? Si c'est le cas, ça vaut la peine de rappeler plus tard pour que lui donner le temps de s'entourer du soutien nécessaire pendant l'appel.

Diapositive 43 Si c'est possible, avant de parler à la patiente en personne ou au téléphone, on doit prendre connaissance de ses antécédents. Si on a eu l'occasion de suivre cette patiente, souvent pendant des mois ou des années, on peut savoir par où elle est passée, si elle a eu des fausses couches ou des grossesses ectopiques, et à quel point ces événements l'ont marquée. Peut-être aussi que c'est sa première fausse couche. La connaissance de ce parcours peut nous aider à mieux soutenir la patiente, à lui faire sentir qu'elle est entendue et que l'on comprend sa peine. Le langage utilisé doit être simple, franc et clair. Si la patiente vit déjà beaucoup de chagrin ou d'anxiété, on doit s'assurer de communiquer le plus clairement possible avec elle. On doit prendre le temps d'écouter activement ses inquiétudes sans la juger. Ces inquiétudes ne seront peut-être pas celles auxquelles on

s'attend ou qui devraient selon nous la préoccuper. Elles sont néanmoins très importantes pour la patiente, car elles la troublent vraiment. Par exemple, la patiente qui fait une fausse couche après huit mois de tentatives peut se demander si elle devra encore attendre huit mois avant de concevoir de nouveau ou si elle est maintenant trop âgée... Ou bien elle peut se demander comment annoncer cet échec à ses proches à la prochaine réunion de famille... Ou encore, elle peut dire qu'elle ne supporte plus de voir d'autres femmes enceintes exprimer leur joie sur les médias sociaux. Même si on n'a pas vraiment de conseil à lui donner pour l'aider à s'en sortir, on peut l'aider en l'écoutant, parce que souvent elle n'a pas d'autre tribune pour exprimer ses émotions.

Diapositive 44 Chaque fois que vous rencontrez une patiente et que vous écoutez ce qu'elle a à dire, essayez de l'aider à reconnaître ses émotions et à comprendre que ce qu'elle vit est normal. Dites par exemple : je comprends que vous vous sentiez accablée ou que vous viviez de la colère à cause de ce qui vous arrive. J'entends votre chagrin dans ce que vous dites. En faisant sentir à votre patiente endeuillée que vous l'écoutez vraiment, vous l'aidez à se sentir mieux comprise. Dites des choses comme ça en fait beaucoup à digérer d'un coup; qu'est-ce que je pourrais faire pour vous aider; ou, ça doit être très difficile de vivre ça tout en continuant d'aller travailler; ou, c'est clair que venir à la clinique de fertilité pendant aussi longtemps représente tout un défi. Comment puis-je vous aider; quel soutien voudriez-vous avoir? Si la rencontre avec vous ne suffit pas et que le deuil dure beaucoup plus longtemps que prévu, il faut expliquer à la patiente qu'elle peut compter sur d'autres sources de soutien pour l'aider à traverser cette épreuve et à persévérer. À la clinique où je travaille, je vois bien que le traitement de l'infertilité c'est comme les montagnes russes, avec des hauts et des bas. Et que pour aider la patiente à persévérer pour avoir les enfants qu'elle désire tant, il faut lui donner accès au soutien social et au réseau nécessaire pour surmonter les obstacles sur son chemin.

Diapositive 45 Certaines patientes continueront d'avoir des symptômes mentaux pénibles. Comme je le disais tout à l'heure, elles peuvent recevoir plusieurs formes de soutien, comme l'aide d'un psychiatre, d'un travailleur social, d'un psychologue ou d'un groupe d'entraide. De nos jours et avec la COVID, tout tend à se faire en ligne, et il existe maintenant des groupes de soutien virtuel. Pour chaque problème précis, il existe un groupe qui peut offrir une aide plus ciblée et aider la patiente à se sentir moins seule, comme les groupes de personnes qui ont des problèmes de fertilité, qui ont fait des fausses couches ou qui ont perdu un enfant en bas âge. Par ailleurs, d'autres patientes n'auront pas du tout envie de parler de leurs problèmes avec des inconnus ou d'entendre les problèmes des autres. Pour ces femmes qui préfèrent une démarche plutôt individuelle, la consultation seule à seule sera plus utile.

Diapositive 46 En conclusion, une mise en garde. L'épuisement professionnel est une réalité, surtout chez les spécialistes de la fertilité. Nous passons beaucoup de temps à écouter nos patientes exprimer leur chagrin, leur anxiété et leurs peurs. Le professionnel de la santé doit donc s'auto-évaluer, et jauger ses émotions et sa capacité d'offrir des soins. Il peut devenir une cible facile pour les patientes qui vivent des émotions comme la colère. Ces patientes peuvent être fâchées contre la clinique ou contre la personne au bout du fil, mais elles se trompent de cible, parce que ce qu'elles vivent vraiment, c'est de l'anxiété ou de la peur face à ce qui leur arrive. Soyez-en conscient. Leur colère ne vous vise pas

personnellement, mais vous devez être conscient de vos limites pour prendre soin de vous-même et continuer d'offrir des soins pendant encore plusieurs années.

Diapositive 47 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.2 : Infertilité inexplicée

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour, je m'appelle Yasmine Usmani, et je suis spécialiste de la fertilité au Reproductive Care Center à Mississauga, en Ontario. Je suis très heureuse de vous présenter le chapitre sur l'infertilité inexplicée du module 6 de l'ABC des TRA.

Diapositive 4 J'aimerais commencer par un exemple de cas. Une femme de 28 ans et son conjoint sont venus à ma clinique pour faire évaluer leur fécondité. Ce couple essayait de concevoir depuis environ 15 mois sans succès. Nous avons donc entrepris un bilan standard, incluant le suivi du cycle ovarien et nous avons observé une ovulation. La croissance de l'endomètre était normale, ainsi que tous les taux d'hormones. La réserve ovarienne était intermédiaire. À l'examen échohystérographique, la cavité utérine était normale et les deux trompes étaient dégagées; enfin, le résultat de l'analyse du sperme était également normal. À l'annonce de ces résultats, ce couple ne savait pas trop quoi faire : il était soulagé d'apprendre que tout était complètement normal, mais ne savait toujours pourquoi ses tentatives de concevoir depuis 15 mois avaient échoué. Que fait-on dans un tel cas?

Diapositive 5 Vous devez informer les couples qui subissent un bilan standard que jusqu'à 30 pour cent des cas d'infertilité demeurent inexplicés. Et que même si on observe des signes d'hypofécondité, la cause de l'infertilité peut demeurer inconnue à cause des limites technologiques actuelles.

Diapositive 6 Ce chapitre du module six porte sur la définition de l'infertilité inexplicée; les examens et les tests qui peuvent mener à ce diagnostic; quelques-unes de ses causes présumées; et le genre de conseils à donner dans un tel cas. Ensuite, nous reviendrons sur notre exemple de cas.

Diapositive 7 Par définition, l'infertilité inexplicée désigne une incapacité de concevoir dont la cause ne peut être définie malgré une évaluation exhaustive. En général, cette évaluation doit être menée chez les femmes de 35 ans ou moins qui tentent de concevoir depuis 12 mois sans succès. Et d'habitude, les femmes plus âgées sont orientées vers une clinique de fertilité après avoir essayé de tomber enceintes pendant six mois.

Diapositive 8 L'exploration de l'infertilité comprend un suivi du cycle menstruel visant à vérifier s'il y a ovulation et à évaluer l'épaisseur de la muqueuse utérine. En général, on pratique un examen échohystérographique pour examiner la cavité utérine, écarter tout obstacle structurel à la grossesse et évaluer la perméabilité des trompes de Fallope. Le bilan doit également inclure une analyse du sperme visant à détecter un éventuel facteur contribuant chez le partenaire masculin, ainsi qu'une évaluation de la réserve ovarienne.

Diapositive 9 En général, le bilan révèle qu'au moins une des trompes de Fallope est perméable, que l'ovulation est normale et que le sperme du conjoint contient assez de spermatozoïdes mobiles.

Diapositive 10 Comme on ne cerne pas de cause traitable chez les couples dont l'infertilité est inexpliquée, le traitement est forcément empirique. Il faut d'abord rencontrer le couple pour lui faire comprendre que 30 pour cent des couples infertiles sont dans le même bateau que lui, et pour lui présenter toutes les options qui s'offrent à lui de manière encourageante. Ces couples apprécient généralement un suivi étroit qui leur donne l'occasion d'examiner certaines démarches et des façons d'optimiser chaque étape de leur parcours thérapeutique.

Diapositive 11 Parmi les causes possibles d'infertilité qui sont difficiles à identifier, mentionnons l'échec de l'implantation; certains facteurs cervicaux subtils; les obstacles au transit de l'ovule et des spermatozoïdes ou à leur interaction; la combinaison de plusieurs facteurs comme l'âge de la femme, dont la réserve ovarienne peut être réduite si elle a plus de 35 ans et la moins bonne qualité des spermatozoïdes; ou un problème de réceptivité endométriale.

Diapositive 12 Après le diagnostic d'infertilité inexpliquée, il faut avoir une première rencontre avec le couple, pendant laquelle on abordera franchement les mauvaises habitudes de vie pour tenter de les corriger et d'optimiser les chances de concevoir. On peut d'abord s'assurer que les deux partenaires ont un IMC santé, qu'ils ne consomment pas de nicotine, de cannabis ou d'autres drogues à usage récréatif, ni trop d'alcool ou de caféine; et leur proposer des ressources pour les aider à améliorer leur mode de vie. Au cours d'une autre rencontre, on présentera les diverses options de traitement possible, notamment leur efficacité, leur coût et leur innocuité. Il importe de mentionner toutes les options indiquées pour que le couple choisisse celle qu'il est le plus à l'aise d'entreprendre en premier pour favoriser la conception.

Diapositive 13 D'habitude, le traitement se déroule par étapes, et les couples préfèrent généralement commencer par les options les moins invasives ou les moins coûteuses, pour passer ensuite aux techniques de procréation assistée plus complexes, en cas d'échec du traitement initial.

Diapositive 14 Dans tous les cas, la démarche thérapeutique doit être précédée d'une séance d'information pour que le couple sache bien quoi attendre du traitement proposé, comme ses effets indésirables. Il faut s'assurer que le plan de traitement est adapté à l'âge et à l'ancienneté de l'infertilité. Par exemple, si une femme plus âgée ayant une réserve ovarienne réduite veut d'abord concevoir naturellement, en faisant coïncider les rapports sexuels avec l'ovulation, elle ne devrait pas s'éterniser à cette étape. Il faut lui conseiller de passer à l'étape suivante après un moment. En cas d'échec, il ne faut pas trop tarder à passer à l'option suivante, étant donné que les chances de succès et la qualité des ovules diminuent avec l'âge.

Diapositive 15 La démarche attentiste est depuis longtemps une des options de prise en charge de l'infertilité inexpliquée. Chez certains couples, les données incitent à penser que c'est une démarche efficace quand le pronostic est favorable. Les données rétrospectives indiquent que le taux de grossesse cumulé sur 2 ans peut atteindre les 72 pour cent chez la

jeune femme, âgée de moins de 35 ans. Passé ce cap, le taux de succès est de 45 pour cent et il n'est plus que de 30 pour cent quand l'infécondité dure depuis au moins 5 ans.

Diapositive 16 À propos du pronostic de l'infertilité inexplicée, une étude menée récemment chez des centaines de couples réputés infertiles a permis de constater que 64 pour cent de ces couples avaient réussi à concevoir sans traitement médical supplémentaire, et que seulement 6,6 pour cent d'entre eux n'avaient pas eu d'enfant au cours de leur période de fécondité. Par conséquent, chez certains couples dont le pronostic est favorable, il peut être indiqué de laisser la nature suivre son cours sans intervenir.

Diapositive 17 Au cours du suivi de longue durée mené après l'essai FASTT, on a observé au moins une naissance vivante chez 81 pour cent des couples. La majorité, soit 64 pour cent, des couples qui ont essayé de concevoir spontanément sans intervention médicale ont réussi. Et les rapports d'études indiquent que la plupart des couples étaient satisfaits de la taille finale de leur famille.

Diapositive 18 Selon une revue exhaustive de la littérature, l'insémination tend à être le meilleur traitement initial proposé aux couples en cas d'infertilité inexplicée. À cette fin et pour obtenir plus d'un ovule mûr, la stimulation ovarienne peut comporter la prise de comprimés de clomiphène ou de létrozole par voie orale, ou l'injection de folliculo-stimuline. La fréquence des grossesses obtenue après la stimulation ovarienne par voie orale ou par injection ne diffère pas statistiquement. Par contre, la fréquence des grossesses multiples est significativement plus élevée après l'injection de folliculo-stimuline. C'est pourquoi les auteurs des articles proposent de commencer par trois ou quatre cycles de stimulation ovarienne par voie orale suivie de l'insémination intra-utérine. Le passage aux produits injectables est déconseillé simplement à cause du plus grand risque de grossesse multiple, alors que la fréquence même des grossesses n'est pas significativement plus élevée. En cas d'échec après trois ou quatre cycles d'insémination, les chercheurs disent que la FIV serait la meilleure option suivante. Selon eux, il est approprié de recourir à cette démarche fondée sur des données factuelles afin d'améliorer la fréquence des naissances vivantes et de réduire le nombre de grossesses multiples. Par contre, la FIV est une démarche invasive et coûteuse.

Diapositive 19 On sait que la FIV donne lieu au meilleur taux de grossesse par cycle sur la plus courte période possible. Et on considère que la FIV n'est pas qu'une forme de traitement qui vise la grossesse, mais qu'elle a aussi une valeur diagnostique, car elle permet d'examiner les ovocytes au laboratoire pour en évaluer la qualité à partir de certains paramètres. De plus, elle permet d'observer l'interaction entre l'ovule et les spermatozoïdes, puis le développement de l'embryon. Selon certains rapports d'étude, la fréquence de fécondation des ovules et de segmentation des zygotes est moins grande après la FIV en présence d'infertilité inexplicée. De plus, l'échec de la fécondation complète est plus fréquent. Ces données aident parfois les couples à comprendre pourquoi leur hypofécondité dure depuis si longtemps.

Diapositive 20 Dans certaines cliniques, on offre un examen diagnostique par laparoscopie aux couples qui refusent la FIV ou qui ne peuvent pas y recourir. Cet examen vise à dépister l'endométriose. L'endométriose peut causer la formation de tissu cicatriciel ou des

anomalies anatomiques intra-utérines. Elle peut aussi être asymptomatique. Pendant la laparoscopie, on peut exciser le tissu cicatriciel et, peut-être, corriger une anomalie anatomique; cette intervention pourrait donc être une autre mesure bénéfique en cas d'infertilité inexplicée. Le couple infertile peut par ailleurs envisager d'autres options, comme le don d'ovules, le recours à une mère porteuse ou l'adoption, ou tout simplement mettre fin à sa quête s'il ne veut pas aller plus loin.

Diapositive 21 Pour revenir à notre exemple de cas, après le diagnostic d'infertilité inexplicée et les échanges avec le médecin, le couple pense qu'il a de bonnes chances de concevoir et décide de laisser la nature suivre son cours pendant un ou deux cycles de plus. Or, il revient à la clinique après un ou deux cycles, disposé à recevoir du létrozole et à coordonner les relations sexuelles avec l'ovulation; de commun accord, on décide de se revoir après deux ou trois cycles pour évaluer la situation. Je communique toujours avec la patiente après chaque cycle, même si ce n'est pas pour modifier la dose. Dans ce cas-ci toutefois, on augmente la dose de létrozole sur deux ou trois cycles, mais pas trop parce que la patiente est jeune et que ses ovules devraient être de bonne qualité. Puis le couple revient, prêt à passer à l'insémination. À ce stade, je tiens à examiner chaque cycle parce qu'il faut admettre que l'infertilité est inexplicée. Rien n'a encore fonctionné. Le couple passe à l'insémination, mais il a déjà exprimé son intention de recourir à la FIV s'il n'arrive pas à concevoir au cours des prochains cycles. Je vous rappelle que la FIV n'est pas qu'une intervention thérapeutique, mais qu'elle peut avoir une valeur diagnostique, en aidant à comprendre pourquoi ce jeune couple en bonne santé reproductive ne parvient pas à concevoir malgré l'absence de facteur pouvant expliquer une hypofécondité aussi tenace.

Diapositive 22 En conclusion, l'infertilité inexplicée est un problème courant qui touche beaucoup de couples canadiens. Son diagnostic repose sur l'exclusion de causes discernables, et même si l'absence de cause est encourageante, c'est stressant pour les couples parce qu'on ne trouve pas de cible sur laquelle agir. Dans tous les cas, la démarche thérapeutique doit comporter des conseils personnalisés. Les options peu invasives ont leur place dans le traitement, surtout si le pronostic est jugé favorable, par exemple, si le couple est jeune et a une bonne réserve ovarienne. Pour commencer, on peut très bien laisser la nature agir sans intervenir, pour passer ensuite à l'insémination, généralement après l'emploi de létrozole ou de clomiphène. Des données factuelles permettent de penser que le passage à la FIV est avantageux, car cette démarche donne lieu à un taux de naissances vivantes plus élevé et à moins de grossesses multiples. Toutefois, il faut trouver des solutions intermédiaires pour combler le large fossé qui sépare l'insémination intra-utérine de la FIV. En général, l'insémination offre un taux de grossesse de 15 pour cent, tandis que la FIV offre un taux de succès de l'implantation de 70 pour cent, dans la mesure où l'embryon implanté est génétiquement normal. Il y a donc un grand vide entre 15 et 70 pour cent. L'arrivée de nouvelles interventions permettant de combler ce vide serait très utile pour tous les couples qui ont besoin d'aide à la procréation, y compris chez ceux dont l'infertilité est inexplicée. Je vous remercie d'avoir écouté mon exposé sur l'infertilité inexplicée et j'espère que vous en avez retiré quelque chose d'utile.

Diapositive 23 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.3 : Fausses couches récurrentes

Diapositives 1 & 2 - Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour, je m'appelle Yasmine Usmani, et je suis spécialiste de la fertilité au Reproductive Care Center à Mississauga, en Ontario. Je suis très heureuse de vous présenter le chapitre sur les fausses couches récurrentes du module 6 de l'ABC des TRA.

Diapositive 4 Les femmes qui font des fausses couches à répétition forment un groupe unique. On sait que les avortements spontanés cliniquement confirmés sont fréquents. Environ 15 à 25 pour cent des grossesses aboutissent à une fausse couche, après moins de 10 semaines dans la majorité des cas. La fausse couche est généralement liée à une anomalie fortuite du nombre de chromosomes, comme la trisomie, la monosomie ou la polyploïdie. Quelle anomalie génétique contribue le plus souvent à la fausse couche? C'est la trisomie 16. La fausse couche à répétition est un trouble en soi, défini par l'interruption spontanée d'au moins deux grossesses cliniques. En général, moins de cinq pour cent des femmes feront deux fausses couches de suite, et seulement un pour cent des femmes feront au moins trois fausses couches de suite.

Diapositive 5 Ce chapitre vise à préciser la définition de la fausse couche récurrente; les examens et les tests qui permettent de diagnostiquer ce trouble; quelques-unes de ses causes possibles; et le type de conseils dont les femmes aux prises avec ce problème ont besoin. Nous allons également illustrer ces points par quelques exemples de cas.

Diapositive 6 La définition de la fausse couche récurrente varie entre études et entre établissements; cette variabilité nuit à la cohérence entre études à grande échelle et complique un peu l'analyse des données. Mais les deux définitions les plus souvent reconnues incluent l'interruption spontanée d'au moins deux grossesses cliniques, confirmée à l'échographie par l'absence de battements cardiaques chez le fœtus ou à l'examen histopathologique des produits de conception. L'autre définition courante est l'échec de trois grossesses consécutives, qui peuvent être intrautérines ou ectopiques.

Diapositive 7 Quand une patiente consulte son médecin après avoir fait plus d'une fausse couche, on lui offre généralement une forme d'évaluation ciblée après l'échec de deux grossesses cliniques. Bien des médecins trouvent que c'est cruel d'attendre la survenue d'une troisième fausse couche avant d'offrir une telle évaluation. C'est pourquoi on offre cette évaluation après l'échec de deux grossesses cliniques.

Diapositive 8 Pendant la consultation, il est très important de faire une anamnèse très détaillée, et obtenir le plus de détails possibles sur les grossesses, en posant des questions comme combien de temps vous a-t-il fallu pour tomber enceinte? A-t-on mesuré le taux de gonadotrophine chorionique humaine dans l'urine ou dans le sérum? Dans quelles circonstances la fausse couche est-elle survenue? Aviez-vous eu des saignements avant de subir une échographie? A-t-on détecté des battements cardiaques fœtaux à l'échographie? La reconnaissance de points communs entre les fausses couches peut en effet aider à cerner

une cause. Il faut également mener un examen physique pour déceler des indices d'un problème de santé qui pourrait être corrigé, comme l'exophtalmie, qui est un signe d'hyperthyroïdie, ou l'acanthosis nigricans, qui peut être liée à l'insulinorésistance, ou encore un IMC élevé. Ces indices peuvent être détectés par simple examen visuel. Il est également très important d'évaluer l'état mental de la patiente et ses besoins en matière de soutien et de counseling. On sait que les fausses couches à répétition causent beaucoup de stress et qu'elles font augmenter le risque de dépression; la conception et la grossesse suscitent généralement beaucoup d'anxiété. Dès la première rencontre, il faut donc demander à la patiente et à son conjoint comment ils se sentent et ce qui pourrait les aider vraiment. La plupart des cliniques offrent maintenant des services de counseling et de soutien tout au long du traitement. Vous devez vous assurer que vos patientes ont accès à ces services.

Diapositive 9 Le bilan effectué en cas de fausse couche à répétition doit comprendre une évaluation de l'utérus. Cet examen de l'anatomie de l'utérus et des trompes de Fallope peut être réalisé par écho-hystérogographie, hystéro-salpingographie, hystéroscopie, échographie et, dans certains cas qui le justifient, par IRM.

Diapositive 10 Le bilan sanguin fait également partie des examens exigés en cas de fausse couche à répétition. En général, ce bilan comprend la réalisation du caryotype des deux partenaires, qui permet de vérifier que chacun d'eux a un jeu de chromosomes normal, autrement dit 22 paires de chromosomes, plus les chromosomes XX ou XY. Le bilan standard comprend également le dépistage d'anticorps anticardiolipine et d'anticoagulant circulant, ainsi que l'évaluation fonctionnelle de la thyroïde, le dépistage de thrombophilies héréditaires et celui du diabète, sans oublier la surveillance de l'équilibre glycémique.

Diapositive 11 Du côté du conjoint, il peut être pertinent de dépister les cassures de l'ADN spermatique; je vais en reparler en détail plus loin.

Diapositive 12 Dans la littérature, on mentionne d'autres mesures qui sont parfois offertes systématiquement dans certaines cliniques de fertilité. Il peut s'agir d'épreuves comme la culture et l'analyse sérologique de frottis cervicaux et vaginaux, le dosage en série de la progestérone et la biopsie de l'endomètre. Toutefois, les revues de littérature indiquent que ces mesures sont moins utiles au diagnostic des fausses couches à répétition.

Diapositive 13 Le bilan complet peut contribuer à cerner certaines causes de fausse couche récurrente. Il peut s'agir d'anomalies cytogénétiques ou génétiques, d'un syndrome des antiphospholipides ou de certaines anomalies anatomiques comme des polypes, des fibromes ou une malformation de l'utérus; d'une forme de thrombophilie héréditaire; de facteurs hormonaux ou métaboliques qui pourraient être corrigés; ou d'infections. Certains facteurs propres au conjoint peuvent également être mis en cause. Certains facteurs psychologiques peuvent exiger une intervention. L'allo-immunisation peut jouer un rôle dans les fausses couches, de même que certains facteurs liés au mode de vie, à l'environnement et au milieu de travail. Et il se peut enfin que l'on ne trouve rien d'anormal qui puisse expliquer les avortements spontanés répétés.

Diapositive 14 Passons maintenant à un exemple de cas. Il s'agit d'une femme de 27 ans qui a fait 2 fausses couches après être tombée enceinte spontanément sans difficulté. Elle m'a fourni tous les détails sur les fausses couches, et je lui ai offert de faire un bilan complet. Son cycle menstruel était normal et elle ovulait normalement. Son endomètre était normal et sa réserve ovarienne, suffisante. Sa cavité utérine était normale et ses trompes de Fallope étaient dégagées. Le sperme de son partenaire était normal aussi. Par contre, son caryotype contenait une anomalie, une translocation équilibrée entre les chromosomes 13 et 7, détaillée comme ceci dans le rapport d'analyse. Évidemment, le couple a été un peu surpris par cette découverte, qui a suscité la réalisation de certains tests chez d'autres membres de la famille. C'était inattendu. J'ai donc orienté ce couple vers un conseiller en génétique, car le counseling est toujours très important en cas de fausse couche récurrente. En effet, il faut qu'un conseiller compétent explique au couple les répercussions d'une translocation équilibrée ou d'autres anomalies génétiques sur la probabilité de mener une grossesse à terme. En effet, les chances de mener une grossesse à terme peuvent être plus grandes en présence de certaines translocations plutôt que d'autres. Le couple a donc rencontré un conseiller en génétique.

Diapositive 15 Au sujet des anomalies cytogénétiques, on sait que 60 pour cent des fausses couches spontanées sont dues à des anomalies chromosomiques sporadiques, et surtout à la trisomie, dont la fréquence augmente avec l'âge de la mère. Les translocations réciproques équilibrées et les fusions centromériques ne touchent que deux à cinq pour cent des cas d'avortements spontanés récurrents. Je n'ai vu cela que chez quelques-unes de mes patientes, mais cette patiente-ci constitue un excellent exemple de la démarche de soutien et de prise en charge.

Diapositive 16 Après la consultation en génétique, certains couples peuvent décider de poursuivre leurs tentatives de concevoir sans aide médicale, mais si on connaît la cause des fausses couches, on peut prendre des moyens pour optimiser les chances de conception et de grossesse à terme. De nos jours, ces moyens incluent souvent le dépistage préimplantatoire des translocations cernées chez les parents, jumelé au dépistage préimplantatoire de l'aneuploïdie – c'est-à-dire d'anomalies sporadiques touchant des femmes de tous âges et, peut-être, leurs embryons. Cette démarche vise le transfert d'embryons normaux et euploïdes, exempts d'anomalie sporadique. Si le couple refuse ces tests ou s'il a déjà recouru à la FIV, mais qu'aucun des embryons obtenus n'était génétiquement équilibré ou euploïde, il peut envisager d'utiliser des gamètes de donneurs, afin d'éliminer d'emblée la translocation et d'optimiser les chances d'obtenir des embryons génétiquement normaux et viables.

Diapositive 17 Pour revenir à notre exemple de cas, la patiente et son mari décident de recourir à la FIV et au dépistage préimplantatoire afin d'isoler des embryons sains, génétiquement équilibrés et exempts d'anomalie sporadique. Après 2 cycles de FIV et l'analyse de 18 embryons, il reste 3 embryons euploïdes, dépourvus d'anomalie génétique ou chromosomique. Après le transfert d'un des embryons, une mignonne fillette est venue au monde; le couple est ensuite revenu à la clinique pour faire transférer un autre embryon et donner un petit frère ou une petite sœur à leur fille. C'est donc un exemple heureux de ce que la technologie moderne peut faire quand les fausses couches récurrentes sont causées par des anomalies cytogénétiques.

Diapositive 18 De 8 à 24 pour cent des fausses couches à répétition sont liées au syndrome des antiphospholipides; pour dépister ce syndrome, il faut trouver un des trois facteurs suivants dans le sérum des patientes : un anticoagulant circulant, des anticorps anticardiolipine ou des anticorps anti-bêta-2 glycoprotéine 1. Ces trois facteurs peuvent être une cause d'avortement spontané récurrent.

Diapositive 19 J'ai traité une patiente de 32 ans qui avait fait 3 fausses couches au début du premier trimestre de grossesses spontanées. À l'issue du bilan qui incluait le suivi du cycle ovulatoire, l'examen anatomique de l'utérus, des trompes de Fallope et l'analyse du sperme du conjoint, on n'a rien observé d'anormal. Cependant, on a trouvé un anticoagulant circulant dans le sang de la patiente, que l'on a orientée vers un hématologue. L'hématologue est le mieux placé pour expliquer cette cause d'avortement spontané. Il importe d'informer les couples sur le syndrome des antiphospholipides et son rôle dans les fausses couches, car la plupart des gens n'ont jamais entendu parler de ce trouble, sauf si un des trois facteurs est trouvé dans leur sang. Heureusement, nous étions associés à des hématologues qui ont volontiers participé aux séances d'information avant la conception, à l'élaboration d'un plan avec la patiente et aux soins offerts pendant la grossesse et après. Dans le cas de cette patiente, le plan inscrit à son dossier incluait la prise d'une faible dose d'aspirine et d'un anticoagulant pendant sa prochaine grossesse.

Diapositive 20 Le traitement standard du syndrome des antiphospholipides associe l'aspirine en faible dose et l'héparine non fractionnée. On a offert ce traitement à 70 patientes ayant des antécédents de fausse couche récurrente et atteintes de syndrome des antiphospholipides avéré : 74,3 pour cent d'entre elles ont ensuite donné naissance à un enfant vivant. Il s'agit d'une démarche très bénéfique contre les fausses couches à répétition que seul le syndrome des antiphospholipides peut expliquer. Si on compare cette association à l'aspirine prise seule chez des femmes atteintes de ce syndrome qui font des fausses couches récurrentes, on observe une baisse prononcée, de 43 pour cent, de la fréquence des grossesses chez les femmes qui ne prennent que l'aspirine. C'est donc l'association de l'aspirine faiblement dosée et de l'héparine non fractionnée administrée deux fois par jour qui favorise le succès de la grossesse.

Diapositive 21 La recherche d'anomalies anatomiques est un volet important du bilan en cas d'avortement spontané récurrent. On cherche d'abord des malformations utérines d'origine müllérienne, comme un utérus unicorne, didelphe, bicorne, biloculaire ou arqué. Dans la population générale, ce type de malformation congénitale touche environ 4,3 pour cent des femmes, mais chez les femmes qui font des fausses couches à répétition, ce pourcentage est beaucoup plus élevé. C'est pourquoi la recherche de malformations utérines fait partie du bilan standard.

Diapositive 22 [00:15:41] En haut à gauche, c'est un utérus normal, ensuite ce sont des exemples de malformation utérine d'origine müllérienne : utérus unicorne et bicorne en haut, et en bas, utérus didelphe, biloculaire et arqué.

Diapositive 23 L'examen de la cavité utérine permet de détecter d'autres anomalies anatomiques comme des adhérences intra-utérines ou syndrome d'Asherman, et des

fibromes ou des polypes utérins, qui peuvent également contribuer aux avortements spontanés récurrents.

Diapositive 24 Voici un exemple de syndrome d'Asherman et des adhérences ou synéchies intra-utérines qui le caractérisent. Ce syndrome peut découler d'une infection ou, parfois, d'une intervention comme une dilatation et un curetage trop agressifs. Sur l'image de droite, on voit trois types de fibromes différents : le fibrome sous-muqueux qui empiète dans la cavité utérine; le fibrome intramural qui se forme dans la paroi de l'utérus; et le fibrome sous-séreux qui se forme sous la surface extérieure de l'utérus. Le fibrome sous-muqueux est celui des trois qui nuit généralement à la grossesse et entraîne des fausses couches récurrentes, car il prend de la place dans la cavité utérine. Les polypes occupent également de la place dans la cavité utérine. Et une fausse couche peut survenir si l'embryon s'implante par hasard sur un polype, car il risque de ne pas recevoir le sang nécessaire à sa survie et à son développement.

Diapositive 25 Mon troisième exemple est celui d'une femme de 35 ans qui avait fait 3 fausses couches spontanées au début du premier trimestre de la grossesse. Les résultats du bilan étaient tous normaux, à l'exception des images réalisées par échohystérogaphie, qui révélaient la présence d'un polype ayant un diamètre maximal d'un centimètre et d'un septum de 2,2 centimètres partant du fond de l'utérus, semblable à ce que l'on peut voir ici. On a informé la patiente des répercussions du polype et du septum, puis on lui offert un traitement chirurgical.

Diapositive 26 Le traitement d'anomalies de la cavité utérine telles qu'un septum, des polypes ou des fibromes est de nature chirurgicale. On peut sectionner les adhérences par voie hystéroscopique; éliminer les fibromes sous-muqueux ou en réduire la taille par myomectomie; pratiquer la polypectomie des polypes et réséquer un septum intra-utérin. Sur cette diapositive, les astérisques indiquent les interventions subies par notre patiente : résection du septum intra-utérin par voie hystéroscopique et polypectomie. Après l'opération et la convalescence, sa cavité utérine a essentiellement repris une forme normale et nous collaborons avec elle pour l'aider à concevoir.

Diapositive 27 Les thrombophilies héréditaires sont une autre cause d'avortement spontané récurrent mentionnée dans la littérature. Le dépistage de ces troubles ne fait pas normalement partie du bilan standard, mais il inclurait la recherche de facteur V Leiden, de mutations du gène codant pour la prothrombine, et de déficits en protéine C, en protéine S et en antithrombine. Toutefois, pour en arriver là, il faut que la patiente ait des antécédents de thromboembolie veineuse survenue en présence de facteurs de risque non récurrents, comme après une opération chirurgicale, ou qu'un parent du premier degré soit atteint de thrombophilie ou soupçonné de l'être. Le dépistage de la thrombophilie ne fait donc pas partie du bilan standard, mais on peut l'envisager si l'anamnèse détaillée le justifie.

Diapositive 28 Certains facteurs hormonaux et métaboliques peuvent contribuer aux fausses couches à répétition, notamment des troubles endocriniens touchant la mère, comme le diabète, le dysfonctionnement thyroïdien et l'hyperprolactinémie. Le déséquilibre marqué de la glycémie ou un taux élevé d'hémoglobine glyquée exigent une intervention, tout comme les troubles thyroïdiens. La recherche d'anticorps antithyroïdiens permet de

mieux évaluer ce dernier problème. L'hyperprolactinémie nuit à la folliculogenèse et à la maturation des ovocytes et peut contribuer à raccourcir la phase lutéale. En présence de diabète, de trouble thyroïdien ou d'hyperprolactinémie, la participation d'un endocrinologue est nécessaire au suivi longitudinal et à la maîtrise de tous ces troubles pendant la grossesse, c'est-à-dire à l'équilibre de la glycémie, ainsi qu'à la normalisation de la fonction thyroïdienne et du taux de prolactine tout au long de la grossesse, car la maîtrise de ces paramètres peut évoluer au cours de la grossesse.

Diapositive 29 Certains agents infectieux peuvent également causer des fausses couches récurrentes. Le dépistage de l'infection à *Chlamydia*, de la rubéole et du cytomégalovirus peut faire partie du bilan de base chez certaines patientes. Toutefois, d'autres agents pathogènes comme *Ureoplasma*, *Mycoplasma* et *Listeria* n'ont été isolés plus souvent que dans les frottis vaginaux et cervicaux ou le sérum de femmes ayant fait des fausses couches sporadiques, mais pas nécessairement récurrentes. En vérité, aucune donnée probante n'indique que ces agents infectieux entraînent des fausses couches à répétition. Cela peut sembler paradoxal, mais on ne trouve pas assez de données dans la littérature pour justifier la recherche de ces agents dans le cadre du bilan standard réalisé en cas de fausse couche récurrente.

Diapositive 30 Les facteurs propres au père sont l'aneuploidie des spermatozoïdes et la fragmentation de l'ADN spermatique. La fragmentation anormale de l'ADN peut être mise en cause après des avortements spontanés récurrents, et sa fréquence augmente généralement avec l'âge du père et en présence de certains facteurs modifiables comme l'exposition des gonades à la chaleur ou à des substances toxiques, la présence de varicocèles et celle de dérivés réactifs de l'oxygène dans le sperme.

Diapositive 31 L'indice de fragmentation de l'ADN, ou DFI, désigne le pourcentage des spermatozoïdes qui contiennent de l'ADN brisé en quantité mesurable. Cet indice peut être normal, limite ou anormal, selon le pourcentage de gamètes mâles qui contient des lésions : si l'ADN est endommagé dans pas plus de 15 pour cent des spermatozoïdes, le pouvoir fécondant de ces gamètes est jugé excellent ou bon; si l'indice DFI se situe entre 15 et 30 pour cent, le potentiel fécondant des gamètes est jugé bon ou passable; enfin, un DFI supérieur à 30 pour cent signifie que le potentiel fécondant est passable ou mauvais. Plus l'indice est élevé, moins les tentatives de conception naturelle ou assistée par insémination ont de chance de succès. En présence d'un DFI élevé, le couple devrait envisager de passer directement à la FIV ou à l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde sain. Dans un tel cas, on fait appel à un urologue pour expliquer le DFI au couple et à l'homme, tenter de cerner des causes environnementales modifiables, et en l'absence de telles causes, expliquer les conséquences possibles d'un DFI élevé. Là encore, le counseling est la pierre angulaire du soutien offert aux couples qui font des fausses couches répétées.

Diapositive 32 Parmi les causes possibles d'avortement spontané récurrent mentionnées dans la littérature, mentionnons des facteurs allo-immuns tels que le groupe HLA, des facteurs embryotoxiques, la sécrétion de cytokines déciduales, les anticorps maternels anti-paternels et le polymorphisme des molécules HLA-G. Toutefois les données issues de différents laboratoires ne concordent pas. Quand les chercheurs tentent de reproduire ces données dans divers contextes, ils n'arrivent pas aux mêmes résultats. Là encore, la

recherche de facteurs allo-immuns ne fait pas partie du bilan standard réalisé en cas de fausse couche récurrente.

Diapositive 33 Il est également important de cerner les facteurs de risque liés au mode de vie, à l'environnement et au milieu de travail. Le tabagisme a des effets nocifs connus sur le trophoblaste et fait augmenter le risque de fausse couche sporadique. Si votre patiente fume, vous devez l'encourager à cesser de fumer et lui fournir le soutien et les ressources nécessaires pour l'aider à y arriver. Ce n'est pas facile, mais avec du soutien on peut y arriver. L'obésité est également liée à un plus grand risque de fausse couche récurrente chez les femmes qui tombent enceintes sans aide médicale. On peut aider les patientes à changer leur mode de vie pour normaliser un IMC trop élevé en les orientant vers des services d'endocrinologie, de naturopathie ou de diététique, ou vers des cliniques où la perte de poids est supervisée par des médecins. Par ailleurs, le risque de fausse couche est plus grand chez les femmes qui consomment de la cocaïne, trop d'alcool ou trop de caféine. Vous devez examiner tous ces facteurs avec vos patientes pour les aider à faire les changements nécessaires pour mener leur grossesse à terme.

Diapositive 34 Enfin, la fausse couche à répétition demeure inexplicée dans 50 à 75 pour cent des cas. En l'absence de facteur causal apparent, il faut faire comprendre aux patientes que la probabilité de mener une autre grossesse à terme peut dépasser les 50 ou 60 pour cent, selon leur âge et le nombre de grossesses antérieures. Le diagnostic de fausse couche récurrente inexplicée est difficile à faire accepter parce qu'en général, la patiente dit qu'elle n'a aucun mal à tomber enceinte, mais qu'elle n'arrive pas à le rester. Si on ne trouve pas de cause à cela, que peut-on faire?

Diapositive 35 Prenons l'exemple d'une femme de 38 ans qui a fait 3 fausses couches au début du premier trimestre après être tombée enceinte spontanément. Les résultats du bilan étaient normaux, tout comme son caryotype et celui de son partenaire. Elle n'avait pas de trouble de la coagulation ou de syndrome des antiphospholipides. Aucun problème de thyroïde, d'insulinorésistance ou de diabète non équilibré n'avait été détecté dans ce couple. Le bilan hormonal de la patiente était normal. Au vu de ces résultats, on a orienté les conseils en conséquence. Voici comment.

Diapositive 36 En cas de fausse couche récurrente inexplicée, on peut prescrire de la progestérone, mais cette pratique est controversée. Dans la littérature, les tenants de la médecine factuelle affirment que l'administration de progestérone est inefficace en cas de fausse couche sporadique. Cependant, après au moins trois fausses couches successives, l'usage empirique de progestérone à la phase lutéale peut être bénéfique. Toutefois, il faut avertir la patiente que c'est une pratique controversée, mais sans danger et que ça peut être bénéfique chez la plupart des femmes qui sont prêtes à tenter le coup.

Diapositive 37 Le stress psychologique et l'anxiété constituent un autre facteur très important dans les couples qui font des fausses couches récurrentes inexplicées et qui angoissent à l'idée que la prochaine grossesse échoue. Au cours d'une étude de cohorte, 158 couples ayant fait au moins 3 fausses couches ont été répartis dans 2 groupes. Le premier groupe a reçu les soins obstétricaux usuels, et l'autre, des soins beaucoup plus attentionnés.

Diapositive 38 Ces soins attentionnés visaient à rassurer le couple et comprenaient du soutien psychologique sous forme d'examen échographiques et de rendez-vous hebdomadaires avec le médecin, pendant lesquels le couple pouvait voir le bébé et poser ses questions, comme : quelles tâches sont sans danger à mon travail? Est-ce que je peux voyager? Pouvons-nous être actifs sexuellement?

Ces couples avaient la possibilité de poser n'importe quelle question et de recevoir des conseils pertinents. Et bien, la fréquence des naissances vivantes a différé significativement entre les deux groupes. Dans le groupe qui avait reçu les soins obstétricaux usuels, cette fréquence était de 36 pour cent, et dans le groupe qui avait reçu des soins attentionnés, elle était de 85 pour cent.

Diapositive 39 Revenons à notre exemple de cas : après la rencontre, le couple a bon espoir de concevoir et veut s'essayer sans intervention externe. Je dresse un plan avec eux pour que la femme commence à prendre de la progestérone dès qu'elle apprend qu'elle est enceinte. Elle repart donc avec une ordonnance; elle sait qu'elle doit commencer à prendre la progestérone dès qu'elle obtient un résultat positif au test de grossesse; de notre côté, on lui offrira des soins attentionnés. Elle tombe enceinte et nous lui offrons les soins comme prévu : elle et son conjoint ne manquent aucun des examens échographiques hebdomadaires. Ça leur fait le plus grand bien, et la grossesse franchit le cap du premier trimestre. Le dépistage génétique ne révèle rien d'anormal et cette quatrième grossesse se déroule comme un charme. Tout ce que nous avons fait, c'est ajouter la progestérone aux soins attentionnés. Cet exemple renforce la crédibilité du protocole de soins attentionnés fondé sur des données probantes.

Diapositive 40 En conclusion, on peut entreprendre une évaluation après l'interruption spontanée de deux grossesses cliniques consécutives, sans attendre plus longtemps. Cette évaluation vise à dépister des facteurs de risque génétiques, des troubles de la coagulation, des anomalies de l'anatomie utérine, des facteurs hormonaux et métaboliques et des facteurs de risque liés au mode de vie. Dans tous les cas, il faut offrir le caryotype et faire la recherche d'anticoagulant circulant, d'anticorps anticardioline et anti-bêta-2 glycoprotéine 1; réaliser l'examen échographique de l'utérus et des trompes de Fallope ou un examen hystéroscopique, et évaluer la fonction thyroïdienne, l'équilibre glycémique et le taux de prolactine.

Diapositive 41 On sait que la majorité des fausses couches sont sporadiques, et on pense qu'elles sont dues à des facteurs génétiques qui dépendent beaucoup de l'âge de la mère. Jusqu'à 50 pour cent des avortements spontanés récurrents surviennent sans cause précise. Toutefois, la probabilité que la prochaine grossesse arrive à terme est supérieure à 50 ou 60 pour cent, suivant l'âge de la mère et le nombre de grossesses antérieures. Il faut aussi savoir que des données médicales probantes appuient le protocole de soins attentionnés, qui est une démarche de soutien qui favorise le succès de la grossesse après des avortements spontanés à répétition. Je vous remercie d'avoir écouté mon exposé sur les fausses couches récurrentes et j'espère que vous en avez tiré quelque chose d'utile.

Diapositive 42 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du module 6.4 : Conversations avec les patients LGBTQ2S+

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour, je m'appelle Marjorie Dixon et je suis la fondatrice et directrice générale du centre Anova Fertility and Reproductive Health situé à Toronto, au Canada; je suis aussi professeure adjointe à l'université de Toronto au département d'obstétrique et de gynécologie et à la division d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité. Je traite des patients à titre d'endocrinologue spécialiste de la reproduction depuis 20 ans. Cependant, je m'intéresse tout spécialement aux membres de la communauté LGBTQ2S+ et à leurs besoins particuliers.

Diapositive 4 Aujourd'hui, j'aimerais discuter de divers sujets très délicats dont tout médecin devrait être conscient quand il rencontre des membres de la communauté LGBTQ2S+, en commençant par établir la distinction entre le sexe et le genre.

Diapositive 5 Qu'est-ce que le sexe biologique? Le sexe biologique est déterminé par un ensemble de caractéristiques chromosomiques, génomiques, hormonales et anatomiques, à partir desquelles on classe les personnes dans les catégories homme, femme ou intersexe.

Diapositive 6 L'identité de genre est une autre chose. Le sexe biologique repose sur les chromosomes X et Y, tandis que l'identité de genre renvoie à la perception qu'une personne a d'elle-même et à son expérience personnelle. L'identité de genre et le sexe assigné à la naissance peuvent être les mêmes ou différents. Une personne peut donc être transgenre si elle ne s'identifie pas au sexe qu'on lui a attribué à sa naissance. Les personnes cisgenres sont celles qui s'identifient au sexe qu'on leur a attribué à la naissance. Dans certaines communautés autochtones, on emploie un autre terme au sens plus large, la bispiritualité, qui associe des aspects culturels, spirituels, sexuels et identitaires, et qui transcende les rôles classiques attribués aux hommes et aux femmes.

Diapositive 7 L'expression du genre désigne la façon dont les personnes manifestent le genre auquel elles s'identifient. C'est une combinaison de l'apparence physique, des traits particuliers, du comportement en société et d'autres facteurs.

Diapositive 8 Ces deux concepts sont différents de l'orientation sexuelle, qui est un mode durable d'attraction émotionnelle, romantique ou sexuelle pour le sexe opposé, le même sexe ou les deux sexes. Une personne peut donc être hétérosexuelle, bisexuelle, homosexuelle, pansexuelle ou asexuelle.

Diapositive 9 Quels sont les besoins particuliers des membres de la communauté LGBTQ2S+ en matière de fertilité et d'aide à la procréation?

Diapositive 10 La communauté LGBTQ2S+ constitue un groupe qui s'accroît au Canada et qui a des besoins de santé particuliers. Environ quatre pour cent des Canadiens, soit un

million de personnes, disent appartenir à cette communauté et 61 % des personnes transgenres suivent une hormonothérapie masculinisante ou féminisante.

Diapositive 11 Selon une enquête menée chez des personnes trans au Royaume-Uni, la transition médicale s'accompagne d'une baisse marquée des idées suicidaires et des tentatives de suicide. Les personnes trans pensent davantage au suicide avant la transition, et seulement 3 % de ces personnes y ont pensé plus après la transition. La dysphorie anatomique, la détresse causée par la discordance entre l'identité de genre et le sexe assigné à la naissance est intense; elle peut rendre toute interaction très pénible, en particulier avec le système de santé, et faire obstacle aux soins.

Diapositive 12 De quels obstacles s'agit-il? Les obstacles ne sont pas toujours manifestes; ils peuvent être sous-entendus, insidieux et pas aussi évidents qu'on pourrait le croire; les personnes trans en particulier ne se sentent pas souvent les bienvenues dans notre système de santé hétérosexiste.

Diapositive 13 Qu'entend-on par préjugé tacite et soins éclairés? Les préjugés tacites regroupent des attitudes et des idées reçues qui influent sur notre compréhension d'autrui, nos décisions et nos comportements. Involontaires et non intentionnels, ces préjugés peuvent avoir trait à la race, à l'état de santé, au statut socioéconomique et à l'éducation, au genre et à l'orientation sexuelle.

Diapositive 14 En fait, les préjugés peuvent compliquer et influencer les décisions thérapeutiques, et entraîner par mégarde des ratés ou des problèmes au chapitre des soins axés sur le patient. Par exemple, le patient qui ne se sent pas compris peut se demander : est-ce que ce professionnel de la santé m'offre les meilleurs soins possibles? Est-ce qu'il communique bien l'information et me renseigne bien sur mon traitement? Comprend-il bien qui je suis et mon cheminement? Comment puis-je être sûr de son intégrité morale? Suis-je certain qu'il agit dans mon intérêt? Et, enfin, est-ce qu'il saisit bien ma situation, mes valeurs et mes convictions? Si on ne se sent pas écouté ou compris, comment peut-on être sûr de recevoir des soins appropriés et respectueux dans les meilleures conditions possibles?

Diapositive 15 Ce que l'expérience et la littérature nous apprennent, c'est que n'importe qui peut avoir des angles morts, et que le professionnel de la santé même le plus compréhensif n'est pas à l'abri de préjugés inconscients. Au cours d'une étude menée à l'université Harvard dans le cadre du projet Implicit, on a évalué les préjugés inconscients qui teintent les perceptions des professionnels de la santé, y compris de médecins. Cette étude a révélé que trop de travailleurs de la santé hétérosexuels favorisent implicitement les patients hétérosexuels au détriment des gais ou des lesbiennes, de manière non intentionnelle. Et qu'ils favorisent également les patients de race blanche. Ce constat est troublant : on se veut à l'abri de tels préjugés puisque l'on est conscient qu'ils peuvent exister. Il faut donc comprendre que ces préjugés peuvent s'immiscer dans nos comportements et nuire aux soins offerts aux patients.

Diapositive 16 Les préjugés inconscients peuvent également s'exprimer dans les mots employés par le médecin et son langage corporel, sans être nécessairement flagrants. Il

peut s'agir de micro-agressions et de petits commentaires. Pour une personne trans, il pourrait s'agir d'un commentaire pas si subtil comme : « Je pensais que vous étiez une vraie femme ». N'importe qui peut commettre un tel impair.

Diapositive 17 Comment ces préjugés inconscients contribuent-ils à perpétuer l'inégalité des soins de santé? Prenons en exemple le don de sang, interdit en 1997 aux hommes qui avaient eu des relations homosexuelles, ne serait-ce qu'une seule fois, parce que le dépistage du VIH n'était pas encore au point. Heureusement, la science a évolué et, pressée de revoir sa position pour des motifs d'ordre médical, la Société canadienne du sang a levé cette interdiction en octobre 2021, pour permettre aux hommes gais de donner du sang si leur dernière relation homosexuelle remontait à plus de trois mois. Cette période de trois mois est fondée sur le délai de séroconversion. De plus, selon une étude menée en 2012 chez des pédiatres, la race du patient a un effet significatif du point de vue statistique sur la prescription d'antidouleurs. Les médecins prescrivent moins d'analgésiques narcotiques aux patients afro-américains qu'aux patients blancs. C'est un constat troublant, et il faut impérativement comprendre comment ces préjugés inconscients peuvent nuire par inadvertance aux soins et aux services offerts aux patients.

Diapositive 18 Ces préjugés peuvent aussi influencer sur les comportements et les décisions des patients. Le patient qui s'attend à ce que le professionnel de la santé ne lui offre pas les soins appropriés ou ne se soucie pas de lui autant que de ses autres patients peut être moins fidèle au traitement, participer moins au dépistage ou éviter les établissements de soins de santé. Par exemple, le cancer du sein est plus souvent diagnostiqué dans la communauté LGBTQ2S+, parce que ses membres tendent moins à participer au dépistage de ce cancer que les personnes hétérosexuelles non trans. L'orientation sexuelle et l'identité de genre entraînent donc une disparité des soins de santé, et on doit faire mieux. La probabilité de diagnostic de cancer est plus élevée de 50 % chez les hommes gais et de 70 % chez les femmes bisexuelles que chez leurs homologues hétérosexuels. Maintenant que l'on a cerné le problème, il faut y faire face et tenter de le corriger.

Diapositive 19 Que peut faire le professionnel de la santé? Quelles stratégies peuvent l'aider à vaincre ses propres préjugés inconscients face à ses patients? L'inversion et le remplacement des stéréotypes sont deux options possibles : imaginez que la personne devant vous est le contraire de l'idée reçue que vous vous en faites, puis examinez vos réactions. Changeriez-vous votre manière de traiter ce patient? Si c'est le cas, faites-le! Par exemple, imaginez qu'un membre d'une minorité visible fait partie de la majorité et demandez-vous comment vous agiriez avec cette personne. Par ailleurs, vous pouvez individualiser la consultation en tentant d'en savoir plus sur votre patient. En effet, l'interaction avec le patient n'est pas seulement d'ordre médical. Avant de parler de médecine, tentez de savoir ce qui l'amène chez vous, quels sont ses objectifs, ses croyances et ses valeurs. Grâce à ce processus de validation, votre patient se sentira écouté.

Diapositive 20 Vous pouvez aussi vous mettre à la place de l'autre; c'est la coordination des points de vue. Et enfin, vous pouvez établir un partenariat avec le patient en changeant votre façon de penser. Depuis cinq ans, la médecine évolue pour devenir une démarche plus collaborative, où les responsabilités sont partagées et où l'on reconnaît l'autonomie du patient et son droit à l'autodétermination. Vous continuez d'offrir vos services en tant

qu'expert de la fertilité, tout en donnant au patient la chance de vous informer et de prendre part à ce qu'il espère être un cheminement idéal.

Diapositive 21 Outre ces mesures appliquées à l'échelle individuelle ou en clinique, que peut-on faire à une plus grande échelle? On peut se pencher sur la discrimination sociale et culturelle et les préjugés implicites à l'échelle provinciale, voire fédérale. La situation peut différer entre provinces pour des motifs qui ont trait aux compétences. Mais il peut aussi y avoir des obstacles économiques : peut-on alors appliquer ou établir des systèmes pour éviter plus de disparité économique? Pour aider les membres de la communauté LGBTQ2S+ à accéder aux soins? Ces personnes sont plus susceptibles de ne pas être assurées, car l'information fournie sur une demande d'assurance, par exemple, si la personne se présente sous un nouveau nom après avoir changé de sexe, peut entraîner un refus de la part de l'assureur. Il faut donc que les professionnels de la santé intercèdent systématiquement en faveur de ces patients pour changer les choses. Et enfin, les obstacles d'ordre géographique. Dans une grande ville, les membres de la communauté LGBTQ2S+ trouvent plus facilement des cliniques de fertilité où l'on comprend leurs besoins particuliers. Mais en région éloignée, ils peuvent se sentir isolés et avoir du mal à trouver des soins. Il faut donc trouver et adopter des mesures systématiques comme exploiter des outils tels que l'appel vidéo et la conférence téléphonique pour aider les patients qui habitent loin des cliniques de fertilité.

Diapositive 22 En quoi se distinguent les membres de la communauté LGBTQ2S+ pour ce qui est de l'accès à l'aide à la procréation?

Diapositive 23 Nous venons de parler de l'inégalité des soins de santé, en particulier en ce qui a trait à la santé sexuelle et génésique. Les soins offerts dans la communauté LGBTQ2S+ sont moins bons que dans la population générale et chez les personnes hétérosexuelles, à cause de l'approche hétéronormative du traitement de l'infertilité et des soins de santé sexuelle et génésique.

Diapositive 24 Les femmes lesbiennes et bisexuelles risquent davantage d'avoir un cancer du sein et de l'appareil reproducteur parce qu'elles se font dépister moins souvent. Les hommes gais sont plus exposés au cancer de la prostate, de l'anus, des testicules et du côlon. Pendant la pandémie de COVID-19 au Canada, la probabilité d'itinérance ou d'insécurité en matière de logement a été deux fois plus grande dans la communauté LGBTQ2S+ que dans la population générale. Comme ces personnes ont du mal à s'isoler et à observer une quarantaine, elles risquent plus de contracter la COVID. Au Canada, le tiers des personnes LGBTQ2S+ ont eu du mal à combler des besoins de base comme se loger, se nourrir et se vêtir, et celles qui ont perdu leur emploi pendant la pandémie étaient encore plus vulnérables. Les problèmes liés à la santé sont très actuels et ne touchent pas que la fertilité, la santé sexuelle et génésique, mais l'ensemble des soins offerts.

Diapositive 25 Si on s'interroge sur l'origine de ces disparités, on peut voir qu'une certaine fragmentation des services de santé fait obstacle à l'aide à la procréation, en créant une sorte de hiérarchie entre les soins primaires et les soins de santé sexuelle, qui oppose le dépistage à la prévention. En médecine, il est de plus en plus question de prévention que de traitement des maladies, et il faut rejoindre la communauté LGBTQ2S+ pour faire de la

prévention. De plus, une méconnaissance perçue ou réelle de la culture LGBTQ2S+ entraîne de la discrimination et de l'impatience. L'attitude hétéronormative domine en milieu clinique et je vais en reparler plus loin. Les études de longue durée axées sur la communauté LGBTQ2S+ et son accès à l'aide à la procréation sont rares. Et enfin, la tâche devient insurmontable s'il faut faire face à plusieurs préjugés, par exemple, sur la race, l'origine ethnique, la religion, l'orientation sexuelle et l'identité de genre. Les personnes qui font face à plusieurs de ces préjugés ont encore plus de mal à obtenir des soins ou sont peu motivées à aller vers un système de santé qui est peu accueillant ou qui ne reconnaît pas leurs problèmes particuliers.

Diapositive 26 Cela dit, il faut savoir que la communauté LGBTQ2S+ n'est pas un groupe monolithique. Les couples lesbiens n'ont pas tous les mêmes besoins, et les personnes LGBTQ2S+ n'ont pas toutes envie de fonder une famille. Par exemple, Rachel et Alex forment un couple lesbien et sont toutes deux cisgenres. Elles vont à la clinique pour s'informer sur la FIV réciproque et voir si cette démarche peut les aider à fonder une famille. Un autre couple lesbien pourrait seulement souhaiter qu'une des deux partenaires soit inséminée avec le sperme d'un donneur. Même désir d'avoir des enfants, mais démarche différente. Dans l'autre exemple, Evan est un homme trans qui veut se renseigner sur la possibilité de faire congeler ses ovules avant de recevoir une hormonothérapie masculinisante, afin de préserver ses options futures. Ces deux exemples illustrent des besoins différents.

Diapositive 27 Il importe également de tenir compte des enjeux émotionnels et sociaux propres à cette communauté; les professionnels de la santé ont souvent un horaire très chargé et n'adaptent pas nécessairement leur approche à leurs divers patients. Ils doivent pourtant être conscients des traumatismes subis par les personnes LGBTQ2S+ pour leur offrir des soins appropriés. En sortant du « placard », ces personnes s'exposent à une discrimination fondée sur leur orientation, leur identité ou leur expression sexuelle, et elles se sentent souvent mal accueillies dans les cliniques. Elles sont par conséquent plus exposées à la dépression, au trouble de stress post-traumatique, à l'alcoolisme ou à la toxicomanie et aux comportements autodestructeurs. Par ailleurs, l'examen physique et l'aide à la procréation peuvent être traumatisants pour ces personnes, et surtout pour celles qui souffrent de dysphorie anatomique. Dans le cadre des soins offerts dans les cliniques de fertilité, il est parfois nécessaire de déclencher les règles avant le changement de sexe de personnes trans; cet événement peut être très traumatisant et intensifier la dysphorie de genre. Il importe donc d'en parler avec la personne pour lui demander premièrement, comment elle souhaite que l'on nomme les parties du corps examinées et deuxièmement, s'il faut utiliser une sonde ou un spéculum, si elle préfère introduire elle-même ces instruments, à ses propres conditions. Ce sont des exemples de choses à considérer; il peut également être plus judicieux de parler de gamètes plutôt que de spermatozoïdes et d'ovules. Il faut donc choisir ses mots avec soin et faire preuve de tact pour éviter un stress post-traumatique. De plus, si la personne a été agressée sexuellement dans le passé, il faut bien lui expliquer chacune des interventions prévues et la laisser participer à ses propres soins, pour éviter de réveiller un souvenir brutal et pénible.

Diapositive 28 Obtenez le consentement. Pendant l'examen physique, demandez la permission de passer d'une partie du corps à une autre. Soyez transparent et expliquez

chacune des étapes de l'examen et son but. Cherchez des moyens de mettre la personne à l'aise; demandez-lui si quelque chose la gêne et ce que vous pouvez faire pour rendre l'examen moins pénible, puis agissez en conséquence. Demandez-lui si elle souhaite être accompagnée pendant la consultation. Une personne de confiance ou une infirmière peut contribuer à rendre l'examen moins angoissant et traumatisant.

Diapositive 29 Voyons maintenant comment mettre sur pied une démarche inclusive à la clinique.

Diapositive 30 On peut y arriver de plusieurs façons et en agissant à plusieurs niveaux, comme on l'a fait dans les cliniques Anova. Premièrement, en éliminant le vocabulaire hétéronormatif et cisnormatif. La signalisation, les images et les formulaires de consentement sont truffés de tels termes. Tous s'adressent aux couples hétérosexuels et le choix de pronoms est souvent limité. Nous avons changé ça, pour inclure la diversité dans notre signalisation, nos courriels et nos propos, même pendant les appels vidéos. Nous avons ajouté des dénominations pour que les gens sachent qu'ils ont le choix et que c'est important. Certains patients sont qualifiés à tort d'infertiles. Je leur dis toujours : vous n'êtes pas ici parce que vous êtes infertile, mais parce que vous avez besoin de gamètes. Dans le cadre de la procréation assistée, les différents rôles parentaux doivent être clarifiés, car il peut arriver que le personnel fasse un impair, non par mauvaise volonté, mais parce qu'il ne connaît pas tous les rôles possibles. Il est très important que nos patients LGBTQ2S+ se sentent les bienvenus, d'autant plus qu'ils n'ont pas le choix de venir à la clinique. Nous devons donc comprendre l'effet que les mots, les signes et les formulaires que nous employons peuvent avoir sur l'expérience de ces patients.

Diapositive 31 Collaborer avec la communauté et d'autres spécialistes. À notre clinique, les conseillers ne sont pas là pour évaluer si un patient devrait ou non être parent, mais pour parler des répercussions de sa démarche : comment allez-vous expliquer à votre enfant comment il a été conçu? Qu'allez-vous dire à vos proches? Voulez-vous même en parler avec vos proches? Est-ce que votre partenaire vous appuie? À quelles difficultés vous attendez-vous en cours de route? J'aimerais vous aider à vous y préparer. Sachez que vous n'êtes pas seul. De plus, ils nous conseillent à propos des soins que nous offrons à nos patients LGBTQ2S+. Nous avons un protocole standard, mais ce protocole ne convient pas à tous. Il faut donc être prêt à l'adapter et à le mettre à jour rapidement, car les occasions d'améliorer le service offert par la clinique et les cliniciens vont se présenter inévitablement. Selon une étude menée par Johnson, une personne-ressource, un conseiller, peut épauler le patient dans ces décisions en l'informant et en offrant du soutien psychosocial aux familles. Sans avoir de processus décisionnaire vraiment établi à la clinique, nous avons des conseillers qui collaborent avec nos patients pour établir une relation avec eux dès le début de leur parcours clinique, et non plus tard en cas de pépin. C'est donc un processus préventif et non réactif.

Diapositive 32 Possibilités d'amélioration; nous allons examiner quelques exemples de cas et ce qu'on aurait pu faire pour améliorer leur prise en charge,

Diapositive 33 Premier exemple de cas. Evan est un homme trans qui vient à la clinique de fertilité avec son épouse Amy, une femme cis. Ce couple recourt à la FIV avec le sperme

d'un donneur et c'est Amy qui porte l'enfant. Quand Evan passe à la clinique pour ramasser des médicaments prescrits à Amy, la réceptionniste l'accueille en disant : « Bonjour madame; venez-vous chercher vos médicaments? »

Diapositive 34 Quelle erreur la réceptionniste a-t-elle commise en s'adressant à ce patient? À quoi aurait-elle dû penser avant d'ouvrir la bouche? En quoi consiste son erreur? Elle s'est trompée sur l'identité sexuelle d'Evan, et elle a présumé qu'il était une femme, alors qu'il s'identifie clairement comme homme. Elle a donc présumé que les médicaments étaient pour lui, alors qu'ils sont destinés à sa femme. Evan corrige la réceptionniste. Comment celle-ci devrait-elle réagir? Elle doit d'abord reconnaître les besoins et les émotions de la personne dont elle a confondu le sexe. Reconnaître qu'elle s'est trompée sans chercher d'échappatoire ou se mettre sur la défensive. Evan ne s'offusque pas, mais souhaite manifestement corriger le tir pour affirmer son identité et aider la réceptionniste à ne plus se tromper ainsi. De son côté, la réceptionniste doit immédiatement regagner la confiance d'Evan, admettre son erreur et présenter ses excuses. Elle doit s'adresser à lui au masculin et poursuivre l'échange sans s'appesantir sur son erreur. Mais d'après moi, on ne peut pas éluder un tel faux pas et faire comme s'il ne s'était rien passé. Il faut reconnaître qu'une erreur a été commise et s'assurer de ne pas la répéter. Le personnel de soutien doit ensuite rapporter l'événement à ses supérieurs en précisant que c'est arrivé par accident et qu'il n'y avait rien d'écrit dans le dossier qui aurait permis d'accueillir ce patient en l'appelant monsieur. Quelle mesure peut-on adopter pour éviter qu'une telle erreur se reproduise? Et au final, comment la réceptionniste aurait-elle dû accueillir Evan? « Bonjour, que puis-je faire pour vous? » « Je viens chercher des médicaments » « Parfait. Et c'est pour qui? » Voilà comment. Il ne faut jamais présumer de rien. Sinon on risque de tomber dans le panneau.

Diapositive 35 Deuxième exemple de cas. Aaron est un homme cis. Il consulte un nouveau médecin pour la première fois. En discutant de ses antécédents sexuels, Aaron se décrit comme étant pansexuel. Plus loin pendant l'entrevue, le médecin dit qu'Aaron est un homosexuel. Quand Aaron veut corriger cette erreur, le médecin lui dit : « Je n'arrive plus à suivre la parade de la diversité sexuelle. »

Diapositive 36 Quelle erreur ce médecin a-t-il commise? Il ne suit plus la parade de la diversité... sa réponse est assez condescendante, pas tellement valorisante, mais c'est lui le médecin, et il ne devrait pas mettre son patient dans l'embarras comme ça. Aaron risque de penser que le médecin ne prend pas son orientation sexuelle au sérieux, et en vérité, révéler son orientation sexuelle à un médecin, c'est un peu comme sortir du placard. Le professionnel de la santé doit absolument éviter de dénigrer quelque chose d'aussi important pour son patient. Aaron peut avoir l'impression que le médecin nie son identité. Comment ce dernier aurait-il dû répondre? Il devrait d'abord présenter ses excuses et reconnaître l'erreur qu'il a faite en attribuant à Aaron une orientation qui n'est pas la sienne. Et prier Aaron de l'éclairer sur le sens de la pansexualité, parce que, bon, c'est plutôt nouveau, et les médecins ne savent pas tout sur tout. Il peut arriver qu'un médecin de premier recours ne saisisse pas tout, mais une conversation ouverte devrait lui permettre de mieux comprendre ce que le patient veut dire. Ensuite, il peut continuer de s'instruire chaque fois qu'il entend un nouveau terme désignant une identité de genre ou une orientation sexuelle.

Diapositive 37] Troisième exemple de cas. Il s'agit de Jason, un des commis à la clinique de fertilité. À son arrivée au travail, le médecin l'informe qu'il est prêt à recevoir le patient suivant. Jason consulte le dossier et appelle « Robert Jones », car c'est ce qui est écrit sur le formulaire d'assurance. Au grand étonnement de Jason, c'est une femme qui s'approche du comptoir et elle a l'air bien embarrassée.

Diapositive 38 La femme corrige Jason, en lui expliquant qu'elle s'appelle Robin et non Robert. D'ailleurs, elle a bien écrit Robin sur le formulaire d'accueil. Ça fait plusieurs fois que cette erreur se produit et c'est inacceptable. Confus, Jason examine le reste du dossier pour constater qu'on a bien écrit Robin Jones sur le formulaire d'accueil et que cette patiente s'identifie comme femme trans, mais que son nom ne correspond pas à celui qui est écrit sur le formulaire d'assurance. Allons voir les questions.

Diapositive 39 Comment cette erreur a-t-elle pu se produire? Le commis n'a pas réalisé que le prénom indiqué sur le formulaire d'assurance n'était pas le même que dans le reste du dossier. Une telle erreur est déjà survenue à notre clinique. Comment éviter que cette erreur se reproduise? Jason peut s'assurer de consulter le formulaire d'accueil rempli par la patiente, car il contient généralement des renseignements plus détaillés et plus ciblés que les formulaires d'assurance. Souvent, les données inscrites sur les formulaires d'assurance proviennent de la carte d'assurance maladie, sur laquelle figure l'ancien nom pour des motifs de prestations. Il faut sensibiliser le personnel à ce genre de situation en lui donnant une formation sur les enjeux reliés au changement de sexe. On peut aussi verser une note au dossier pour indiquer le prénom choisi par la patiente afin d'éviter de répéter ce faux pas. Et j'ajouterais qu'il faut aviser les supérieurs afin d'instaurer des mesures ou un protocole pour éviter que cela se produise avec n'importe quel autre patient et pas seulement Robin. Et c'est ce que j'entends par modification systématique et institutionnelle.

Diapositive 40 Pour terminer, voici d'autres ressources sur la sensibilisation en milieu clinique. Ces références pourraient vous être utiles. La première s'intitule *Not up for debate* et explique qu'en matière de santé sexuelle et génésique, les personnes LGBTQ ont besoin de soins sur mesure et les méritent. La deuxième s'intitule *Cultural Competence in fertility care for lesbian, gay, bisexual, transgender and queer people*. Il s'agit d'une revue systématique menée des points de vue du patient et du fournisseur de soins. Nos patients ont besoin de savoir qu'ils ne sont pas seuls, et en tant que professionnel de la santé, vous n'avez pas besoin de réinventer la roue pour leur venir en aide. Reconnaissez les préjugés et idées reçues, puis consultez ces documents de référence pour améliorer les soins que vous offrez à vos patients.

Diapositive 41 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.5 : Préservation de la fertilité chez la jeune femme atteinte de cancer: oncofertilité 101

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour, je m'appelle Karen Glass. Je dirige le programme de préservation de la fertilité au centre de fertilité CReATe à Toronto, en Ontario. Je suis également professeure adjointe à l'université de Toronto et attachée au centre des sciences de la santé Sunnybrook.

Diapositive 4 Je n'ai aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Diapositive 5 Le thème d'aujourd'hui est la préservation de la fertilité chez la jeune femme atteinte de cancer. Nous décrivons les effets gonadotoxiques des traitements anticancéreux actuellement offerts sur les ovaires, avant d'exposer les stratégies de préservation de la fertilité offertes aux femmes atteintes de cancer. Nous parlerons aussi du bon moment pour prendre des mesures de préservation de la fertilité suivant le type de cancer. Enfin, j'aimerais aborder la question du dépistage génétique chez les porteuses de mutations mises en cause dans le cancer, comme la mutation de *BRCA*.

Diapositive 6 Chaque année, le cancer est diagnostiqué chez 7000 jeunes adultes canadiens de 20 à 39 ans. Heureusement, grâce entre autres à l'extraordinaire équipe d'oncologie avec laquelle je collabore, seulement 820 de ces personnes succomberont au cancer; la majorité de ces personnes survivront au cancer, se marieront et voudront fonder une famille. Hormis le cancer, une des plus grandes sources de stress chez les jeunes adultes atteints de cancer est la possibilité de devenir infertile, et nous avons des données probantes à ce sujet.

Diapositive 7 La réserve ovarienne est un sujet dont les spécialistes de la fertilité parlent beaucoup. Grâce à l'étude menée au Royaume-Uni par le Dr Wallace et son équipe, nous savons que c'est pendant la grossesse, chez le fœtus de sexe féminin, que le nombre de follicules quiescents et d'ovules en devenir est le plus élevé. Quand une petite fille vient au monde, ses ovaires contiennent environ cinq à six mille ovules potentiels. Ce nombre est encore très stable chez la jeune fille de 10 à 15 ans qui a ses premières règles. Ensuite, il commence à décliner très rapidement à partir de la vingtaine et pendant la trentaine. J'attire votre attention sur la grande diversité de la réserve ovarienne suivant l'âge : comme on peut le voir ici, une femme de 40 ans peut avoir plus d'ovules qu'une femme de 30 ans sans que cela soit jugé anormal. La réserve ovarienne varie énormément entre femmes et c'est un facteur important : quand je rencontre une jeune femme atteinte de cancer, je ne dois pas seulement tenir compte de son âge, mais également de ses caractéristiques particulières pour personnaliser mes conseils et son traitement.

Diapositive 8 Voici un diagramme fameux tiré de l'article du Dr Wallace, qui indique le pourcentage de la réserve ovarienne qui reste suivant l'âge. À la naissance, ce pourcentage est de 100 pour cent, mais dès la ménarche, il n'est plus que de 60 à 65 pour cent. Au Canada, je pense que l'âge moyen des femmes qui commencent à penser à avoir un enfant

se situe entre 30 et 35 ans. Or, à cet âge, il ne reste plus que 10 pour cent de la réserve initiale. Si ce faible pourcentage diminue encore plus à cause du traitement du cancer, on peut presque dire qu'il tombe à zéro. Si vous n'avez plus d'ovules, vous n'aurez plus de règles; vous serez ménopausée et ne pourrez plus concevoir.

Diapositive 9 Qu'est-ce que l'HRM? L'HRM est l'hormone de régression mullérienne. C'est un biomarqueur de la réserve ovarienne, produit par tous les follicules quiescents présents dans les ovaires. Son taux décline avec l'âge, suivant la même courbe illustrée précédemment, pour devenir indécélable à la ménopause. Le taux d'HRM peut être mesuré n'importe quand pendant le cycle menstruel, mais il connaît des variations physiologiques et est un peu plus bas, probablement au milieu du cycle et après l'ovulation. On sait également que l'usage des contraceptifs oraux, un IMC élevé, le tabagisme et la carence en vitamine D font également baisser le taux d'HRM.

Diapositive 10 Face à une femme porteuse de mutation de *BRCA*, le spécialiste de la fertilité doit se demander si la réserve ovarienne de cette patiente n'est pas déjà moins grande et si ses chances de concevoir ne sont pas déjà réduites. Bien des études comme celles qui sont citées en bas de cette diapositive ont porté sur la réserve ovarienne en présence de mutation de *BRCA*. En résumé, on n'a pas cerné de différence apparente au cours des premières études menées chez un petit nombre de femmes. Mais des études à plus forte participation et ayant plus de puissance statistique ont permis de constater que le taux d'HRM est plus faible chez les porteuses de mutation de *BRCA1*. Puis, au cours d'études menées par la suite, le taux d'HRM mesuré au moment du diagnostic de cancer s'est révélé plus bas en présence de mutation tant de *BRCA1* que de *BRCA2*. La mutation de *BRCA* n'est pas nécessairement un problème du point de vue de la réserve ovarienne. Mais la plupart des jeunes femmes que je rencontre ignoraient qu'elles étaient porteuses de cette mutation jusqu'à ce que le cancer du sein soit diagnostiqué. À ce stade et d'après les rapports de ces études, il est probable que leur taux d'HRM est plus bas que chez une femme du même âge qui n'a pas cette mutation.

Diapositive 11 Comment expliquer cette situation? On peut se dire : « Pauvres femmes, elles n'ont vraiment pas de chance, elles ont le cancer à cause d'une mutation et leur réserve ovarienne est faible, comment cela se fait-il? » Examinons ce diagramme élaboré par mon ami le Dr Oktay. On sait que les mutations de *BRCA* causent des cassures double brin de l'ADN. Ces cassures entraînent des lésions dans le tissu mammaire et les ovaires, et peuvent causer le cancer. Ces mêmes cassures double brin de l'ADN entraînent également la mort de la cellule, aussi appelée *apoptose*. Et c'est ce qui pourrait bien causer l'infertilité et une ménopause précoce.

Diapositive 12 Comment le traitement anticancéreux peut-il causer des problèmes de fertilité chez la patiente qui le reçoit? S'il s'agit d'une chimiothérapie, le traitement portera atteinte aux ovules, tandis que la radiothérapie pelvienne causera du tort aux ovules et peut-être aussi à l'utérus. Le projet de grossesse sera certainement reporté, peu importe le type de cancer, car il n'est pas question de tomber enceinte pendant le traitement. La plupart des oncologues disent à leurs patientes qu'il peut s'écouler un, deux, trois, voire cinq ans dans certains cas, avant qu'elles soient sorties d'affaire et puissent envisager de tomber enceinte. Pendant ce temps, les ovaires vieillissent, comme vous l'avez vu sur le

premier diagramme que je vous ai montré. Ces femmes auront donc plus de mal à concevoir juste parce qu'elles seront plus âgées et que leurs ovaires auront vieilli. Quand le cancer touche les organes reproducteurs, son traitement peut comporter une ovariectomie ou une hystérectomie, selon le siège de la tumeur. S'il vous manque un ovaire et que vous n'avez plus d'utérus, vous aurez besoin d'aide pour avoir des enfants. De plus, bon nombre des cancers de siège pelvien peuvent porter atteinte aux trompes de Fallope et leur traitement chirurgical peut favoriser la formation de tissu cicatriciel.

Diapositive 13 Par quels processus la chimiothérapie endommage-t-elle les ovules? On sait qu'elle entraîne la destruction des follicules en cours de maturation, qu'elle fait baisser le nombre de follicules primordiaux et qu'elle cause l'atrophie des ovaires. Ce sont donc trois processus.

Diapositive 14 La chimiothérapie s'attaque tant aux cellules en cours de division qu'aux cellules quiescentes; or, les ovules en cours de maturation sont des cellules en cours de division, mais les ovules quiescents sont eux aussi vulnérables à la chimiothérapie. Essentiellement, la chimio va causer des cassures dans l'ADN, dont l'importance dépendra du médicament et de la dose administrés ainsi que de l'âge de la patiente. Plus la patiente est âgée, plus la chimiothérapie causera de tort.

Diapositive 15 Une des premières choses que je demande à mes jeunes patientes qui doivent subir un traitement anticancéreux est : « Quel agents de chimiothérapie allez-vous recevoir? » Parmi les agents alkylants, le cyclophosphamide est celui qui est le plus souvent mentionné, car il est d'usage courant contre le cancer du sein, mais c'est celui qui comporte le plus grand risque d'aménorrhée et de lésion permanente aux ovocytes quiescents. Le carboplatine est un sel de platine souvent administré en cas de cancer cervical et de cancer de l'ovaire, et son emploi comporte un risque intermédiaire. Certains agents antimétabolites, d'usage répandu en présence de maladies comme le lymphome de Hodgkin, comportent un peu moins de risque. L'insuffisance ovarienne prématurée est donc moins probable après l'emploi de ce type de médicament, et les lésions seront moins permanentes. Le nombre de nouveaux agents anticancéreux ne cesse d'augmenter, et beaucoup d'entre eux ne figurent pas sur cette diapositive parce qu'on ne connaît pas encore leurs effets sur les ovules et les spermatozoïdes. Et cela comprend bon nombre de nouveaux agents d'immunothérapie, en particulier ceux que l'on utilise en cas de mélanome, qui est un des cancers les plus fréquents chez le jeune adulte.

Diapositive 16 On peut ensuite se demander de quelle façon ces agents de chimiothérapie portent atteinte aux ovaires et aux follicules quiescents. Nombre de mes collègues se sont penchés sur cette question pour situer les lésions ovariennes avec précision et cerner les processus en cause dans la destruction des ovules. La diapositive que vous voyez ne vise qu'à vous informer, pour que vous voyiez la grande variabilité des effets de divers agents de chimiothérapie et le type de lésions qu'ils causent.

Diapositive 17 Le cyclophosphamide est un des agents de chimiothérapie qui suscitent le plus d'inquiétude et ce diagramme illustre l'importance de la dose reçue. Il est tiré d'une étude menée sur des souris, qui visait à évaluer le lien entre le nombre de follicules et la dose de cyclophosphamide. Les souris qui n'avaient pas reçu cet agent avaient beaucoup

d'ovocytes, mais plus la dose de cyclophosphamide reçue était élevée, moins il restait d'ovocytes. Divers schémas de chimiothérapie peuvent contenir un même médicament, mais la dose cumulée peut être plus ou moins élevée suivant le schéma administré. Il est donc très important de connaître le schéma précis que la patiente reçoit pour évaluer ses chances de fertilité future.

Diapositive 18 Voici une bonne illustration du tort que peuvent subir les follicules avant la formation de l'antra, alors qu'ils sont au repos, ne se divisent pas réellement et ne sont pas stimulés par la folliculostimuline. Les lésions peuvent aussi survenir à la phase folliculaire, qui dépend de la FSH. Il importe de bien distinguer la différence entre ces deux phases, parce que les analogues de la GnRH que l'on administre afin de protéger les ovaires peuvent aider à éviter certaines lésions, mais pas toutes. En effet, seuls les follicules stimulés par la FSH peuvent être protégés, tandis qu'aux premières étapes de la maturation, qui ne dépendent pas de la FSH, les follicules ne sont pas protégés par les analogues de la GnRH comme Lupron ou Zoladex.

Diapositive 19 Dans un monde idéal, il existerait des moyens d'éviter ces lésions. Et on pourrait protéger les ovaires de la chimiothérapie, de la même façon qu'une veste pare-balles protège le policier. Les chercheurs se sont donc intéressés à une petite protéine appelée PUMA, dont le blocage pourrait empêcher les cellules ovariennes de mourir. Comme on peut le voir ici, la protéine PUMA est un modulateur de l'apoptose; si on parvient à en bloquer l'activité, la cellule ne meurt pas. On mène donc plusieurs travaux de recherche afin de trouver un inhibiteur de la protéine PUMA qui pourrait protéger l'ovaire sans épargner les cellules cancéreuses. Par exemple, en cas de cancer du sein, on veut que les agents de chimiothérapie atteignent la tumeur, on les administre donc par voie intraveineuse, mais ils atteignent alors toutes les cellules du corps. Comment faire pour qu'un inhibiteur de PUMA atteigne et protège l'ovaire, mais pas les cellules cancéreuses que l'on veut détruire? C'est un sujet de recherche qu'il va falloir continuer d'étudier.

Diapositive 20 Il faut ensuite se demander quelle est l'étendue des dommages infligés par la chimiothérapie. Sur cette diapositive, les cercles roses désignent le nombre de follicules primordiaux chez les femmes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie et les triangles verts, chez celles qui en ont reçu une. Si on compare le nombre de follicules associés aux cercles roses et aux triangles verts, on observe un écart d'environ dix ans. Ce nombre est à peu près égal chez les sujets témoins qui ont environ 33, 34 ans et chez les sujets traités qui n'ont que 23 ou 24 ans. L'effet de la chimiothérapie sur le nombre de follicules primordiaux correspond donc au fait de vieillir de 10 ans. Quand je conseille mes patientes au sujet de la chimiothérapie qu'elles vont recevoir, je leur dis que selon le schéma reçu, les dommages subis pourraient faire vieillir leurs ovaires de 5 à 10 ans environ. Je pense que c'est une bonne manière d'expliquer l'effet de la chimiothérapie. C'est plus facile à comprendre que si je dis que la probabilité d'être ménopausée 5 ans après la chimiothérapie est de 80 pour cent; je pense que cette explication n'aide pas vraiment à comprendre les dommages subis. En revanche, je crois que c'est très, très clair si je leur dis que leurs ovaires vont vieillir de 5 à 10 ans. Par exemple, une patiente de 38 ans peut se dire qu'elle aura les ovaires d'une femme de 48 ans. Sachant que les femmes de cet âge ont énormément de mal à devenir enceintes, ma patiente pourra conclure qu'elle ne pourra pas concevoir. J'essaie d'expliquer ça simplement et le diagramme du Dr Oktay m'aide à y arriver.

Diapositive 21 La radiothérapie pelvienne est extrêmement nocive pour les ovaires. On sait qu'elle entraîne la ménopause, selon l'âge de la patiente et la dose de rayonnement reçue. Par ailleurs, selon le siège de sa cible, le faisceau de rayons risque de toucher l'utérus au passage. Chez les patientes qui ont le cancer cervical, la radiothérapie cible directement le col et l'utérus. Par conséquent, ces femmes ne pourront pas porter un bébé, car les dommages seront trop étendus. Et on a remarqué que le risque de fausse couche, de naissance prématurée, de faible poids à la naissance, de retard de croissance intra-utérine, de problèmes placentaires, voire de mortinaissance était plus grand, même après une radiothérapie locale qui ne cible pas expressément l'utérus. C'est pourquoi bon nombre de ces patientes devront compter sur une mère porteuse pour avoir un enfant.

Diapositive 22 On peut voir ici le risque d'insuffisance ovarienne, d'insuffisance ovarienne prématurée ou de ménopause précoce, suivant la dose de rayonnement reçue. Ce qu'il faut savoir et que les spécialistes de la fertilité savent probablement, c'est que plus la patiente est jeune, plus la dose de rayonnement doit être forte pour anéantir sa fonction ovarienne. Les doses de rayonnement gonadotoxiques chez les femmes dans la vingtaine et la trentaine sont plus faibles que la dose standard administrée dans le cadre de la radiothérapie pelvienne du cancer rectal ou cervical. Et c'est pourquoi l'insuffisance ovarienne prématurée est presque sûre à 100 pour cent chez ces patientes.

Diapositive 23 Voyons maintenant les options de préservation de la fertilité offertes aux femmes. Il existe cinq options générales. La première consiste à ne rien faire pour agir plus tard. La deuxième est la FIV et la cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons. La troisième est la maturation in vitro et la cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons. La quatrième consiste à protéger les ovaires du traitement. Et la cinquième est la congélation de tissu ovarien.

Diapositive 24 Quand une patiente me consulte, je lui dis toujours qu'elle est ici pour que je lui explique toutes ses options. Et que si elle décide de ne rien faire immédiatement, il y a toujours un plan B. Le plan A étant qu'elle espérait tomber enceinte naturellement jusqu'à ce que le cancer soit diagnostiqué. Elle doit donc envisager le plan B. Que se passe-t-il si elle choisit la première option? Prenons par exemple, une patiente atteinte de lymphome de Hodgkin qui doit recevoir une chimiothérapie moins nocive, comme le schéma ABVD. Elle peut s'engager dans cette voie en se disant que tout ira bien après le traitement et qu'elle pourra ensuite subir un cycle de FIV en vue de congeler ses ovules ou embryons. Toutefois, dans certaines provinces comme l'Ontario, la FIV n'est remboursée qu'en cas d'urgence médicale; la patiente aurait donc accès à un cycle de FIV gratuit *avant* d'entreprendre la chimiothérapie. Mais si elle revient un an après la chimiothérapie, une fois le cancer guéri, elle ne sera plus admissible à la FIV gratuite. Par ailleurs, j'ai vu des patientes qui recevaient une chimiothérapie pas trop nocive, contre la maladie de Hodgkin par exemple, et qui pensaient de bien s'en sortir sans rien faire. Mais quand la chimiothérapie échoue trois mois plus tard, le plan de traitement change et il faut recourir à un autre schéma beaucoup plus toxique, voire à la greffe de moelle osseuse, qui va entraîner une insuffisance ovarienne prématurée. Après trois mois de chimiothérapie, on ne peut pas revenir en arrière. Et la FIV est condamnée à l'échec parce que les ovocytes présents dans l'ovaire ont déjà subi des lésions et ne peuvent plus être fertilisés. Donc, si la patiente se sent dépassée par les

événements et décide de ne rien faire à l'issue de la consultation, elle risque de revenir à la clinique deux ou trois ans plus tard parce qu'elle est ménopausée et ne peut plus tomber enceinte : à ce stade, elle ne pourra concevoir qu'en utilisant les ovocytes d'une donneuse connue ou anonyme. Et si elle a subi une radiothérapie pelvienne, elle devra certainement faire appel à une mère porteuse. Il en va de même pour les patientes qui subissent une hystérectomie.

Diapositive 25 À propos des options de préservation de la fertilité masculine, je veux mentionner qu'en Ontario, la congélation d'un seul échantillon de sperme est remboursée aux hommes qui doivent subir un traitement médical nocif pour leurs spermatozoïdes. Les hommes peuvent faire congeler plus d'un échantillon s'ils le souhaitent, mais ce n'est pas gratuit et le prix varie entre cliniques. À la clinique où je travaille, il faut déboursier 150 \$ par échantillon supplémentaire. Il existe aussi un organisme caritatif pancanadien appelé *Fertile Future*, qui peut défrayer la cryoconservation de spermatozoïdes jusqu'à hauteur de 350 \$ dans les provinces où ce service n'est pas remboursé par les fonds publics. Et aucune des provinces qui financent la cryoconservation ne rembourse les coûts d'entreposage, qui peuvent s'élever à trois ou quatre cents dollars par an selon la clinique. Le patient qui le souhaite peut rapidement obtenir un rendez-vous pour faire congeler son sperme avant le traitement médical prévu. Manifestement, il est beaucoup plus simple d'obtenir et de congeler un échantillon de sperme que de recueillir des ovules chez une femme.

Diapositive 26 Passons à la deuxième option, la FIV. Les régimes d'assurance maladie de l'Ontario et du Québec remboursent la congélation des ovocytes recueillis en vue d'un cycle de FIV. À ma clinique, la fertilisation d'ovules, puis l'incubation et la congélation d'un embryon coûtent environ 1500 \$, si la patiente a un conjoint. Prenons un couple solide qui a déjà un enfant et qui souhaite faire congeler des embryons après avoir appris que la femme a le cancer. Rien ne les empêche de faire congeler leurs embryons, mais malheureusement, le régime de leur province ne leur remboursera pas la congélation de l'embryon ni les frais d'entreposage, qui sont de 300 \$ par an à ma clinique et qui sont à peu près les mêmes ailleurs au Canada. Il faut entre 10 et 12 jours environ pour stimuler la maturation des follicules ovariens. Une fois les follicules arrivés à maturité, on déclenche l'ovulation et on recueille les ovules environ deux jours plus tard. La patiente doit donc attendre entre 12 et 14 jours avant de commencer la chimiothérapie. Heureusement, on sait grâce à un article publié en Californie, que l'on peut commencer le cycle de FIV n'importe quand pendant le cycle menstruel. C'est la *FIV à début aléatoire*. Il faut juste un peu plus de temps si on entreprend le cycle après ou pendant l'ovulation. Mais c'est possible et quand il faut, il faut. Alors, on entreprend le cycle le plus vite possible pour que la patiente reçoive le traitement anticancéreux sans tarder. Évidemment, pour que la FIV fonctionne, la patiente doit être pubère. Ce n'est donc pas une option pour une fillette de neuf ans qui doit recevoir une chimiothérapie.

Diapositive 27 Maintenant, dans les provinces qui ne financent pas la FIV, que peuvent faire les patientes qui n'ont pas les moyens de se payer cette intervention? Est-ce que les cliniques accordent un rabais aux patientes atteintes de cancer? Je pense que la plupart le font. En outre, l'organisme caritatif *Fertile Future* offre un programme d'aide financière appelé *Power of Hope* aux patientes qui ont la citoyenneté canadienne ou sont résidentes permanentes et qui ont moins de 40 ans.

Diapositive 28 À l'heure actuelle, les sommes accordées vont de 1000 à 2000 dollars environ. Et les pharmaceutiques ont été très généreuses avec les médecins qui remplissent une demande d'accès humanitaire aux médicaments pour leurs patientes atteintes de cancer. La plupart du temps, ces sociétés aident les médecins à obtenir ces médicaments si la patiente n'a pas d'assurance-médicaments.

Diapositive 29 Voici maintenant une comparaison entre la FIV classique et la FIV entreprise à la phase lutéale. Pendant la FIV classique, la patiente vient à la clinique à partir du deuxième ou du troisième jour de ses règles, pour recevoir de la gonadotropine, puis un antagoniste de la GnRH. Le taux d'estrogènes commence à monter pendant la maturation des follicules, puis on déclenche l'ovulation pour recueillir les ovules deux jours plus tard. C'est la FIV classique que tout le monde connaît. Prenons maintenant une patiente au milieu de la phase folliculaire qui va ovuler dans quelques jours. Elle commence à recevoir la gonadotropine, puis elle ovule à mi-chemin pendant le cycle de FIV. Son ovaire libère un gros follicule avant les autres, qui continuent de croître et de mûrir. On déclenche l'ovulation et on recueille les ovules comme d'habitude, puis on administre l'antagoniste de la GnRH tandis que les plus petits follicules continuent de se développer. On sacrifie donc le gros follicule pour pouvoir récolter les autres à maturité. Le processus est semblable si on commence à la phase lutéale, mais on a deux options : on peut laisser la femme ovuler, sacrifier le gros follicule et poursuivre le processus. Ou, si on constate qu'elle a déjà ovulé, on observe un pic de LH spontané indiquant que l'ovulation remonte déjà à une semaine. On commence alors à administrer les médicaments, pour faire mûrir les follicules et stimuler l'activité ovarienne. On obtient ainsi deux lots d'ovules au cours du même cycle. Très souvent, la patiente se mettra à saigner au milieu du cycle de FIV; il faut l'en avertir et lui dire de ne pas s'inquiéter, ça ne menace en rien les ovules ou le cycle de FIV. C'est seulement que l'utérus et les ovaires ne sont pas en phase. À cette étape, leur activité respective n'est pas coordonnée.

Diapositive 30 Comment les ovules sont-ils récoltés? Le prélèvement des ovules est une intervention réalisée à la clinique, alors que la patiente est sous sédation consciente. On lui administre du fentanyl et du midazolam. L'intervention prend entre 5 et 20 minutes. Plus il y a d'ovocytes à recueillir, plus ça prend de temps. Le risque de complication est très faible et, une fois les ovocytes recueillis, la patiente peut décider de les faire congeler tels quels ou de les faire féconder, si elle a un conjoint, pour congeler un embryon.

Diapositive 31 Voici une illustration du prélèvement des ovules. Essentiellement, on insère dans le vagin une sonde d'échographie montée sur une aiguille-guide. Cette aiguille traverse la paroi du vagin pour pénétrer dans l'ovaire. Sur l'illustration, on a grossi l'ovaire pour montrer les follicules bien mûrs. Après que l'aiguille pénètre dans un follicule, on la relie à un appareil pour aspirer le liquide folliculaire qui contient des cellules et un ovocyte. Ce liquide est recueilli dans un petit tube que l'on remet au personnel d'embryologie. Un embryologue examine ce liquide au microscope pour y déceler les ovocytes. Dès qu'il en trouve, il le dit au clinicien qui recueille les ovocytes. On sait tout de suite s'il y a un, quatre ou dix ovocytes, et c'est très bien comme ça, car on peut rassurer la patiente et lui dire que tout se passe bien et qu'on a ce qu'il faut pour aller de l'avant.

Diapositive 32 Une fois qu'on a recueilli les ovocytes et si on décide de les fertiliser, on peut obtenir des embryons. Voici un bel ovocyte humain. Au centre, c'est un embryon de trois jours, à huit cellules. Et à droite, un blastocyste. L'ovule fécondé prend 5 ou 6 jours pour devenir un blastocyste; chaque blastocyste contient environ 150 cellules en moyenne.

Diapositive 33 Comment va-t-on fertiliser les ovules? Avec la FIV classique, on a deux options. On peut mettre les spermatozoïdes et un ovule ensemble dans un petit plat de Pétri et laisser les spermatozoïdes atteindre l'ovule en nageant. Mais de plus en plus souvent, je dirais dans au moins 80 à 90 pour cent des cas dans les laboratoires canadiens de FIV, on féconde l'ovule par injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde : on choisit le spermatozoïde le plus fort et le plus rapide et on l'injecte directement dans le cytoplasme de l'ovocyte au moyen d'une minuscule aiguille. Ensuite, on met l'ovule fécondé dans un incubateur pendant cinq ou six jours pour qu'il se divise et devienne un embryon.

Diapositive 34 Au début, la congélation des ovocytes était jugée expérimentale, mais depuis quelque temps déjà, l'*American Society of Reproductive Medicine* ne la considère plus comme expérimentale, et au cours d'études fondamentales, l'utilisation d'ovules ou d'embryons congelés a donné des taux de succès pas mal égaux, surtout chez les patientes de moins de 35 ans. C'est un point très important, parce que beaucoup de patientes ont des motifs moraux ou religieux de refuser la congélation d'embryons.

Diapositive 35 Voici un extrait des lignes directrices de l'*American Society of Reproductive Medicine* publié en 2012. On voit que ça ne date pas d'hier.

Diapositive 36 Qu'en est-il des patientes qui ont le cancer du sein? Leur situation diffère beaucoup de celle de la plupart des patientes atteintes de cancer et leur traitement comporte plusieurs étapes. Si l'ablation chirurgicale de la tumeur en est la première étape, la FIV et les mesures de préservation de la fertilité peuvent avoir lieu avant. Il est donc important d'orienter ces patientes dès que possible vers une clinique de fertilité. Au cours d'une étude menée avec l'équipe du programme RUBY, qui s'adresse aux jeunes Canadiennes atteintes de cancer du sein, nous avons montré que l'on peut s'assurer que les chirurgiens oncologues sont conscients de l'importance d'orienter leurs patientes vers une clinique de fertilité. De nos jours, si la chirurgie est la première étape du traitement, la plupart des patientes sont orientées vers nous avant d'être opérées. Chez certaines de ces patientes, le gène *BRCA* peut être muté ou la réserve ovarienne peut être faible; ces patientes peuvent aussi avoir un peu plus de 38 ans. Si elles sont orientées assez tôt et qu'elles n'ont pas assez d'ovules, elles peuvent avoir le temps de subir deux cycles de FIV si elles le désirent. En effet, on peut réaliser un cycle avant l'opération chirurgicale et un deuxième avant le début de la chimiothérapie, car on a largement le temps pendant la convalescence postopératoire, qui est généralement de six à huit semaines. Cependant, quand la chirurgie est précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante - et c'est le cas pour beaucoup de femmes -, un seul cycle de FIV peut être fait. D'une façon ou d'une autre, la FIV doit précéder la chimiothérapie, puisque celle-ci est nocive pour les ovaires.

Diapositive 37 Mes patientes dont la tumeur mammaire exprime le récepteur des estrogènes me demandent souvent s'il n'est pas risqué de réaliser la FIV avant la chirurgie. Le traitement hormonal ne risque-t-il pas de stimuler la croissance et la dissémination de la

tumeur? La majorité, environ 80 %, des tumeurs mammaires expriment le récepteur des estrogènes. Et on sait que le taux d'estrogènes augmente beaucoup pendant le cycle de FIV. Et qu'une protéine dépendante des estrogènes, appelée TFF-1, stimule la migration des cellules mammaires cancéreuses chez la femme. On pourrait donc conclure que l'on ne devrait pas faire de FIV chez ces femmes avant l'ablation de la tumeur parce qu'on risque de favoriser la propagation du cancer.

Diapositive 38 Il n'y a pourtant pas lieu de s'inquiéter, puisque la patiente recevra un inhibiteur de l'aromatase. Cet agent permet de garder le taux d'estrogènes dans la plage normale tout au long du cycle de FIV. En fait, le taux d'estrogènes peut être juste au-dessus du taux naturellement observé si elles ovulent quelques jours avant la fin du cycle. Vous savez, une masse de données indique maintenant que la grossesse ne pose pas de danger après un cancer du sein, alors que le taux d'estrogènes demeure élevé pendant neuf mois. Quelques jours durant le cycle de FIV, ce n'est rien comparé à neuf mois. Ensuite, et c'est le plus important, on a mené des études chez des patientes atteintes de cancer du sein qui avaient subi un cycle de FIV avant la chimiothérapie. Les résultats de ces études indiquent que les mesures de préservation de la fertilité ne raccourcissent pas la survie sans maladie de ces femmes. De toute évidence, on ne pouvait pas mener d'essai comparatif avec répartition aléatoire, parce que l'on ne peut pas forcer les patientes à accepter la FIV ou à y renoncer.

Diapositive 39 Passons maintenant aux protocoles de stimulation offerts aux porteuses de tumeurs hormonosensibles, qui peuvent inclure les tumeurs endométriales. Les agents anticancéreux peuvent être administrés pendant les 10 à 12 jours que dure la stimulation, et on peut maintenir le taux d'estrogènes dans une plage très normale pendant ce temps. De plus, en déclenchant l'ovulation avec un analogue de la GnRH, on contribue à éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne et à faire baisser le taux d'estradiol après le prélèvement des ovocytes. Ce point est très important parce que nos patientes sont pressées de recevoir le traitement anticancéreux. On ne veut surtout pas que le cycle de FIV se termine par un tel syndrome, car cela retarderait le traitement du cancer. Imaginez la frustration de l'oncologue et de la patiente! Ces deux médicaments ont été utilisés dans le traitement de l'infertilité dans le passé. À l'origine, le tamoxifène devait servir d'inducteur de l'ovulation jusqu'à ce qu'on réalise ses effets néfastes sur l'endomètre. On a donc cessé de s'en servir à cette fin, puis on a constaté qu'il était très utile dans le traitement du cancer du sein.

Diapositive 40 Le chercheur Azim et son équipe ont mené une étude chez 79 femmes qui avaient reçu du létrozole et de la folliculostimuline recombinante dans le cadre d'un cycle de FIV. Ils ont comparé ces femmes à 136 femmes atteintes de cancer du sein qui avaient refusé la FIV avant de recevoir une chimiothérapie. Le suivi variait énormément entre ces patientes, mais sa durée médiane était de 2 à 3 ans environ. Quand ils ont calculé le rapport des risques instantanés entre les deux groupes, le risque de réapparition du cancer s'est révélé moins élevé chez les patientes qui avaient reçu le létrozole, un agent anticancéreux, avant le cycle de FIV, que chez les femmes qui avaient refusé la FIV. De toute évidence, on peut s'interroger sur le recrutement de femmes qui acceptent ou refusent la FIV. C'était là encore une étude sans répartition aléatoire, mais la différence entre les deux groupes a de quoi rassurer, car elle est éclatante.

Diapositive 41 On peut voir ici que le taux de rechute est beaucoup plus faible dans le groupe qui avait reçu le létrozole et subi un cycle de FIV que dans le groupe témoin, surtout après quatre ou cinq ans; la différence devient alors flagrante.

Diapositive 42 Quand je traite des candidates à la FIV qui sont porteuses de mutation génétique, comme celle de *BRCA*, je leur explique que l'on peut éviter de transmettre cette mutation à leurs enfants. Pour cela, on fait un test appelé *diagnostic préimplantatoire des maladies monogéniques*, ou DPI-M. Ces femmes rencontrent un conseiller en génétique pour qu'il leur explique ce que c'est, puis on prépare une amorce à partir d'un échantillon de leur ADN obtenu par prise de sang ou frottis buccal. Ensuite, on cherche cette mutation dans les quelques cellules obtenues à la biopsie de l'embryon. On peut ainsi s'assurer que le matériel génétique des embryons est normal, en dépistant des anomalies comme la trisomie 21, la trisomie 18 et la trisomie 13, et distinguer les porteurs de mutation des embryons qui n'en ont pas, pour transférer seulement les embryons sains. Il faut un grand nombre d'embryons pour en trouver un qui fasse l'affaire parce que suivant l'âge de la patiente, il se peut qu'entre 50 et 80 pour cent des embryons ne soient pas normaux génétiquement ou qu'ils soient aneuploïdes. C'est comme jouer à pile ou face : la mutation pourrait toucher 50 pour cent des embryons et les 50 pour cent restants devraient être normaux. C'est vraiment un coup de dés. Un des pires cas que j'ai connus était celui d'une femme qui avait huit embryons. J'avais bon espoir que plusieurs de ces embryons seraient normaux, mais le gène *BRCA* était muté dans sept d'entre eux. On ne sait jamais sur quoi on va tomber. Par ailleurs, le dépistage génétique d'une seule anomalie génétique coûte très cher. La biopsie de l'embryon et le dépistage des anomalies chromosomiques coûtent 4000 \$. Le DPI-M coûte également 4000 \$ à notre clinique. Ensemble, ça monte à environ 8000 \$. Et au Canada, où bien des cliniques n'ont pas de laboratoire d'analyse génétique, il faut expédier les échantillons aux États-Unis et payer les analyses en dollars américains. Au final, le coût pourrait être bien plus élevé à cause de la faiblesse du dollar canadien.

Diapositive 43 Donc, si une patiente qui a un conjoint me consulte et que la préservation de sa fertilité est urgente à cause d'un cancer, je lui offre généralement de faire la FIV et de fertiliser les ovules par injection intracytoplasmique d'un seul spermatozoïde. Je préfère cette technique pour éviter de trouver un autre spermatozoïde coincé à la surface de l'embryon quand je fais la biopsie. Une fois que l'on a des embryons, on en fait la biopsie puis on les congèle. En général, les deux conjoints vivent de grands bouleversements à ce stade : ils ne travaillent pas, ils n'ont pas de revenu. Alors je leur dis de ne pas s'inquiéter une fois que la biopsie est faite, les embryons sont congelés, leur ADN est amplifié et quand ils seront prêts, on fera le dépistage. Bon nombre de patientes choisissent alors d'attendre plusieurs mois, voire un an, pour réunir les fonds et payer le dépistage. Cela leur donne du temps pour se remettre du choc initial et de traverser l'épreuve du traitement anticancéreux. Par ailleurs, bien des patientes ont de lourds antécédents familiaux de cancer, qui nous incitent à soupçonner une mutation. Mais le dépistage des mutations est encore une pratique récente et même dans les centres d'oncologie qui offrent couramment ce genre de test, il y a une liste d'attente de deux ou trois mois. Il faut revenir plusieurs fois à la clinique pour la FIV, sans savoir si les embryons contiennent une mutation, et on ne pourra le savoir seulement plus tard. Il faut donc attendre avant de faire le dépistage. Quand une patiente célibataire ne sait pas si elle a ou non une mutation, je lui explique que

l'on ne fait pas de dépistage sur des ovocytes, mais seulement sur des embryons. Une fois qu'elle aura trouvé un partenaire et qu'elle sera prête à entreprendre le processus de fertilisation, on pourra faire le dépistage génétique si elle le souhaite.

Diapositive 44 Sur le plan de la recherche, on espère qu'un jour il ne sera plus nécessaire de faire la biopsie des embryons pour dépister des mutations génétiques. Quand le DPI a débuté, on faisait la biopsie de globules polaires. Ensuite, on a fait celle d'embryons de trois jours, en prélevant une des huit cellules appelées *blastomères* qui le composent. Mais de nos jours, on fait la biopsie de blastocystes, pour prélever entre 2 et 5 des 150 cellules de son trophoctoderme. Mais il serait préférable de ne pas toucher l'embryon du tout, n'est-ce pas? Les embryons sont incubés dans un milieu de culture dans un plat de Pétri. Ce milieu de culture, c'est littéralement l'eau du bain et non le proverbial bébé, et on peut y trouver du matériel génétique. Les chercheurs qui étudient la possibilité de dépister l'aneuploidie, et non les maladies monogéniques, ont prouvé qu'il est possible de le faire sans toucher l'embryon, pour vérifier que celui-ci est normal. L'analyse du liquide prélevé dans le blastocyste est une autre technique moins invasive que l'on étudie. En grossissant, le blastocyste s'évide et se remplit de liquide dont le prélèvement est appelé *blastocentèse*. Ce liquide offre une autre possibilité de dépistage sans biopsie de l'embryon.

Diapositive 45 Mes patientes et moi parlons beaucoup de la sécurité de la grossesse après le cancer du sein, en présence ou en l'absence de mutation de *BRCA*. Au cours d'une étude dont les résultats ont été publiés en 2020, Lambertini et son équipe ont étudié un grand groupe de 1252 porteuses de mutation de *BRCA*, de *BRCA1* pour la plupart; 430 des femmes avaient une mutation de *BRCA2* et chez 11 malchanceuses, les deux gènes étaient mutés. Ils ont suivi ces femmes pendant 8,3 ans après le traitement d'un cancer du sein. Il s'agit d'un suivi vraiment long, et j'ai remarqué avec intérêt que seulement 195, ou 19 pour cent, de ces femmes étaient tombées enceintes par la suite. Seulement 150, ou 77 pour cent, des 195 femmes ont mené la grossesse à terme. Sans surprise, 10 pour cent des grossesses se sont terminées par une fausse couche et 8 pour cent, par une interruption volontaire. Mais le plus important, c'est qu'en comparant ces patientes à des femmes exemptes de mutation de *BRCA* qui avaient eu le cancer du sein, ils n'ont pas observé de différence sur le plan de la survie sans maladie ou de la survie globale, que les femmes soient devenues enceintes ou pas.

Diapositive 46 Voici un exemple de diagramme que les oncologues apprécient, qui illustre la durée et le taux de survie sans maladie chez les femmes. Au tout début, 100 pour cent des femmes sont en rémission et en bonne santé. Puis, ce pourcentage baisse au fil du temps alors que le cancer réapparaît chez de plus en plus de femmes. Sur le diagramme A, la ligne rose désigne les femmes qui sont devenues enceintes pendant le suivi; cette ligne reste toujours au-dessus de la ligne bleue, autrement dit, au bout de 10 ans, le cancer n'était pas réapparu chez plus de femmes enceintes que de femmes pas enceintes. Sur le diagramme B, les données sont réparties entre les porteuses de mutations de *BRCA* devenues enceintes ou non. Il semble bien que le cancer soit réapparu chez plus de porteuses de mutation de *BRCA2* qui étaient devenues enceintes, mais cet échantillon était vraiment très, très petit. Il faudrait peut-être un échantillon de plus grande taille pour vérifier cette observation.

Diapositive 47 Sur le diagramme A il y a quatre lignes, dont les plus importantes sont la ligne rose au-dessus et la ligne rouge en dessous. La ligne d'en haut représente les femmes qui sont devenues enceintes et qui avaient des tumeurs RH négatives insensibles aux estrogènes. C'est dans ce sous-groupe que la survie sans maladie était la meilleure. Les lignes verte et bleue désignent les patientes qui ne sont pas devenues enceintes; les unes avaient des tumeurs RH négatives et les autres, des tumeurs RH positives, et leur survie sans maladie est très comparable. Ensuite, la ligne d'en bas désigne les porteuses de tumeurs RH positives qui étaient devenues enceintes : c'est dans ce sous-groupe que le cancer est réapparu le plus souvent et que la survie sans maladie a été la plus courte. La différence n'est pas énorme, mais il faut se demander si les tumeurs exprimant des récepteurs des estrogènes ne sont pas réapparues, peut-être bien des années plus tard, à cause des estrogènes sécrétés pendant la grossesse. Là encore, le sous-groupe de femmes devenues enceintes et porteuses de tumeurs RH positives ne comprenait que 60 sujets et ce nombre a beaucoup diminué au fil des ans. Mais il y a anguille sous roche, et c'est quelque chose qu'il faudra surveiller quand les résultats finaux de l'étude seront publiés. Le diagramme B illustre la survie globale des patientes sans distinction pour la récurrence du cancer. Les deux lignes représentent les femmes qui sont devenues enceintes et les autres, et on peut voir qu'au bout de 10 ans, la survie globale est pratiquement identique dans les deux groupes. C'est très rassurant.

Diapositive 48 La troisième option possible est la maturation in vitro ou MIV. Que fait-on quand on n'a pas le temps de faire un cycle de FIV complet? Eh bien, on peut recueillir des ovocytes immatures sans stimulation ovarienne : on économise ainsi sur de coûteux médicaments et on écourte le processus de deux semaines. On peut recueillir des ovocytes n'importe quand pendant le cycle menstruel, sans stimulation ovarienne. Ensuite, on laisse ces ovocytes arriver à maturité dans un milieu de culture, puis on les congèle; on peut aussi fertiliser les ovocytes mûrs pour les recongeler quand ils deviennent des blastocystes. Certaines personnes aiment cette option parce qu'elle prend moins de temps et coûte moins cher. Toutefois, la MIV offre un taux de succès environ deux fois plus faible que la FIV classique. Par ailleurs, certaines personnes voudront recueillir les ovocytes immatures dans un ovaire touché par le cancer. Je m'explique : si on extirpe un ovaire qui contient une tumeur, il est hors de question de le réimplanter après la guérison du cancer, parce qu'il pourrait bien contenir des cellules cancéreuses en quantité microscopique. En revanche, on peut très bien recueillir les ovocytes immatures dans cet ovaire, les mettre en culture, puis les congeler sous forme d'ovule ou d'embryon, selon l'état matrimonial de la patiente.

Diapositive 49 Voici la photo d'un ovocyte immature extrait d'un ovaire, à gauche. Et à droite, un ovocyte mûr, après son incubation dans un milieu de culture approprié pendant quelques jours.

Diapositive 50 La quatrième option est la protection de l'ovaire, et comme je l'ai dit plus tôt, on pourra un jour protéger les ovaires des effets du traitement anticancéreux sans les toucher. À l'heure actuelle, on dispose de quelques moyens. Si la patiente doit subir une radiothérapie pelvienne, on peut pratiquer une ovariopexie. On peut aussi prescrire des analogues de la GnRH comme Lupron ou Zoladex pour offrir une certaine protection, comme je l'ai dit plus tôt, et des chercheurs étudient un analogue de la sphingosine-1

phosphate, mais tout ça en est encore à l'étude; cet agent a été mis à l'essai chez le singe. Bref, on cherche un moyen de protéger l'ovaire sans épargner la tumeur.

Diapositive 51 Sur cette photo, on peut voir un ovaire qui a été séparé de l'utérus et fixé par quelques points de suture à la paroi latérale de la cavité pelvienne, généralement à la hauteur du nombril. Cette opération se fait par voie laparoscopique. Ainsi déplacé, l'ovaire se trouve en dehors du champ ciblé par la radiothérapie pelvienne et ne devrait pas être endommagé.

Diapositive 52 L'ovariopexie est donc une intervention chirurgicale pratiquée sous anesthésie générale dans une salle d'opération. Pendant la pandémie de COVID-19, on a eu beaucoup de mal à réserver des salles d'opération et la liste d'attente est encore longue. Heureusement, les cas de cancer sont considérés comme une priorité. Et nous avons réussi à offrir cette intervention quand il le fallait bien. Au début de ma carrière, la radiothérapie pelvienne était le seul traitement administré, de sorte qu'il suffisait de déplacer les ovaires pour les mettre à l'abri du rayonnement. Mais depuis une dizaine d'années, les radio-oncologues associent souvent la chimiothérapie à la radiothérapie afin de sensibiliser les cellules cancéreuses au rayonnement, et ils prescrivent généralement des sels de platine, qui sont modérément gonadotoxiques. Il est donc inutile de déplacer les ovaires, car les agents de chimiothérapie vont les atteindre de toute façon. Par ailleurs, si je remonte un ovaire à la hauteur du nombril, je dois aussi séparer la trompe de Fallope de l'utérus, mais alors la conception par voie naturelle ne sera plus possible. Après l'ovariopexie, on peut réaliser la FIV à partir d'ovocytes recueillis par voie transabdominale; ce n'est pas facile, mais on le fait s'il le faut. Toutefois, je trouve que les ovaires déplacés ont un apport sanguin moins bon et ne fonctionnent pas aussi bien qu'avant l'ovariopexie. La plupart des patientes qui subissent cette intervention vont également recevoir une radiothérapie pelvienne et auront besoin d'une mère porteuse de toute façon quand elles seront prêtes à concevoir.

Diapositive 53 L'ovariopexie est-elle efficace? En 2019, le Dr Hochman et son équipe ont fait une revue systématique de tous les rapports d'études publiés à ce sujet. Ils ont cerné 765 candidates à la radiothérapie externe, avec ou sans chimiothérapie. Il semble que l'association de ces deux démarches a été la forme de traitement la plus toxique pour les ovaires. Le traitement qui a causé le moins de tort aux ovaires était la radiothérapie seule. De plus, la radiothérapie externe s'est révélée moins nocive pour les ovaires que la curiethérapie, qui est une forme de traitement local du cancer cervical. Comme la cible du faisceau externe est plus haute, il n'est pas étonnant que la survie des ovaires après la radiothérapie soit intermédiaire. En outre, la fréquence des complications varie entre chirurgiens, cliniques et protocoles, et elle peut atteindre 28,6 pour cent. Ce chiffre plutôt élevé pourrait s'expliquer par l'inclusion des hématomes ou des transfusions sanguines. Quelle que soit l'opération chirurgicale envisagée, il faut peser les risques possibles et les bienfaits attendus et les expliquer à la patiente pour l'aider à prendre la meilleure décision.

Diapositive 54 Comme nous l'avons dit plus tôt, les analogues de la GnRH sont un autre moyen de protéger les ovaires. Ces agents sont généralement injectés une fois par mois, mais peuvent l'être tous les trois mois. Ils devraient être remboursés par un régime d'assurance-médicaments si la patiente est inscrite à un tel régime, parce que ce ne sont pas des inducteurs de l'ovulation à proprement parler. Leur coût varie entre pharmacies,

mais il est d'environ 400 \$ par injection mensuelle. Si ces agents sont administrés au cours de la chimiothérapie, il faut d'abord vérifier que le nombre de plaquettes s'est rétabli, parce que leur injection intramusculaire peut causer un hématome. Quand j'explique les effets indésirables d'analogues de la GnRh comme Lupron et Zoladex, je dis toujours qu'ils sont semblables à ceux de la ménopause et peuvent inclure les bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale et des troubles du sommeil. Selon le type de cancer, en cas de lymphome non hodgkinien par exemple, si on administre un analogue de la GnRH pendant la chimiothérapie pour protéger les ovaires, on peut également administrer des estrogènes à la patiente, car ce type de cancer n'est pas hormonosensible. On se demande toujours comment ces médicaments agissent : manifestement, ils vont supprimer l'axe hypophyso-ovarien; l'apport sanguin aux ovaires va également diminuer, alors on espère que les ovaires seront moins exposés aux agents de chimiothérapie et moins abîmés. Enfin, ces médicaments sont réputés inhiber l'apoptose. Ils empêchent donc les cellules de mourir et c'est comme ça qu'ils protègent les ovaires.

Diapositive 55 Pour vérifier si ces agents protègent vraiment les ovaires, on a examiné la question sous toutes ses coutures, on a étudié les rapports d'étude et analysé les méta-analyses. Les résultats globaux de toutes ces analyses nous autorisent à penser que les analogues de la GnRH permettent de préserver la fonction ovarienne et de réduire la fréquence d'insuffisance ovarienne prématurée ou d'aménorrhée après la chimiothérapie. En revanche, on ignore s'ils ont un effet bénéfique sur la fertilité et la capacité de tomber enceinte. Malheureusement, on a mis un terme à la plupart des études peu de temps après la chimiothérapie, sans faire un suivi de 5 à 10 ans afin d'établir quel pourcentage de ces patientes ont ensuite essayé de concevoir et ont réussi à le faire. Il faudrait recueillir plus de données pour clarifier ce point.

Diapositive 56 Les résultats de l'essai SOFT axé sur des patientes atteintes de cancer du sein ont été présentés au congrès sur le cancer du sein, à San Antonio; durant cet essai qui a réuni plus de 3000 patientes, on a comparé le tamoxifène seul au tamoxifène associé à un analogue de la GnRH ainsi qu'à un inhibiteur de l'aromatase, l'exémestane, associé à un analogue de la GnRH. Les plus grands bienfaits ont été observés chez les patientes ayant moins de 35 ans, probablement parce que ces femmes pouvaient ovuler. Si on mesure le taux d'estrogènes au moment de l'ovulation pendant l'emploi du tamoxifène, ce taux est supraphysiologique. Comme à l'époque où on utilisait le citrate de clomiphène pour stimuler l'ovulation en vue de l'insémination intra-utérine et qu'on observait des taux d'estrogènes très, très élevés. Donc, même si le tamoxifène s'oppose au cancer du sein, il y a lieu de s'interroger sur une telle hausse du taux d'estrogènes.

Diapositive 57 Chez les patientes ayant moins de 35 ans, le taux de survie sans maladie s'est établi à 67,7 pour cent pendant l'emploi du tamoxifène seul, à 78,9 pour cent pendant celui du tamoxifène avec un analogue de la GnRH, et à 83,4 pour cent dans le groupe recevant l'inhibiteur de l'aromatase avec l'analogue de la GnRH. Donc, si les patientes peuvent tolérer les effets indésirables du traitement d'association, qui sont nombreux il faut l'avouer, l'association de plusieurs inhibiteurs d'hormones après la chimiothérapie et la chirurgie sera manifestement bénéfique pour leur survie.

Diapositive 58 La congélation de tissu ovarien est considérée comme relativement récente au Canada et même ailleurs en Amérique du Nord, mais en Europe, c'est une pratique beaucoup plus répandue depuis des années. La beauté de la chose, c'est qu'on peut congeler le tissu ovarien de patientes de tous âges, même de fillettes prépubères. On ne peut pas congeler simplement 10 ou 20 ovocytes, mais on pourrait congeler des centaines, voire des milliers, de follicules primordiaux. À part qu'il faut réserver une salle d'opération, aucun motif médical ne retarde le prélèvement de tissu ovarien. C'est d'ailleurs une pratique moins coûteuse, dans la mesure où la chirurgie laparoscopique est remboursée par tous les régimes d'assurance maladie partout au pays, et parce qu'elle n'exige aucune stimulation ovarienne. De plus, la patiente n'est pas tenue d'avoir un conjoint ou un donneur de sperme. Par contre, elle devra éventuellement subir au moins deux interventions chirurgicales. Et peut-être qu'elle devra recourir à la FIV après la réimplantation du tissu ovarien. Cette patiente s'expose donc aux risques liés à deux anesthésies et à deux opérations par voie laparoscopique. En outre, il existe un risque théorique que le tissu ovarien prélevé et réimplanté contienne encore quelques cellules cancéreuses. On peut donc se demander si la réimplantation du tissu ovarien ne va pas faire réapparaître le cancer chez une patiente en rémission. En Europe où cette pratique est plus répandue, les cliniciens recourent généralement à la PCR pour dépister le cancer dans le tissu ovarien avant de le réimplanter.

Diapositive 59 Chez les patientes atteintes de cancer du sein, qui sont ménopausées et dont la tumeur exprime des récepteurs estrogéniques dans 80 pour cent des cas, les résultats d'autres essais et de l'essai SOFT indiquent que le tissu ovarien réimplanté abolit la ménopause, parce qu'il entraîne essentiellement la réapparition de l'hormone que l'on veut supprimer. On ne se risquera jamais à prélever un ovaire pour le réimplanter plus tard en présence de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*, parce que ces mutations entraînent un plus grand risque de cancer de l'ovaire. Il serait donc insensé d'extirper un ovaire, de le congeler, puis de le réimplanter dans un tel cas.

Diapositive 60 La congélation de tissu ovarien est-elle une pratique expérimentale? Officiellement, c'est encore une pratique récente au Canada et aux États-Unis. Je pense que ce statut va dépendre du nombre de fois où cela est fait dans chaque clinique. Dans la plupart des cliniques du Canada, le tissu ovarien n'a été congelé que quelques fois, et il n'a jamais été réimplanté dans bon nombre d'établissements. On devrait donc considérer cette pratique comme expérimentale. Même si certains organismes, comme l'*American Society for Reproductive Medicine* et la Société européenne de reproduction humaine, ont déclaré que l'on sait comment procéder et que ce n'est plus une pratique expérimentale dans leurs cliniques affiliées.

Diapositive 61 On sait que la durée de vie des greffons de tissu ovarien réimplanté se situe entre deux et quatre ans. Manifestement, le tissu ovarien réimplanté chez une femme de 32 ans ne va pas fonctionner jusqu'à l'âge naturel de la ménopause, qui est de 50 ou 51 ans en moyenne au Canada. On a rapporté jusqu'ici au moins 130 grossesses et naissances vivantes, en Europe et en Israël pour la plupart et quelques-unes en Asie, le taux de grossesse étant généralement beaucoup plus élevé chez les femmes de moins de 35 ans. Et dans la plupart des cliniques où l'on congèle le tissu ovarien, on recourt à la technique de congélation lente, tandis qu'au Canada, bien des cliniques n'ont plus l'équipement

nécessaire à la congélation lente. Elles sont toutes passées à la vitrification. En Asie et, je crois, dans la plupart des cliniques du Canada où l'on congèle du tissu ovarien, on recourt à la technique de vitrification.

Diapositive 62 Voici d'excellentes photos de chirurgie laparoscopique qui illustrent diverses techniques de réimplantation du tissu ovarien. Ici, dans la paroi latérale de la cavité pelvienne, le chirurgien a fait une incision et glissé les fragments de tissu ovarien sous une pochette pratiquée dans le péritoine. Si on réexamine le siège de l'implantation un peu plus tard, on voit que la greffe a pris et que le tissu ovarien s'est remis à fonctionner. Un follicule est en cours de maturation sous le péritoine. Dans certains cas, c'est l'ovaire entier ou une partie seulement qui a été retiré. On pourrait donc en réimplanter des morceaux dans l'ovaire controlatéral, celui qui a été le plus exposé à la chimiothérapie et qui est peut-être mal en point et sur le bord de la ménopause. On peut pratiquer une incision dans cet ovaire pour y suturer les fragments de tissu ovarien. Comme cet ovaire est très bien irrigué, on peut espérer que le greffon continuera de fonctionner et de produire des follicules mûrs. Par ailleurs, certains cliniciens européens se demandent quel est le meilleur moment pour réimplanter le tissu ovarien. Il faut quelques mois pour que l'irrigation sanguine se rétablisse dans le tissu réimplanté et que celui-ci redevienne fonctionnel. Ils se demandent aussi si on devrait attendre que la patiente tombe enceinte naturellement - sur cette photo, on peut voir qu'il y a une trompe de Fallope au-dessus de l'ovaire. Peut-être que la patiente peut tomber enceinte de la bonne vieille manière? Ou faudrait-il au contraire entreprendre un cycle de FIV dès que l'ovaire réimplanté redevient fonctionnel, pour tenter d'obtenir des embryons? Ce sont-là des questions encore en suspens.

Diapositive 63 Un mot maintenant sur le cancer de l'endomètre, qui comporte des défis bien particuliers. En cas de cancer endométrial de stade I et de grade 1, on peut prescrire de la progestérone, comme des comprimés Provera® ou Megace^{MD}, ou un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, comme Mirena®. Ces produits ne causent pas de tort aux ovaires. Toutefois, la patiente devra attendre la disparition du cancer avant de concevoir et pendant qu'elle attend, elle ne rajeunit pas. On sait cependant que la présence du dispositif Mirena dans l'utérus n'interdit pas la FIV. On peut donc faire la FIV tout en protégeant l'utérus du cancer endométrial, congeler les embryons, refaire une biopsie de l'endomètre pour vérifier que le cancer a disparu, puis retirer le dispositif Mirena et entreprendre le transfert des embryons. C'est d'ailleurs le protocole que j'applique habituellement chez les nombreuses femmes atteintes de cancer de l'endomètre que je traite. Si une patiente prend déjà Provera or Megace quand elle me consulte, je ne peux pas lui offrir la FIV, car elle ne répondra pas aux inducteurs de l'ovulation à cause des fortes doses de progestatif qu'elle prend et qui inhibent sa fonction ovarienne. De plus, le traitement médical de ces patientes peut être compliqué, car plusieurs d'entre elles sont atteintes de diabète de type 2, ont un IMC élevé ou sont obèses. Le clinicien doit aussi connaître les valeurs seuils en usage dans son établissement. Il peut s'agir d'un poids ou d'un IMC seuil en haut duquel on ne peut pas recueillir d'ovocytes. Plusieurs de ces femmes souffrent du syndrome des ovaires polykystiques et même si on retire le dispositif Mirena, elles ne vont pas ovuler. On ne peut pas retirer le dispositif et leur dire de revenir à la clinique dans un jour ou deux quand elles seront menstruées, car elles pourraient ne jamais l'être et elles ne l'ont probablement jamais été. Enfin, bon nombre de ces patientes peuvent être hypertendues et il n'est pas rare qu'elles aient également un trouble thyroïdien.

Diapositive 64 Dans un article publié en 2018, on fait état de la méta-analyse d'études portant sur la préservation de la fertilité chez 619 patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade IA et de grade 1. Certaines des patientes prenaient des comprimés de progestérone, d'autres avaient reçu le dispositif Mirena et d'autres encore avaient subi une résection par voie hystéroscopique, puis reçu de la progestérone. Les taux de rémission et de rechute incitent à penser qu'elles s'en sortaient toutes plutôt bien. La résection hystéroscopique suivie de l'administration de progestérone a entraîné le meilleur taux de rémission, probablement parce que l'on avait extirpé le cancer sous contrôle visuel au moyen de l'hystéroscope, au lieu d'attendre qu'il cède au traitement. L'approche physique tend donc à être plus efficace. Les grossesses ont semblé particulièrement fréquentes chez les femmes qui avaient eu un dispositif Mirena, dont certaines avaient également reçu un analogue de la GnRH ou un progestatif.

Diapositive 65 Ce tableau peut aider à comprendre que, chez les porteuses de dispositif Mirena qui avaient reçu un progestatif, le taux de rémission était d'environ 73 pour cent, le taux de rechute, d'environ 11 pour cent et la fréquence des grossesses, de 56 pour cent environ. C'est formidable, car ces patientes s'étaient fait dire qu'elles pourraient subir une hystérectomie. Cette forme de traitement du cancer endométrial est donc la bonne, puisque 56 pour cent de ces femmes ont eu un bébé. En réalité, la préservation de la fertilité est minime chez les femmes atteintes de cancer de l'endomètre. Le taux de rémission est très élevé après la résection hystéroscopique et l'emploi de progestatifs. Le taux de rechute est également très élevé. Par conséquent, on ne peut pas simplement traiter le cancer de l'endomètre, puis dire à la patiente : « au revoir, tombez enceinte, bonne chance ». Ces patientes doivent être suivies dans une clinique de fertilité, pour tenter de devenir enceintes dès qu'elles entrent en rémission. On ne peut pas leur conseiller de concevoir naturellement, surtout si elles prennent seulement des comprimés Megace ou Provera, car le risque de réapparition du cancer est très élevé. Et si ce cancer réapparaît, elles ne pourront pas tomber enceintes. En l'absence de suivi et de biopsies périodiques, le cancer peut réapparaître et se propager. Néanmoins, la fréquence des grossesses est vraiment bonne, peu importe le traitement administré, étant donné que l'on avait initialement conseillé l'hystérectomie à ces femmes.

Diapositive 66 Pour récapituler, premièrement nous avons vu que la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être très gonadotoxiques. Que la cryoconservation d'embryons est la stratégie de préservation de la fertilité la mieux établie. Que la cryoconservation d'ovocytes est maintenant une option efficace très répandue. Que d'autres options comme la maturation in vitro et la congélation de tissu ovarien constituent des domaines de recherche prometteurs. Que la prévention de l'apoptose est essentielle à la fertilité à longue échéance et au cœur de tout projet de recherche que j'espère mener afin d'éviter un jour les effets néfastes du traitement du cancer. Et que les porteuses de tumeurs sensibles aux estrogènes et de mutations de *BRCA* ont des besoins très précis en matière de préservation de la fertilité auxquels les praticiens doivent répondre.

Diapositive 67 Merci beaucoup pour votre attention. Je crois que la préservation de la fertilité est le proverbial trésor au bout de l'arc-en-ciel pour les patientes frappées par le cancer alors qu'elles sont jeunes et souhaitent fonder une famille. Mais les équipes

d'oncologie sont formidables et, espérons-le, elles parviendront à guérir ces femmes du cancer pour qu'elles puissent se tourner vers l'équipe de fertilité et avoir les enfants qu'elles ont toujours souhaités. Merci encore pour votre attention.

Diapositive 68 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour reviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.6 : Préservation de la fertilité

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Merci d'être là. Voici le module 6 de l'ABC des techniques de reproduction assistée. Aujourd'hui, je vais vous parler de préservation de la fertilité. Je m'appelle Alex Lagunov. Je suis le directeur du laboratoire à la clinique de fertilité Hannam de Toronto qui fait partie du réseau CCRM. Je dirige aussi la formation en technologie FIV pour le réseau CCRM. Notre réseau comprend 11 cliniques en Amérique du Nord. Je siège également au conseil d'administration de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie.

Diapositive 4 Je vais commencer par vous donner un aperçu du programme d'aujourd'hui. Nous allons d'abord discuter un peu de cryoconservation et de l'évolution des techniques de cryoconservation au fil du temps. Ensuite, je vais vous parler de la préservation de la fertilité, notamment de ses indications, des interventions offertes jusqu'ici et de la préservation de la fertilité en présence et en l'absence de cancer. Ensuite, nous parlerons de la congélation des ovocytes et des embryons et de la cryoconservation du cortex ovarien. C'est le programme de cette vidéo.

Diapositive 5 Commençons par définir la cryoconservation : la cryoconservation désigne le fait de refroidir des cellules et des tissus vivants, en les faisant passer de la température normale du corps, qui est de 37 degrés Celsius, à moins 196 degrés Celsius, afin de stopper toute activité biologique et de conserver ces cellules et tissus pour plus tard. Cette température de moins 196 est celle de l'azote liquide. Les gamètes et les embryons sont donc conservés en laboratoire, dans des réservoirs cryogéniques comme ceux que vous voyez à droite.

Diapositive 6 En tant que spécialiste en embryologie, j'aimerais vous expliquer ce qu'il faut faire pour congeler des gamètes et des embryons, pour que vous compreniez les difficultés que cela comporte. En effet, trois problèmes peuvent survenir pendant le processus de cryoconservation. La cryoconservation vise à préserver la fertilité grâce à la congélation et à la conservation de spermatozoïdes, d'ovules ou d'embryons et, comme nous le verrons plus loin, de tissu ovarien. Les trois problèmes possibles sont la formation de cristaux de glace, le choc osmotique et la toxicité des milieux dans lesquels les gamètes et les embryons sont conservés. Pour élaborer un protocole opérationnel normalisé, il faut donc examiner les aspects mécaniques, thermiques et chimiques de la technique de cryoconservation appliquée au laboratoire. L'aspect mécanique concerne la manipulation des gamètes et des embryons. L'aspect thermique renvoie à la stabilité de la température pendant le processus de cryoconservation. Enfin, l'aspect chimique désigne l'exposition aux divers cryoprotecteurs utilisés.

Diapositive 7 Comment fait-on tout cela? Eh bien, j'ai essayé de créer un diagramme assez simple pour que tout le monde comprenne le processus de cryoconservation. Il faut suivre quatre étapes pour cryoconserver n'importe quelle cellule vivante, des ovocytes ou des embryons dans ce cas-ci. Pour y arriver, il faut extraire le plus d'eau possible de la cellule,

parce que la formation de cristaux de glace peut rapidement faire dégénérer et mourir l'embryon. Donc, tout au long du processus, on s'efforce d'extraire l'eau de la cellule aussi vite et aussi sûrement que possible. À l'étape deux, on expose la cellule à des cryoprotecteurs infiltrants. En vertu du principe de l'osmose, que vous avez peut-être étudié pendant vos cours de biologie du premier cycle ou à l'école secondaire, les cellules peuvent absorber ou expulser de l'eau suivant le milieu dans lequel elles baignent. Dans ce cas-ci, la solution cryoprotectrice utilisée pénètre dans la cellule. Il peut s'agir de glycérol ou d'un autre des produits mentionnés sur cette diapositive. La cellule infiltrée par le cryoprotecteur se ratatine et expulse l'eau qu'elle contient. Pour maximiser ce processus à l'étape trois, on expose les ovules et les embryons à des cryoprotecteurs non infiltrants, comme le sucrose ou le tréhalose. Plusieurs autres cryoprotecteurs non infiltrants offerts sur le marché peuvent faire sortir encore plus d'eau de l'ovule ou de l'embryon, qui se dessèche presque complètement. Après une exposition d'une certaine durée, on plonge l'ovule ou l'embryon dans l'azote liquide pour en préserver le contenu biologique. La durée de l'exposition est donc un important facteur à considérer. La vitesse de refroidissement est également primordiale, tout comme le choix du bon cryoprotecteur. C'est ce qui explique l'importance du protocole opérationnel normalisé. La concentration de la solution cryoprotectrice est aussi cruciale. La taille de la cellule et la quantité de cytoplasme qu'elle contient varient avec le type de cellule et ne sont pas les mêmes dans les ovules et les embryons. La surface de contact et la perméabilité de ces cellules sont d'autres facteurs qu'il faut à tout prix considérer. Donc pour résumer, vous devez comprendre que le processus résumé ici est très compliqué, mais il a été normalisé et il est maintenant offert dans la plupart des laboratoires de FIV. Pour congeler, puis décongeler les gamètes et les embryons avec succès, il faut franchir un grand nombre d'étapes.

Diapositive 8 Le processus de cryoconservation ne se limite pas à la seule congélation de cellules, et la décongélation en est une autre étape cruciale. Il faut respecter le protocole de décongélation pour assurer le succès de la reproduction assistée. L'embryologue travaillant au laboratoire doit notamment éviter la formation de cristaux de glace pendant la décongélation, en réchauffant la cellule à la bonne vitesse et à la bonne température. Il doit également éviter une détérioration liée au choc osmotique. Ce problème peut survenir si la décongélation est trop rapide et que la pression osmotique change vraiment vite, et il peut mener à la mort de la cellule ou la rendre inutilisable. Il est donc très important de diluer les cryoprotecteurs infiltrants étape par étape pendant la décongélation de gamètes ou d'embryons. Si on respecte bien le protocole, on peut obtenir un embryon ou un ovule de grande qualité, comme celui que l'on voit à droite.

Diapositive 9 Passons maintenant à l'évolution des techniques. J'ai dit tout à l'heure que j'allais en parler, mais je n'irai pas trop dans les détails. Premièrement, la congélation lente est une chose du passé. Les laboratoires y ont déjà recouru, et c'est comme ça que la cryoconservation de gamètes et d'embryons a débuté. Cette technique reposait sur l'emploi de solutions cryoprotectrices peu concentrées. Elle exigeait l'achat d'un congélateur programmable. Les cellules étaient refroidies très lentement sur plusieurs heures. Il fallait les déshydrater lentement pour réduire la formation de cristaux de glace au minimum. Puis, une autre technique appelée vitrification est apparue il y a une vingtaine d'années. Cette technique qui n'est plus nouvelle consiste à exposer la cellule à une solution cryoprotectrice très concentrée pendant une courte période. Elle s'effectue sans équipement mécanique. Le

refroidissement est très rapide : on expose la cellule au cryoprotecteur, puis on la plonge dans l'azote liquide, au lieu de la faire passer lentement de 37 degrés à moins 196 degrés dans un congélateur spécial, comme cela se fait pendant la congélation lente.

Diapositive 10 Toutes les données favorisent la vitrification. Dans un article primordial à ce sujet, Michelle Lane et David Gardner écrivaient que les laboratoires devraient privilégier cette technique. Quatre-vingt-quinze pour cent des embryons survivent à la vitrification, contre environ 80 pour cent dans le cas de la congélation lente. Comme on peut le voir sur le diagramme, les pourcentages de survie, les taux de fécondation, la formation de blastocystes et le nombre de cellules par blastocyste sont tous meilleurs après la vitrification que la congélation lente, et les écarts entre les deux techniques sont tous significatifs du point de vue statistique. La vitrification des ovocytes et des embryons devrait donc être la technique privilégiée, comme c'est le cas depuis 20 ans dans beaucoup de cliniques.

Diapositive 11 Laissons de côté les laboratoires un instant pour parler de préservation de la fertilité. La préservation de la fertilité est un enjeu fondamental pour les femmes en âge de procréer ou les filles prépubères dont la fertilité peut être menacée, car le vieillissement, divers troubles comme des syndromes génétiques et l'emploi de divers médicaments gonadotoxiques peuvent anéantir le potentiel reproducteur de ces personnes.

Diapositive 12 La préservation de la fertilité peut être indiquée pour de nombreux motifs. Par exemple, les femmes qui tardent à avoir des enfants pour des raisons d'ordre social peuvent faire congeler leurs ovules. Des personnes frappées par le cancer pourraient faire congeler des embryons, des ovules ou divers tissus. D'autres maladies comme des troubles immunitaires peuvent également justifier la préservation de la fertilité. La D^{re} Glass pourra vous en dire plus sur les raisons médicales de préserver la fertilité. Parmi les facteurs qui peuvent influencer sur ce choix figurent évidemment l'âge de la mère, un diagnostic de cancer ou le type de traitement reçu. Des motifs personnels comme la situation financière, l'état matrimonial et l'absence ou la présence d'un partenaire peuvent inciter à mettre des ovocytes ou des embryons en banque.

Diapositive 13 Ce qui nous amène aux options possibles pour préserver la fertilité, c'est-à-dire la congélation d'embryons, d'ovocytes ou de tissu ovarien. Commençons par un survol de ces trois options avant d'examiner chacune d'elles plus en détail. Pour cryoconserver un embryon, il faut évidemment des ovules et un donneur de sperme. La patiente doit subir une stimulation ovarienne contrôlée, autrement dit, recevoir des hormones qui stimulent la production d'un certain nombre d'ovocytes. Il faut ensuite féconder ces ovocytes pour obtenir des embryons. L'accès à une clinique de FIV située pas trop loin est donc essentiel, pour que la patiente puisse s'y rendre en voiture ou autrement. Cette technique n'est pas expérimentale : le taux de survie des embryons qui peuvent être transférés après leur décongélation est d'au moins 95 pour cent environ. Le coût est un autre facteur important : en effet, la stimulation ovarienne contrôlée et le cycle complet de FIV coûtent cher. Dans le cas des ovocytes, on n'a pas besoin de donneur de sperme. Par contre, il faut stimuler la production d'ovocytes en injectant les hormones nécessaires à la patiente et pour cela, il faut avoir accès à une clinique de fertilité. Le taux de survie des ovocytes congelés est d'un peu plus de 80 pour cent, pas aussi élevé que dans le cas des embryons, mais assez bon quand même. Cette approche n'est pas expérimentale, elle fait partie des pratiques

cliniques usuelles. Elle coûte généralement moins cher qu'un cycle complet de FIV, parce qu'il n'y a pas de fécondation ni de culture de l'embryon. Enfin, pour cryoconserver du tissu ovarien, on n'a pas besoin de donneur de sperme, ni de stimulation ovarienne contrôlée. Il faut cependant avoir accès à un hôpital car la récolte de tissu ovarien se fait chirurgicalement. Cette technique est encore expérimentale. La possibilité d'implanter le tissu est variable et on l'étudie encore. La transplantation de tissu ovarien a donné lieu à seulement 87 naissances vivantes jusqu'ici. Et le coût est un autre facteur à considérer étant donné que c'est une démarche expérimentale. Comme il n'est pas encore bien fixé, ce coût varie d'un hôpital à l'autre.

Diapositive 14 Examinons de plus près la cryoconservation d'embryons après la stimulation ovarienne contrôlée, la récolte d'ovules au laboratoire, l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde ou la FIV. Les embryons sont ensuite incubés au laboratoire pendant six ou sept jours, puis ceux qui sont viables après cette période sont congelés. Ils peuvent être conservés indéfiniment dans un réservoir cryogénique, jusqu'à ce que les patients décident de passer à l'étape suivante de leur projet de grossesse.

Diapositive 15 Passons à la cryoconservation d'ovocytes, qui comporte moins d'étapes que celle des embryons. Après la stimulation ovarienne contrôlée et la récolte d'ovules par voie chirurgicale, les ovocytes sont expédiés au laboratoire de FIV où ils seront vitrifiés ou congelés, puis conservés indéfiniment dans un réservoir cryogénique, jusqu'à ce que les patients soient prêts à passer à l'étape suivante de leur projet.

Diapositive 16 Voici quelques données sur la cryoconservation d'ovocytes. Après la première grossesse assistée au cours des années 80, la vitrification est devenue la principale technique de conservation, notamment parce qu'elle est plus efficace que la congélation lente sur le plan de la survie et de la formation du blastocyste. Les auteurs d'un excellent article publié dans la revue JAMA ont examiné le taux de naissances vivantes par transfert d'embryon chez plus de quatre mille patientes. Ils ont comparé des ovocytes frais à des ovocytes congelés provenant tous de donneuses. Leur étude portait sur des donneuses d'ovocytes parce qu'il s'agit généralement de femmes jeunes qui produisent des ovocytes de très grande qualité. Les ovocytes donnés étaient donc le matériel idéal pour ce genre d'étude. Les taux de succès observés, de 56 pour cent pour les ovocytes frais et de 47 pour cent pour les ovocytes congelés, favorisaient les ovocytes frais. Néanmoins, les taux de grossesse obtenus sont très bons dans les deux cas. C'est pourquoi cette technique n'est plus expérimentale, et elle est offerte en clinique aux patientes qui souhaitent préserver leur fertilité de cette façon.

Diapositive 17 Passons maintenant à la cryoconservation de tissu ovarien, ou CTO. On peut cryoconserver deux types de tissu ovarien, soit l'ovaire entier ou le cortex ovarien. Dans le cas de l'ovaire entier, la technique de conservation est très compliquée car il faut prélever l'ovaire entier par voie laparoscopique. L'inconvénient de cette technique chirurgicale, c'est qu'elle prend beaucoup de temps. De plus, la congélation d'ovaire entier au laboratoire est plus difficile et n'a encore donné lieu à aucune naissance vivante documentée. En revanche, la cryoconservation du cortex ovarien est une tout autre affaire. Le cortex ovarien est la partie disséquée de l'ovaire qui contient les follicules primordiaux. Après son prélèvement effectué par laparoscopie très peu invasive, le tissu ovarien est mis sur glace et expédié au

laboratoire de FIV où il est coupé en petits morceaux comme on le verra un peu plus loin. Puis, il est cryoconservé par congélation lente ou vitrification. On ne s'entend pas encore sur la meilleure façon de conserver le tissu ovarien : la vitrification est la technique privilégiée pour conserver des ovocytes et des embryons, mais le protocole de CTO au laboratoire est encore à l'étude.

Diapositive 18 Après ce survol de la cryoconservation de tissu ovarien, nous allons parler des indications et des protocoles de CTO, ainsi que des données qui appuient cette technique chez certaines patientes.

Diapositive 19 La CTO peut être indiquée dans plusieurs situations différentes, et les deux principales raisons d'y recourir sont l'existence d'un risque élevé d'insuffisance ovarienne et la dysgénésie gonadique, ou insuffisance ovarienne totale. Dans les deux cas, la préservation des ovaires s'impose, et elle est également urgente chez les femmes sur le point de recevoir un traitement gonadotoxique. La CTO sera donc recommandée aux femmes qui ne peuvent pas subir de stimulation ovarienne contrôlée par injection d'hormones. Elle peut donc être offerte aux filles prépubères, aux femmes atteintes de tumeurs hormonosensibles et, évidemment, à celles qui manquent de temps pour subir la stimulation ovarienne contrôlée.

Diapositive 20 Comme la grande quantité de données montrées ici permet de le constater, les indications médicales de la CTO sont très variées. Mais en général, les principales indications, celles qui occupent la meilleure partie de ce diagramme, environ 35 pour cent, sont les hémopathies malignes, certains lymphomes et d'autres formes de dysplasie. C'est donc la plus grosse pointe de tarte. Mais il existe plusieurs autres raisons de recommander la cryoconservation du tissu ovarien, comme les cancers gynécologiques et des maladies autres que le cancer.

Diapositive 21 Comme je l'ai dit à propos de la congélation lente et de la vitrification, on ne peut pas encore affirmer laquelle de ces deux techniques de laboratoire est la meilleure en vue de la cryoconservation de tissu ovarien. Les deux se comparent sur les plans de l'intégrité des tissus décongelés et de la survie des follicules primordiaux. Il faudra donc continuer d'étudier ces techniques pour établir laquelle des deux est la meilleure en vue de la CTO.

Diapositive 22 Comme vous allez le voir sur les diapositives suivantes, le tissu ovarien doit subir plusieurs manipulations après son arrivée au laboratoire de FIV. Le personnel du laboratoire doit d'abord vérifier qu'il a en réserve les huit articles énumérés ici, comme du liquide tubaire humain pour la culture des embryons, divers plats de Pétri, des ciseaux, des seringues et des pinces pour disséquer le tissu. Je vais vous montrer quelques illustrations pour vous aider à comprendre.

Diapositive 23 Une fois arrivé au laboratoire, le tissu ovarien doit être coupé en très petits morceaux, comme on peut le voir en bas à gauche. Ces morceaux sont ensuite déposés dans des contenants appelés flacons de cryoconservation. Puis, ils peuvent être plongés directement dans l'azote liquide après avoir été exposés aux cryoprotecteurs dont nous avons parlé précédemment. Mais selon qu'ils sont congelés lentement ou vitrifiés, ils seront

exposés à des cryoprotecteurs différents et refroidis plus ou moins vite. Ce sont les deux techniques possibles.

Diapositive 24 Voici les données qui appuient la cryoconservation de tissu ovarien. La première naissance vivante après la CTO a été confirmée en 2004, dans un article publié dans la revue *The Lancet*. Dix ans plus tard, des spécialistes ont déclaré que la CTO était une technique expérimentale dans un article publié par la société américaine de médecine reproductive. Ils précisait également qu'il faut obtenir le consentement de la patiente pour s'assurer qu'elle comprend la nature expérimentale de la CTO et les résultats auxquels elle peut s'attendre. Ils mentionnaient cependant que c'est une option possible pour les patientes atteintes de divers cancers et d'autres maladies qui pourraient les inciter à vouloir conserver leur tissu ovarien.

Diapositive 25 Dans sa déclaration, le comité d'experts avait plusieurs questions qui devraient selon eux susciter un examen plus poussé, par exemple : quelle est la technique idéale de cryoconservation? Pendant combien de temps peut-on conserver le tissu ovarien? Un an? Cinq ans? Dix ans? La cryoconservation à long terme nuit-elle à la viabilité du tissu ovarien? Ce n'est pas le cas avec les ovocytes et les embryons, qui peuvent être conservés indéfiniment sans problème, pour autant que l'on sache. Mais en va-t-il de même pour le tissu ovarien? On ne le sait pas encore. Où devrait-on idéalement greffer le tissu ovarien ainsi conservé? La docteure Glass pourra en parler davantage dans sa présentation. Quel serait le taux de survie du tissu ovarien cryoconservé? Quelles sont les chances de rétablissement de la fonction hormonale? Peut-on traiter un syndrome des ovaires polykystiques, puis stimuler la production de follicules et d'ovocytes par le tissu ovarien traité? Et finalement, quelles sont les chances de grossesse et de naissance vivante après un tel processus? Bref, beaucoup des questions auxquelles on n'a pas encore répondu.

Diapositive 26 En 2014, on a annoncé une autre naissance vivante à partir de tissu ovarien cryoconservé. Cette nouvelle a été publiée dans un excellent article qui décrit la technique appliquée plus en détail. Comme on peut le voir, on a coupé le cortex ovarien en petits morceaux que l'on a déposés sur des cassettes, puis dans des flacons de cryoconservation en vue de les conserver dans l'azote liquide.

Diapositive 27 Cette autre diapositive porte sur une comparaison entre la congélation lente et la vitrification, faite au cours d'une vaste méta-analyse portant sur 229 études et dont les résultats ont été publiés. Après l'application de filtres de recherche, on n'a retenu que six études. Finalement, on n'a pas trouvé d'écart statistique significatif entre la congélation lente et la vitrification pour ce qui est de l'effet sur les follicules primordiaux. Cette question demeure en suspens.

Diapositive 28 Où en est-on maintenant? Voici une liste des articles publiés en date de 2015. Comme on peut le voir ici, les naissances vivantes sont très peu nombreuses, six, quatre, deux, six. Il faut dire que très peu de patientes reviennent se faire greffer leur tissu ovarien et subir la stimulation afin de recouvrer leur fonction ovarienne. Néanmoins, le taux rapporté de rétablissement de l'activité ovarienne était de 93 pour cent en 2015. C'est pas mal bon. Et le taux de grossesse, de 23 pour cent. En 2015, cette technique avait donné lieu à 37 naissances vivantes dans le monde.

Diapositive 29 En 2018, le nombre de naissances vivantes s'établissait à 87; ce sont les plus récentes données, et on peut voir la distribution des divers moyens employés pour concevoir un enfant. La conception spontanée semble être le moyen qui a entraîné le plus de naissances vivantes. Et c'est très bien ainsi. On peut voir à droite le nombre de greffes de tissu ovarien réalisées, le nombre de grossesses obtenues et les 87 naissances qui ont suivi; ce qui est super.

Diapositive 30 En conclusion et pour résumer, la vitrification est un moyen efficace pour conserver des gamètes et des embryons, avec un taux de survie de plus de 90 pour cent peu importe le type de cellule congelée. La cryoconservation de tissu ovarien est encore expérimentale et doit être envisagée avec prudence. Il faut donner toute l'information nécessaire à la patiente avant d'obtenir son consentement. Les laboratoires ne s'entendent pas encore pour dire laquelle des techniques de CTO, vitrification ou congélation lente, est la meilleure. Les naissances vivantes sont peu nombreuses et les données sur la fonction endocrinienne du tissu transplanté sont rares. On poursuit donc les études dans l'espoir d'en tirer assez de données pour aider les patientes à faire le bon choix, pour que les taux de grossesse augmentent chez les femmes qui n'ont pas d'autre option que la CTO pour préserver leur fertilité. Merci de votre attention. J'espère que vous avez tous appris quelque chose aujourd'hui.

Diapositive 31 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.7 : Dépistage génétique préimplantatoire – Types et aspects techniques

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour et bienvenue. Voici le chapitre sur le dépistage génétique du module 6. Laissez-moi d'abord me présenter. Je m'appelle Alex Lagunov. Je suis directeur de laboratoire pour le réseau CCRM à Toronto. Ce réseau a été créé il y a plus de 7 ans, en 2014. Je dirige depuis peu la formation en technologie FIV pour le réseau CCRM. Notre réseau comprend 11 cliniques en Amérique du Nord. Je suis également membre de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie depuis 7 ou 8 ans, et je siège maintenant au conseil d'administration de cette société. Voilà, vous en savez un peu plus sur moi et nous pouvons commencer.

Diapositive 4 Nous allons commencer par les notions de base, que vous devriez avoir apprises à l'école des sciences infirmières ou dans l'établissement où vous avez étudié. Comme vous le savez, les cellules somatiques humaines contiennent 46 chromosomes individuels, répartis en 22 paires, plus les chromosomes sexuels X et Y, comme on peut le voir à droite sur la diapositive. C'est donc la base et le point de départ essentiel de notre thème d'aujourd'hui.

Diapositive 5 Voici la définition du diagnostic préimplantatoire, ou DPI, selon le glossaire international sur l'infertilité et les soins de fertilité publié dans le périodique *Human Reproduction*. Il s'agit d'un test visant à analyser l'ADN des ovocytes (globules polaires) ou des embryons à l'étape de la segmentation ou du blastocyste, en vue d'établir le groupage HLA ou de dépister des anomalies génétiques. J'ai souligné les points clés que nous allons examiner aujourd'hui, c'est-à-dire l'embryon au stade du blastocyste et le dépistage des anomalies génétiques, parce que c'est l'objectif du DPI à ce stade-ci. Le DPI est un outil clinique qui évolue depuis 1989 à la suite des travaux novateurs de chercheurs américains. En vérité, cet outil a ouvert la voie à des techniques renversantes dans notre champ d'activité qui nous permettent de faire l'analyse génétique d'embryons.

Diapositive 6 Voici donc l'objet de la présentation d'aujourd'hui. Essentiellement, nous allons survoler quatre déclinaisons clés du DPI, qui sont le DPI-A, le DPI-M, le DPI-RS et le DPIn. Je vais me limiter à ces quatre tests, qui sont les plus importants pour le moment. À mesure que notre boîte à outils s'enrichit, les applications et les abréviations se multiplient pour nous permettre d'offrir des soins novateurs et optimisés à nos patients. Et nos patients sont le principal facteur qui motive la création de ces nouvelles technologies. Nous allons donc examiner ces quatre types de DPI, en les comparant les uns aux autres. J'ai exposé ici quelques distinctions que vous devez connaître; nous allons examiner brièvement chacun des types de DPI sur les prochaines diapositives et décortiquer leurs caractéristiques individuelles. L'abréviation DPI-A signifie *diagnostic préimplantatoire des aneuploïdies*. La lettre A désigne l'aneuploïdie. Le DPI-A est également appelé *dépistage chromosomique exhaustif* (CCS en anglais) ou encore *dépistage génétique préimplantatoire*. Ce test permet d'examiner tous les chromosomes que nous avons vus sur la diapositive précédente afin d'établir la présence d'ajouts ou de pertes, dans des cellules d'embryon. Il exige donc la réalisation d'une biopsie de l'embryon. Nous allons en reparler plus loin. Il est offert à toutes les candidates à la FIV qui le désirent, sur ordre du médecin et après consultation du

couple, et n'exige pas de préparation particulière. Il vise à réduire la fréquence des fausses couches après le transfert de l'embryon. L'abréviation DPI-M désigne le *diagnostic préimplantatoire des maladies monogéniques*. La lettre M signifie monogénique. Également appelé *diagnostic ou dépistage génétique préimplantatoire*, le DPI-M permet de dépister des troubles héréditaires ou causés par un gène précis. Des troubles que les parents peuvent transmettre à leur descendance. Là encore, il faut faire une biopsie de l'embryon. Ce test est offert aux couples qui risquent de transmettre certaines maladies génétiques à leurs enfants, et contrairement au DPI-A, il exige la préparation du matériel génétique, mais pas celle des patients. En fait, le laboratoire doit obtenir des échantillons d'ADN maternel et paternel par frottis pour les comparer à l'ADN de l'embryon. Ce test vise à réduire le transfert d'embryons porteurs de maladie génétique. Ensuite, l'abréviation DPI-RS signifie *diagnostic préimplantatoire de remaniements structurels*; autrefois appelé DGP, puis rebaptisé DPI-RS. Ce test permet de cerner les remaniements chromosomiques hérités des parents; nous allons en reparler plus loin. Là encore, la biopsie de l'embryon est nécessaire. Ce test est offert à tous les parents porteurs de translocations, d'inversions ou de délétions génétiques. Nous allons voir tout ça en détail plus loin. Dans de rares cas, la préparation du patient et du matériel génétique est nécessaire. C'est donc un test semblable au DPI-A, qui ne retarde pas la réalisation du cycle de FIV. Mais ce test peut se rapprocher davantage du DPI-M, où les parents doivent fournir un échantillon d'ADN avant d'entreprendre le cycle de FIV pour permettre la préparation appropriée au laboratoire de génétique. Les résultats de ce test permettent de réduire le risque de fausse couche et, bien sûr, de troubles du développement que certains des remaniements peuvent causer. Enfin, dernier point mais non le moindre, le DPIn est une épreuve plus récente qui fait son entrée sur le marché du DPI. Il s'agit du *diagnostic préimplantatoire non invasif*. Certaines sociétés commencent à peine à l'inclure à leur arsenal technologique, et toutes ne sont pas encore à l'aise de l'offrir. Ce test qui permet d'analyser tous les chromosomes est très semblable au DPI-A, à ceci près qu'il n'exige pas de biopsie de l'embryon. J'expliquerai plus loin comment cela se fait. Le DPIn est offert à tous les candidats à la FIV et n'exige aucune préparation. Il vise à réduire la fréquence de fausse couche. Voilà, ce sont les quatre types de tests génétiques que nous allons examiner aujourd'hui.

Diapositive 7 Les prochaines diapositives traitent plus en détail du DPI-A.

Diapositive 8 Comme vous le savez peut-être déjà, il existe un lien étroit entre l'aneuploïdie et l'âge de la mère. J'aimerais attirer votre attention sur ce diagramme créé par le groupe Mandy Katz-Jaffe du réseau CCRM. Les colonnes bleues représentent le pourcentage de blastocystes euploïdes et les colonnes vertes, celui des blastocystes aneuploïdes. Le point de bascule est à 38 ans. Comme on peut le voir ici, l'aneuploïdie augmente avec l'âge, tandis que le nombre d'embryons euploïdes - dont le nombre de chromosomes est normal et qui pourraient être transférés - commence déjà à baisser à partir de 30 ans. Ainsi, chez une femme de 36 ans qui subit le DPI-A, 55 pour cent des embryons pourraient être implantés, tandis que la probabilité que l'embryon soit euploïde est beaucoup plus faible chez une femme de 43 ans.

Diapositive 9 Ce qui nous amène aux avantages concrets du DPI-A. Pour revenir au diagramme précédent, je vous rappelle que l'aneuploïdie est une cause d'infertilité et un important facteur du déclin de la fertilité lié à l'âge de la mère. De plus, on sait que les anomalies chromosomiques sont la cause de 50 à 70 pour cent des fausses couches; c'est un fait établi. Or, en entraînant une réduction du nombre de fausses couches, le DPI-A permet de raccourcir la durée du traitement, c'est-à-dire la période nécessaire pour que la patiente

tombe enceinte et mène sa grossesse à terme. Ce test peut également contribuer à réduire les coûts, puisque seuls les embryons dont le matériel génétique est normal seront transférés. Et bien sûr, la diminution du nombre de fausses couches est avantageuse sur le plan émotionnel. Donc, comme on peut le voir au dernier point, le DPI-A permet de réduire le temps nécessaire pour concevoir un bébé en bonne santé.

Diapositive 10 Cette diapositive est tirée du registre TPA canadien appelé *Cartr Plus*, accessible à tous les membres de la Société canadienne de fertilité et d'androgénologie. Elle montre que le transfert d'embryons euploïdes se traduit par un taux de grossesse plus élevé, peu importe l'âge de la mère. La ligne d'en haut qui débute par 53,4 pour cent indique le taux de grossesse clinique par tranche d'âge. On peut voir que cette ligne est bien au-dessus de l'autre, qui illustre le taux de grossesse en l'absence de DPI-A. Les données recueillies au Canada appuient donc cet avantage bien réel.

Diapositive 11 Alors il faut savoir que les trois premiers types de DPI, A, M et RS, reposent tous sur une technique complexe appelée biopsie de l'embryon. Comme on l'a vu précédemment, ces trois types de tests exigent une telle biopsie. Il s'agit d'une technique offerte dans les laboratoires qui ont les moyens technologiques nécessaires pour que l'embryologue puisse tenir un blastocyste en place avec les pinces d'un micromanipulateur et aspirer à l'aide d'une pipette spéciale plusieurs cellules du blastoderme ou du trophoctoderme, qu'il détache ensuite du blastocyste avec un rayon laser très fin. L'embryon est ensuite cryoconservé et les cellules prélevées sont expédiées au laboratoire de génétique pour y être analysées. C'est donc une technique très pointue, probablement celle qui demande le plus de doigté de la part de l'embryologue, et que seuls les embryologues les plus habiles peuvent réaliser avec succès. Plusieurs techniques de biopsie ont été mises à l'épreuve au fil des ans et ce n'est donc pas une nouvelle technique. Elle existe depuis plus de 20 ans; au début, elle consistait à obtenir un globule polaire provenant d'un ovocyte fécondé pour en analyser le matériel génétique, dans l'espoir que ce matériel soit représentatif de la composition génétique de l'embryon. L'inconvénient, c'est que cette technique ne permet d'analyser que le matériel génétique provenant de la mère et non celui du spermatozoïde. Par la suite, les cliniciens ont réussi à faire la biopsie d'embryons au stade de la segmentation. Sur cette image, on extirpe un blastomère, soit une des 8 ou 10 cellules composant l'embryon à ce stade, pour dépister l'aneuploïdie. Si on fait la biopsie sur un embryon à 8 cellules, c'est donc un huitième de l'embryon qui part au laboratoire; sur le plan de l'innocuité et de la représentativité de l'embryon entier, ce n'est pas fameux. En revanche, l'embryon au stade du blastocyste contient au moins 150 cellules. Le prélèvement de 3 à 5 cellules à ce stade ne représente donc qu'une très faible fraction du trophoctoderme. On aspire donc ces cellules et on les détache avec le rayon laser pour les expédier au laboratoire de génétique, tandis que l'embryon est cryoconservé. Voilà, c'est en gros comme ça que ça se passe.

Diapositive 12 Toutes les techniques comportent des avantages et des inconvénients. Je dois donc vous parler des limites techniques de la biopsie, du point de vue de l'embryologue que je suis. Premièrement, le laboratoire doit avoir l'expérience nécessaire et les moyens de cryoconserver n'importe quel blastocyste. Autrement dit, d'offrir un taux de viabilité satisfaisant après la cryoconservation et la décongélation de n'importe quel blastocyste pour effectuer le transfert avec succès. Le laboratoire doit donc être équipé pour congeler des embryons, et pour cela, toute l'équipe, le service d'endocrinologie et de traitement de l'infertilité, les cliniciens, les infirmières et les patients doivent participer. Ensuite, les systèmes d'assurance qualité et de contrôle qualité de la technique de cryoconservation

doivent être en place. Comme je l'ai dit plus tôt, la fréquence d'aneuploïdie augmente avec l'âge. Après le cycle de cryoconservation et le DPI, le nombre d'embryons euploïdes susceptibles d'être transférés pourrait être très faible, voire nul, chez certaines patientes. Ce n'est pas une véritable limite à proprement parler, mais une possibilité dont il faut être conscient si on envisage la biopsie. Le personnel infirmier et le personnel du service d'endocrinologie et de traitement de l'infertilité doivent à tout prix informer la patiente du risque qu'aucun des embryons analysés ne soit euploïde et que des anomalies génétiques interdisent le transfert d'embryon. Par ailleurs, il se peut aussi que le résultat du dépistage ne soit pas concluant. Il importe de connaître la fréquence de résultat non concluant et ce qu'un tel résultat signifie. Le petit schéma illustré ici devrait vous aider à mieux comprendre de quoi il s'agit. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'obtention d'un résultat non concluant. Après l'envoi des cellules au laboratoire de génétique et leur analyse, les résultats sont transmis à l'expéditeur : certaines cellules peuvent être aneuploïdes – si elles ne possèdent pas un nombre normal de chromosomes - d'autres seront euploïdes, car elles contiendront le bon nombre de chromosomes et enfin, il se peut que pour d'autres cellules, le résultat soit non concluant. Cela se produit dans 1,2 à 5,7 pour cent des cas en moyenne. Et bien des gens, incluant des embryologues, des médecins et des patients, se demandent pourquoi il en est ainsi. Comment expliquer ce résultat nul? Comment est-ce possible? Eh bien, divers facteurs qui échappent complètement à notre volonté peuvent être mis en cause, comme le nombre de cellules prélevées, la qualité de l'embryon et celle de son ADN. À commencer par les conditions de transport des cellules. Après la biopsie, il faut expédier les cellules au laboratoire de génétique pour les faire analyser. Souvent, ces laboratoires sont situés très loin. Une fois emballées dans une boîte, les cellules sont expédiées, parfois aux États-Unis ou ailleurs au Canada, et il faut qu'elles restent réfrigérées, idéalement sur de la glace sèche. N'importe quel problème qui ferait augmenter la température pendant leur transport peut endommager l'ADN de ces cellules très rapidement, car l'ADN n'est stable que s'il est congelé et il se dégrade très vite une fois dégelé. Le transport des cellules est donc une variable qui peut influencer sur l'obtention d'un résultat non concluant. De toute évidence, la lyse des cellules est une conséquence directe des problèmes de transport. Les cellules peuvent se dégrader pendant leur transport, mais également quand l'embryologue les transfère dans un tube en vue de leur analyse. Il s'agit d'une autre étape délicate, et le laboratoire de génétique qui reçoit les cellules doit appliquer les mesures et les protocoles nécessaires pour garantir l'obtention d'un résultat probant. En cas de problème touchant l'ADN qui échappe à la volonté du laboratoire, le résultat risque d'être non concluant. Il faut donc être bien conscient de ces trois facteurs : la capacité de cryoconserver et de décongeler les embryons avec succès, la probabilité que le nombre d'embryons utiles diminue - par exemple, si on congèle 10 embryons, il est probable qu'ils ne seront pas tous transférables après le DPI-A – et, enfin, la fréquence de résultats non concluants, qui peut compliquer encore plus les décisions à venir. Bon, en cas de résultat non concluant, les patients ont quelques options, souvent après qu'on leur ait recommandé de transférer en priorité les embryons euploïdes, s'il y en a. Et s'il n'y en a pas, les patients peuvent faire décongeler les embryons dont la qualité génétique est inconnue, dans l'espoir de faire une deuxième biopsie et d'obtenir un résultat probant, ou pour les faire transférer malgré tout, comme on le ferait avec un embryon qui n'aurait pas été testé.

Diapositive 13 Détail intéressant, la fréquence du DPI-A, ou plutôt l'intention de recourir au DPI-A, comme on peut le voir ici, augmente régulièrement depuis 7 ans. Sur cette diapositive également tirée du registre canadien Cartr Plus, on peut voir qu'en 2013, on prévoyait de recourir au DPI-A dans environ un pour cent des cycles de FIV réalisés au Canada. Ensuite, en 2020, on avait l'intention de réaliser le DPI-A dans plus du quart des

cycles de FIV. La tendance est donc à la hausse. La fréquence moyenne du DPI-A se chiffre à 12 pour cent sur ces 7 années, mais je suis sûr qu'elle continuera d'augmenter en 2021, parce que le DPI-A est une technique très utile.

Diapositive 14 Je veux revenir rapidement sur le processus, pour que vous compreniez le schéma ci-dessous. Comme je le disais, on réalise encore la biopsie trois jours après la fécondation dans certaines cliniques, mais plusieurs articles soulignent que le prélèvement d'une seule cellule dans un embryon qui n'en contient que 8 peut être beaucoup plus risqué que celui de 3 à 7 cellules dans un embryon de 150 à 200 cellules. Par ailleurs, l'embryon peut en fait s'autoréparer entre les troisième et cinquième jours ou plus tard en devenant un blastocyste. L'embryon de trois jours peut être aneuploïde, mais il a la capacité de s'autoréparer pour devenir euploïde en atteignant ce dernier stade. En effet, la division cellulaire est particulièrement rapide à partir du troisième jour et surtout entre le cinquième et le septième jour. Entre le premier et le troisième jour suivant sa fécondation, le zygote se divise trois ou quatre fois, pour donner lieu à un embryon de huit cellules. Après 3 ou 5 jours et pendant les 3 ou 4 jours suivants, le nombre de cellules dans l'embryon passe de 8 à environ 150 à 200. Le développement est donc très rapide à cette étape et beaucoup de changements surviennent : les cellules se différencient en trophoblaste, qui deviendra le placenta, et en masse cellulaire interne, qui deviendra le bébé. Par conséquent, les cellules de blastocyste sont beaucoup plus représentatives du devenir de l'embryon après son transfert que les cellules prélevées sur un embryon de trois jours. Bon, après la biopsie, les cellules sont déposées dans un tube au laboratoire d'embryologie, puis emballées et expédiées au laboratoire de génétique, qui effectue le DPI-A suivant la technique de son choix. Les techniques évoluent rapidement. Ensuite, le personnel du laboratoire rédige le rapport d'analyse génétique et le transmet à la clinique, puis le personnel de la clinique et le personnel infirmier discutent des résultats avec la patiente. Ils choisissent ensuite l'embryon qui sera transféré. Puis, ils se préparent au protocole de transfert d'embryon congelé, avant de passer aux étapes suivantes. Comme je l'ai déjà dit, les analyses génétiques ne sont offertes que si le laboratoire peut congeler tous les embryons pour éviter le transfert d'embryon frais. Pendant tout ce temps, les embryons restent congelés à la clinique, et les cellules prélevées sur chaque embryon – de trois à sept cellules par embryon – sont déposées dans de minuscules tubes avant d'être expédiées au laboratoire de génétique.

Diapositive 15 Bon. Le mosaïcisme est un autre piège du DPI-A et c'est un problème plutôt récent, dont on parle depuis quelques années seulement. Il ne faut pas trop s'en inquiéter, mais il faut savoir ce que c'est. Selon la définition fournie ici, le mosaïcisme désigne la présence de cellules de génotypes différents dans un même embryon. L'image à droite illustre bien cette notion. On y voit le trophoblaste, qui deviendra le placenta, et la masse cellulaire interne, qui deviendra le bébé. Les cellules bleues sont euploïdes et les jaunes sont aneuploïdes. Disons qu'on prélève une, deux, trois, quatre, cinq, six cellules. Certaines d'entre elles pourraient être euploïdes et les autres, aneuploïdes. Par conséquent, le résultat du DPI-A ne sera pas net comme dans le cas d'une analyse sanguine et nous le verrons tout à l'heure. Le résultat ne sera pas tout blanc ou tout noir. Et cette situation peut découler de divers processus dans l'embryon, comme la non-séparation des chromatides sœurs à l'étape de la mitose où elles devraient normalement se séparer – rappelez-vous vos cours de biologie 101 – et qui empêcherait les chromosomes de se séparer et de migrer normalement vers les pôles; le chromosome traînard à l'anaphase, également lié à ce processus, et enfin, la fragmentation chromosomique. Ces trois causes possibles peuvent entraîner un mosaïcisme plus marqué. Les évaluations du mosaïcisme embryonnaire publiées dans les articles ne concordent pas entre elles. Leur grande variabilité et leur

imprécision peuvent compliquer la tâche des cliniciens qui veulent aborder le sujet avec leurs patients. Même si on sait maintenant qu'une fréquence de mosaïcisme allant de 2 à 30 pour cent n'a rien d'exceptionnel, ces données varient avec les interventions cliniques, les protocoles appliqués par les laboratoires et entre patients. Cette fréquence varie donc entre laboratoires, entre patients et, bien sûr, entre cliniques. Par conséquent, on ne peut pas se prononcer sur l'étendue réelle du mosaïcisme chez l'embryon. Il faudrait considérer l'embryon entier pour se prononcer là-dessus avec certitude, comme on peut le voir ici. Si on fait la biopsie à cet endroit, toutes les cellules seront euploïdes et on conclura qu'il n'y a pas de mosaïcisme. Voilà en gros la nature du problème, il faut en être conscient et il faut savoir comment composer avec quand on reçoit les résultats de l'analyse.

Diapositive 16 Voici à quoi ressemble le résultat de l'analyse génétique. C'est une représentation des chromosomes que le laboratoire de génétique va interpréter au moyen d'algorithmes pour établir si l'embryon est euploïde ou aneuploïde. Il s'agit ici d'un embryon euploïde de sexe féminin, là, ce sont les chromosomes 5, 7, 9, 21, que l'on voit dans les petites colonnes. Tous les petits points sont des signaux obtenus après la digestion de l'ADN. Quand le laboratoire reçoit les cellules, il n'en a que 3 ou 5, et il faut donc amplifier leur ADN. L'ADN est amplifié, les séquences sont multipliées, puis placées sur une micropuce qui en fait la lecture. Chacun de ces petits points correspond à une minuscule séquence d'ADN embryonnaire; le logiciel aligne ces points sur une courbe qu'il compare à la courbe euploïde de référence représentant un embryon dont la garniture génétique est normale. Selon que les points se trouvent au-dessus ou en dessous du tracé de référence, on peut dire s'il y a ajout ou perte de chromosomes. Par exemple, ici, on observe deux trisomies chez un embryon de sexe masculin. On voit ici le chromosome 16 en trop. Il y en a trois au lieu de deux. Il y a aussi une trisomie 19; on voit le chromosome 19 en trop, alors que là, les chromosomes sont tous par paires. Maintenant, à quoi le mosaïcisme ressemble-t-il? Comme vous pouvez le voir ici, on observe un réel ajout sous la ligne verte et sur la ligne rouge. Il y a un chromosome entier de plus là et là. Tandis qu'ici, le tracé qui ne descend qu'à mi-chemin, indique qu'il s'agit de mosaïcisme embryonnaire. Les cellules de cet embryon n'ont pas toutes perdu le chromosome 2. Il s'agit d'une monosomie 2 qui ne touche peut-être que quelques cellules. À la lumière de ce tracé, le laboratoire établit un pourcentage de mosaïcisme, puis de concert avec les médecins et les infirmières, il décide si le transfert de cet embryon est recommandé ou pas.

Diapositive 17 Voilà, on a fait le tour du DPI-A. Les quelques diapositives suivantes décrivent le DPI-M.

Diapositive 18 Le DPI-M est conçu pour aider les couples exposés à un risque génétique à avoir des enfants exempts de maladies familiales. Ce test permet de dépister des maladies précises dans des cellules d'embryon. Ces maladies sont cernées au cours de l'anamnèse réalisée avant le dépistage génétique. Parfois, la demande vient du patient qui souhaite faire dépister un trouble qui court dans sa famille. Dans ce cas, la clinique demandera au laboratoire de génétique avec lequel elle fait le plus souvent affaire d'effectuer le dépistage de cette maladie. Je vous rappelle que ces laboratoires ne se trouvent pas à proximité des cliniques et qu'on n'y fait pas de FIV. Ce sont des entités indépendantes auxquelles il faut expédier les cellules d'embryon. Les maladies dépistées incluent des troubles autosomiques dominants ou récessifs, et des troubles liés à l'X ou de novo. Par exemple, on peut dépister des troubles comme l'anémie falciforme, l'amyotrophie spinale, des mutations du gène *BRCA* et la maladie de Huntington, entre autres. Vous pouvez donc apprécier la puissance de cette technologie, qui permet d'examiner le matériel génétique pour éviter que les enfants

et leur propre descendance aient ces maladies. Si on examine un arbre génétique, on peut voir qu'en transférant seulement les embryons sains, on peut faire en sorte que les enfants de ces enfants ne porteront pas de gène qui les expose au risque de maladie. Les laboratoires offrent la possibilité de dépister plus de 400 troubles monogéniques. En fait, à ma connaissance, tout trouble dont l'origine génétique est reconnue peut être dépisté au laboratoire de génétique. Dans la mesure où l'on sait que le patient est exposé à un risque, soit après le caryotype, qui est souvent offert par la clinique, ou parce que le patient sait qu'un trouble quelconque court dans sa famille et qu'il en parle au personnel clinique. De plus, l'exactitude et la précision des tests sont d'autres points à savoir : un résultat indiquant à plus de 95 pour cent que l'embryon est sain offre une certitude supérieure à 95 pour cent. Ensuite, le suivi assuré après le DPI-M et le DPI-A est semblable, et les patients peuvent s'ils le désirent, subir un dépistage prénatal non invasif après le transfert de l'embryon pour confirmer qu'il est sain.

Diapositive 19 Voyons maintenant comment cela se passe. Le personnel infirmier m'interroge souvent sur les attentes et les résultats auxquels il doit préparer les patients. C'est une question importante parce qu'en général, chaque laboratoire de génétique prépare les patients suivant son propre protocole. Je vais donc broser un tableau général du processus. Cela débute par une rencontre entre le couple, le personnel infirmier et le médecin de premier recours, pendant laquelle on discute des raisons de s'inquiéter et de faire un dépistage génétique. On offre ensuite au couple de communiquer avec le laboratoire qui fait ce genre de test. Ensuite, le personnel du laboratoire demande aux deux parents de signer des formulaires de consentement éclairé après leur avoir expliqué les risques et les avantages liés au dépistage, ainsi que les rouages internes du DPI-M. Les deux parents doivent ensuite fournir des échantillons d'ADN pour que le laboratoire prépare des amorces et isole les segments d'ADN responsables de la maladie visée et tout autre facteur propre à chaque patient. Cette partie du processus peut prendre de trois à six semaines. Il faut donc savoir que le cycle de FIV ne devrait débiter pas avant que cette préparation soit complétée, que tous les formulaires aient été signés et que le laboratoire de génétique ait réglé tous les détails pertinents. Ensuite, le laboratoire de génétique informe l'équipe clinique que tout est en place pour le dépistage et qu'il est prêt à passer à l'étape suivante. Il demande à l'équipe clinique de l'avertir quand la FIV est le point d'être réalisée pour qu'il se tienne prêt à recevoir les cellules d'embryon à analyser. La DPI-M demande donc pas mal plus de préparation que le DPI-A, qui est offert à tout patient. Dans le cas du DPI-A, la préparation est essentiellement complétée au laboratoire de FIV. Ensuite, la patiente subit la stimulation ovarienne contrôlée, puis on effectue la FIV et on incube les embryons, idéalement jusqu'au stade du blastocyste. On fait donc la biopsie des embryons qui sont devenus des blastocystes. Les cellules recueillies sont ensuite expédiées au laboratoire de génétique, qui effectue le DPI, rédige le rapport des résultats et le transmet à la clinique. Depuis peu de temps, on offre maintenant la possibilité de combiner le DPI-M et le DPI-A : disons que l'on effectue seulement le DPI-M pour chercher un seul gène d'intérêt, par exemple, le gène *BRCA*, afin de cerner les embryons qui en sont exempts. Si on a 10 blastocystes et que l'on fait la biopsie de tous ces blastocystes, il se peut que 3 ou 4 de ces embryons ne portent pas le gène *BRCA*. Par contre, on ne sait toujours pas si le nombre de chromosomes présents dans ces embryons est normal et si chaque chromosome est assorti à un et un seul homologue. C'est pourquoi certains laboratoires offrent de combiner le DPI-A au DPI-M afin d'établir l'euploïdie des embryons et pour établir qu'il y a bien 46 chromosomes normaux répartis par paire dans chaque embryon, afin de réduire le risque de fausse couche et de favoriser le succès de l'implantation. Et, bien sûr que les embryons ne renferment pas le gène d'intérêt.

Diapositive 20 Pour vous donner une idée, voici un exemple. Le père est porteur d'un anormal. La tache jaune représente le gène d'intérêt dans le chromosome touché. La mère est également porteuse d'un gène anormal. Après la production des embryons, on effectue la biopsie de quatre blastocystes. L'embryon numéro un est sain, tandis que l'embryon numéro deux porte le gène anormal maternel et l'embryon numéro trois, le gène paternel. Enfin, le quatrième embryon porte les deux gènes anormaux et est le plus gravement touché. Que faut-il faire de ces embryons? De toute évidence, l'embryon sain est celui qu'il faut privilégier. On espère aussi qu'il est euploïde. Dans le cas des embryons deux et trois, la question se pose. L'équipe clinique doit rencontrer les parents pour s'assurer qu'ils comprennent bien les risques liés à ces deux embryons, et vérifier surtout s'ils tiennent à ce que ces embryons porteurs de l'anomalie soient transférés. L'exemple présenté ici est assez favorable en fait, parce que les embryons pourraient être tous porteurs d'un gène anormal ou de deux gènes anormaux. Le résultat du test peut donc varier. C'est pourquoi le personnel infirmier et médical doit impérativement aider les parents à se fixer des attentes raisonnables avant de prendre une décision.

Diapositive 21 C'est tout pour le DPI-M. Passons maintenant au DPI-RS.

Diapositive 22 L'abréviation RS signifie *remaniement structurel* et s'applique au chromosome qui se réorganise à la suite de plusieurs mutations spontanées ou héréditaires. De trois à quatre pour cent des fausses couches récurrentes sont causées par cette anomalie chromosomique. Chez trois à quatre pour cent environ des femmes qui font des fausses couches répétées, c'est donc un petit réarrangement structurel qui entraîne la perte de l'embryon. Le DPI-RS est offert aux porteurs avérés de translocation, de délétion ou d'inversion génétique. Je vous explique. Premièrement, l'anomalie génétique doit avoir été détectée sur le caryotype du parent potentiel. On effectue un caryotype si on a des raisons de penser que c'est nécessaire, à cause des antécédents du patient ou par précaution, ou parce que le service d'endocrinologie de la reproduction et de fertilité en ordonne la réalisation afin de vérifier s'il y a ou non des translocations, des délétions ou des inversions dans les chromosomes. Le DPI-RS est un examen plus poussé du chromosome entier, qui cible plus précisément chaque chromosome pour le découper davantage et en isoler toute anomalie. C'est une technologie plutôt récente qui permet d'améliorer les outils dont on dispose pour faire du dépistage génétique. Une translocation équilibrée peut être transmise aux enfants, qui en seront porteurs en l'absence de dépistage. Le DPI-RS peut augmenter les chances de naissance vivante en permettant le transfert d'embryons sains renfermant la bonne quantité de matériel chromosomique.

Diapositive 23 Donc, duplication, délétion, inversion et translocation. La duplication, c'est la présence d'une copie supplémentaire d'un fragment de chromosome, la délétion désigne la disparition d'un segment de chromosome. Pas du chromosome entier, mais d'une partie du chromosome. L'inversion survient quand le segment du chromosome est en sens inverse. Et on parle de translocation quand des chromosomes s'échangent des segments. Toutes ces anomalies peuvent faire échouer la grossesse et c'est pourquoi on les dépiste en effectuant le DPI-RS.

Diapositive 24 Voici un exemple clinique de délétion. Les délétions peuvent causer des syndromes, des troubles génétiques cliniquement identifiables caractérisés par la perte d'un petit segment de chromosome, comme on peut le voir ici. L'effet cumulé du déséquilibre sur ces gènes responsables de maladies dans la région de la délétion détermine le phénotype

général du bébé, qui peut comprendre un retard intellectuel, un retard de croissance ou certains traits dysmorphiques, des traits phénotypiques liés à la délétion.

Diapositive 25 Voici des exemples de l'effet de ces délétions, de gauche à droite : le syndrome du cri du chat, causé par la délétion partielle du chromosome 6; le syndrome de Prader-Labhart-Willi, dû à la délétion partielle du chromosome 15; et le syndrome de Wolf, lié à la délétion partielle du chromosome 4. Le DPI-RS permet de dépister toutes ces anomalies.

Diapositive 26 La fréquence des syndromes dus à une délétion est d'environ 0,5 pour cent au cours du dépistage prénatal et ces syndromes touchent 1 naissance vivante sur 700. La délétion peut toucher n'importe quel chromosome ou segment de chromosome et être plus ou moins étendue.

Diapositive 27 Pour finir, nous allons parler un peu du DPI_{ni}, avant de jeter un coup d'œil sur un test encore plus récent, appelé DPI polygénique, à la fin de cette présentation.

Diapositive 28 Pour les embryologues, le dépistage préimplantatoire non invasif est une technique emballante, car comme son nom l'indique, il est non invasif. En effet, les patients s'inquiètent souvent de savoir si la biopsie de l'embryon ne risque pas d'endommager l'embryon. Est-ce dangereux? Est-ce invasif? Je leur réponds qu'il s'agit d'une autre intervention que l'on fait subir à l'embryon. En fait, on ne peut pas dire que c'est non invasif, mais ça l'est très peu. C'est une technique bien éprouvée en clinique, surtout dans les laboratoires qui font beaucoup de DPI-A. Les patients doivent connaître les laboratoires et les cliniques de choix et, peut-être, le nombre de DPI-A qu'on y réalise. Récemment, on a vu apparaître des techniques plus sensibles qui permettent de capter les signaux de l'ADN avec plus de finesse dans les restes de milieu de culture où des zygotes en cours de segmentation ou des blastocystes ont été incubés. Comme on peut le voir à gauche, la DPI-A est une technique invasive, car on sépare des cellules du blastoderme ou du blastocyste avec un rayon laser. Ensuite, on les analyse suivant diverses techniques telles que l'amplification en chaîne par la polymérase, le séquençage à haut débit, l'hybridation génomique comparative sur microréseau et la recherche de polymorphisme mononucléotidique. Dans le cas du DPI_{ni}, on a un embryon incubé dans une goutte de milieu de culture du début à la fin du protocole d'incubation appliqué par le laboratoire. Au lieu de faire la biopsie de l'embryon, on prend le milieu de culture dans lequel baignait l'embryon et qui est riche en nutriments et en suppléments. De nombreuses sociétés différentes offrent aujourd'hui divers types de milieux de culture et chaque laboratoire choisit celui qui lui convient ou l'adapte à son mode opératoire normalisé. Le DPI non invasif vise la petite quantité de milieu de culture – de 5 à 10 microlitres – qui se trouve dans le même tube que les cellules. Mais au lieu d'expédier les cellules, on expédie ce liquide au laboratoire, qui peut relier l'ADN présent dans ce liquide à l'embryon pour établir la qualité de cet embryon. Maintenant, on peut se demander dans quelle mesure cet ADN est représentatif de l'embryon. Pourquoi y a-t-il de l'ADN dans le milieu de culture? Pourquoi l'embryon libère-t-il de l'ADN dans le milieu de culture? C'est une technique vraiment récente, qui n'est offerte que dans les laboratoires qui font beaucoup de DPI-A ou de DPI. Voici des réponses...

Diapositive 29 ...à la question de la concordance avec les cellules trophoctodermiques. Beaucoup d'embryologues et de cliniciens s'interrogent à ce sujet. Avec le DPI-A, le taux de concordance avec l'embryon entier se situe entre 95 et 98 pour cent. Qu'en est-il dans le cas

du DPI ni? Est-on certain de l'ADN qui flotte dans le milieu de culture? Est-il représentatif des cellules du trophoctoderme et de l'embryon? Comme on peut le voir à gauche, la concordance varie beaucoup. Je dirais donc que cette technique n'est pas encore au point, mais que ça s'en vient. Certains chercheurs, comme Kuznyetsov de l'Université de Toronto, arrivent à une concordance de 90 pour cent par comparaison avec les cellules de trophoctoderme, mais c'est variable. Ça tourne autour de 80 pour cent. Pourquoi cela varie-t-il autant? À cause d'un bon nombre de variables. Par exemple, le milieu de culture peut être contaminé par les cellules maternelles, les globules polaires ou les cellules folliculeuses qui entourent l'ovule. Si l'ovule baigne dans le même milieu de culture avant et après sa fécondation, les cellules folliculeuses qui contribuent à sa maturation peuvent survivre, contaminer ce milieu et être une source d'ADN non embryonnaire. Comme je l'ai dit plus tôt, l'embryon peut s'autoréparer, notamment en expulsant des cellules aneuploïdes. Ces cellules larguées pourraient donc faire partie du mélange, mais ça reste à confirmer. Ça fait partie des points à élucider. Avec la contamination du milieu de culture. Je l'ai déjà dit, divers milieux de culture sont offerts sur le marché et cette diversité pourrait être une autre variable. Je crois donc que cette approche va se tailler une plus grande place dans la pratique clinique au cours des prochaines années. Mais pour le moment, c'est ce que les données indiquent. Je pense que d'ici quelques années, la biopsie d'embryon va probablement céder la place à des techniques moins invasives, qui permettront d'établir la stabilité et la composition génétiques de ces embryons avec plus de certitude et sans biopsie.

Diapositive 30 Pour conclure, un rapide aperçu du DPI-P d'apparition très récente et qui suscite beaucoup d'intérêt.

Diapositive 31 Le DPI-P permet d'obtenir un *score polygénique*. Les troubles polygéniques sont des maladies causées par des altérations dans plusieurs gènes à la fois. Le DPI-P est réalisé après la biopsie de cellules trophoctodermiques. Donc, après leur biopsie, ces cellules sont expédiées au laboratoire. Un laboratoire situé aux États-Unis offre ce type de test, dont le résultat renseigne sur le risque relatif que l'embryon soit atteint de certaines maladies comme le cancer du sein ou de la prostate, les maladies coronariennes et cardiaques ou le diabète. On peut voir ici un exemple de résultat : chez l'embryon numéro un, le risque d'avoir le diabète de type 1 est de 0,8 pour cent, ce qui représente une réduction de 33 pour cent du risque par rapport à la valeur de référence, de 1,1 pour cent. On pourrait repartir le débat sur l'inné et l'acquis, l'effet des gènes, et cetera. C'est donc un sujet très intéressant et tout nouveau, dont il faut connaître l'existence. Je ne crois pas que ce test aura une incidence immédiate sur vos échanges avec vos patients, parce que c'est trop récent, mais ça devrait gagner en popularité avec les années. L'évaluation polygénique est un domaine qu'il faut connaître.

Diapositive 32 Passons maintenant à l'aneuploïdie. Nous avons vu que la fréquence d'aneuploïdie varie entre laboratoires et qu'il est très important de savoir que la compétence du lab joue un rôle dans l'obtention de certains pourcentages d'aneuploïdie dans chaque groupe d'âge. Quand des embryologues mettent sur pied un laboratoire de FIV et l'exploitent, ils cherchent toujours à reproduire le milieu utérin le plus possible. Qu'est-ce que cela suppose? Il faut d'abord consulter la littérature, certains articles qui ont fait date et des publications révisées par des pairs qui font état du pH idéal pour les processus métaboliques primaires in vivo. Disons que le pH critique est de 7.3. Ensuite, il faut contrôler l'osmolarité. Les paramètres du milieu de culture sont très importants à cet égard. Il faut éviter le stress d'origine chimique et l'exposition à la lumière; il fait noir dans l'utérus, il faut

donc réduire la lumière au minimum. Certains oxydants peuvent être nocifs pour l'embryon, et il faut les connaître. Le stress mécanique, le fait de déplacer les embryons ou pas. La température est capitale, évidemment. La température du corps fluctue, mais très peu. L'exposition aux toxines et à certains polluants est un autre facteur à éviter. Il faut donc évaluer soigneusement tous ces petits facteurs et les maîtriser étroitement au laboratoire de FIV pour maximiser les chances d'obtenir des embryons euploïdes dont la garniture chromosomique est normale.

Diapositive 33 Je ne suis pas le seul à dire ça, plusieurs publications en parlent, notamment cet article publié dans la revue *Cell*, qui relie le stress cellulaire à l'aneuploïdie. On y examine diverses formes de stress comme le stress mitotique, le stress de la réplication et le stress métabolique, et leurs effets sur la stabilité des gènes ou la fréquence d'aneuploïdie.

Diapositive 34 Dans cet article de Santiago Munne, le fondateur d'un des plus importants laboratoires de génétique au monde, appelé Cooper Genomics, on examine des embryons issus d'ovules de donneuses. Ce sont des ovules de référence, car ils proviennent généralement de femmes beaucoup plus jeunes que les patientes qui fréquentent les cliniques de fertilité, et les résultats obtenus avec ces ovules sont très bons et généralement comparables entre donneuses. Ça représente donc une norme. Les divers laboratoires et cliniques de fertilité constituent la variable. On a donc 42 cliniques différentes qui ont réalisé plusieurs cycles de fécondation d'ovules de donneuses. Or, on observe que la fréquence moyenne d'euploïdie varie beaucoup, malgré que les patientes soient comparables, alors qu'on s'attendrait à une fréquence d'euploïdie tournant autour de 70 pour cent. En général, ces femmes ont entre 30 et 35 ans, ou sont plus jeunes encore. Rappelez-vous les premières diapositives : le pourcentage d'euploïdie était d'au moins 70 pour cent. Ce n'est pas le cas ici. Le laboratoire est donc un autre facteur qui influe sur la stabilité générale de l'embryon.

Diapositive 35 Voici d'autres articles; un de mes collègues du CCRM, Jason Swain, a publié un bon article sur l'influence du laboratoire de FIV sur la fréquence d'euploïde. Ceux que ça intéresse peuvent lire d'autres articles au sujet de l'influence du laboratoire sur les résultats et la ploïdie.

Diapositive 36 Je veux vous laisser sur cette diapositive que je ne lirai pas à voix haute. En fait, il nous reste un exemple de cas à examiner, j'ai failli l'oublier. Mais ceci résume mon exposé. Tous les tests dont nous avons parlé y sont. J'espère que vous avez tout saisi.

Diapositive 37 C'est une patiente de 38 ans qui demande de l'aide pour concevoir; elle a un mode de vie sain et aucun antécédent familial évocateur d'infertilité. Son caryotype est normal, il n'y a rien à signaler. Son partenaire a 40 ans et son sperme est normal. Pour l'équipe clinique, il s'agirait d'un cas d'infertilité inexpliquée. Comme les résultats de tous les tests sont normaux, l'insémination intra-utérine est recommandée. Le couple subit donc trois inséminations intra-utérines sur une longue période de quatre ans, sans succès. Il opte ensuite pour la FIV sans DPI-A, alors que la femme a 38 ans et obtient 12 ovules, dont 10 sont mûrs et fécondés par insémination intracytoplasmique. Quatre des embryons sont congelés au stade de blastocyste après 6 jours d'incubation. On peut congeler les embryons au bout de 5 ou 6 jours, et le septième jour dans certains laboratoires. Quatre des embryons congelés sont transférés dans l'utérus de la patiente. Les trois premiers embryons transférés un à la fois ne s'accrochent pas. Le quatrième s'implante, il y a donc grossesse biochimique, mais la fausse couche survient au bout de 20 jours. Le couple décide alors de tenter un

autre cycle. À ce stade, après toutes ces tentatives sans PGT-A, la femme est âgée de 40 ans et la probabilité d'obtenir un embryon euploïde est moins grande. Onze ovules sont récoltés; huit d'entre eux sont mûrs et six sont fécondés. Cette fois encore, il reste quatre blastocystes de bonne qualité. Le DPI-A est effectué, puis on congèle deux des blastocystes après six jours d'incubation et les deux autres, le lendemain. Les deux blastocystes congelés après 7 jours sont euploïdes, mais ils n'auraient pas été les premiers transférés si on n'avait pas fait de DPI-A, parce que normalement, on transfère d'abord les embryons congelés après 5 jours d'incubation, puis après 6 jours, ainsi de suite, puisqu'idéalement, ces embryons devraient être des blastocystes à partir du cinquième jour. En l'absence de DPI-A, les premiers embryons transférés auraient été incubés environ 6 jours. Or, les deux blastocystes congelés après 6 jours d'incubation sont aneuploïdes. La patiente reçoit donc un premier embryon euploïde, et finalement elle accouche d'un enfant vivant après 38 semaines de grossesse. Voilà, c'est tout. Merci beaucoup.

Diapositive 38 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Transcription du Module 6.8 : Dépistage génétique préimplantatoire – Point de vue d'une conseillère en génétique

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

Diapositive 3 Bonjour. Voici le chapitre sur le dépistage génétique du module 6. Je m'appelle Diane Myles Reid, je suis conseillère agréée en génétique, spécialisée en génétique de la reproduction.

Diapositive 4 Aujourd'hui, je vais vous parler du dépistage génétique effectué en clinique de fertilité, du point de vue du conseiller en génétique. Je débuterai par décrire les techniques de dépistage préimplantatoire de l'aneuploïdie, des remaniements structurels et des maladies monogéniques, ou DPI-A, DPI-RS et DPI-M; j'illustrerai par des exemples les principaux facteurs à considérer pendant la consultation au sujet du dépistage.

Diapositive 5 Le conseiller en génétique peut travailler dans divers milieux cliniques, comme les cliniques de génétique prénatale, les cliniques pédiatriques, les centres d'oncogénétique, et depuis peu, en collaboration avec le personnel des cliniques de fertilité. Son rôle général est d'informer les patients et leurs proches sur le risque de transmission de maladies génétiques et les options de dépistage de ces maladies. La génétique et les techniques de dépistage connexes constituent un domaine complexe en constante évolution. Mon but en tant que conseillère en génétique est de communiquer de l'information compliquée dans un langage que les patients comprennent, de prendre le temps de répondre à leurs questions et de les aider à prendre des décisions éclairées. À la clinique de fertilité, le conseiller en génétique aide les patients à comprendre les tests de dépistage génétique offerts dans le cadre de leur traitement.

Diapositive 6 Avant de parler des options de dépistage, voici un bref rappel des fondements de la génétique. Comme vous le savez, l'ADN est le support moléculaire des gènes et contient toutes les instructions dont le corps a besoin pour croître, se développer et fonctionner au quotidien; les gènes et l'ADN se trouvent dans des structures appelées chromosomes. Chaque cellule du corps contient normalement 46 chromosomes.

Diapositive 7 À la clinique de fertilité, le conseiller en génétique aide les patients qui envisagent de recourir au dépistage préimplantatoire dans le cadre d'un cycle de FIV. Idéalement, les patients ont l'occasion de rencontrer un tel conseiller pour qu'il leur explique pourquoi le dépistage est prescrit et en quoi cette mesure peut les aider. Il importe de rencontrer un conseiller en génétique avant le dépistage, pour que ce dernier explique que ce test est fait sur l'embryon avant son transfert et son implantation dans l'utérus. C'est aussi l'occasion de discuter des risques éventuels, des bienfaits attendus et des limites du dépistage. Et bien sûr, du coût et de l'organisation matérielle de cette mesure. Pendant la consultation, on examine les antécédents reproductifs, médicaux et familiaux des patients. Cette information permet d'établir si d'autres examens sont nécessaires. Cette rencontre

permet aux patients de décrire leur parcours et au conseiller d'établir un rapport avec eux. La rencontre permet également au conseiller de fournir le plus d'information possible pour aider les patients à clarifier leurs objectifs et leurs attentes; elle lui offre également une occasion de cerner les émotions sous-jacentes ou les facteurs qui motivent leurs décisions.

Diapositive 8 Le dépistage préimplantatoire des anomalies génétiques exige la biopsie et la cryoconservation d'embryons. Voici une illustration de la biopsie d'un embryon au stade du blastocyste, c'est-à-dire quand il contient entre 100 et 200 cellules environ. L'embryologue prélève 5 ou 6 cellules de la couche externe du blastocyste, appelée *trophectoderme*, qui deviendra le placenta et les tissus qui soutiennent la grossesse, tandis que l'amas de cellules roses qui se trouvent à l'intérieur est l'embryoblaste qui deviendra un embryon, puis un fœtus. Il faut informer les patients des risques liés à la biopsie et à la cryoconservation. Il existe un faible risque que l'embryon ne survive pas à la biopsie ou encore au processus de cryoconservation et de décongélation.

Diapositive 9 Le dépistage préimplantatoire de l'aneuploïdie ou DPI-A permet de sélectionner les embryons euploïdes en vue de leur transfert. Le séquençage à haut débit est une technique qui permet d'examiner l'ADN chromosomique dans les cellules d'embryon. Dans l'embryon euploïde, la garniture chromosomique est normale, autrement dit, elle comprend 46 chromosomes, dont 23 viennent de l'ovule et 23, du spermatozoïde. En revanche, le jeu de chromosomes de l'embryon aneuploïde n'est pas normal : il peut contenir un chromosome surnuméraire ou en moins, ou avoir perdu ou acquis de l'ADN chromosomique. Le DPI-A vise donc à dépister l'aneuploïdie, pour conserver uniquement les embryons euploïdes, sains et transférables, et favoriser les chances d'implantation et de grossesse à terme.

Diapositive 10 Cette diapositive illustre une garniture chromosomique normale ou euploïde. On peut voir que les 46 chromosomes sont arrangés en 23 paires. Le DPI-A est un test exhaustif qui permet d'examiner tout l'ADN chromosomique et qui renseigne sur tous les chromosomes.

Diapositive 11 On peut offrir ce test à beaucoup de patients qui recourent à la FIV, y compris aux patients plus âgés, aux femmes qui ont des antécédents d'échec récurrent de l'implantation ou de fausse couche inexplicée ainsi qu'aux patients et aux couples qui ont des antécédents d'anomalie chromosomique dépistée chez un fœtus ou un enfant. Certaines cliniques offrent le DPI-A à toute personne qui envisage de recourir à la FIV.

Diapositive 12 Voici les résultats possibles du DPI-A. L'embryon euploïde a un jeu de chromosomes complet et c'est celui qui offre le plus de chance d'implantation et de grossesse. Le but du DPI-A est de cerner des embryons euploïdes qui peuvent être transférés. Les cellules d'embryon aneuploïde prélevées par biopsie contiennent un nombre anormal de chromosomes; un tel embryon a peu de chance de s'implanter dans l'utérus pour aboutir à une grossesse. Le DPI-A vise donc également à éviter le transfert d'embryons aneuploïdes. L'anomalie dépistée peut être le mosaïcisme, c'est-à-dire la présence dans un même embryon de cellules dont la garniture chromosomique est normale et de cellules ayant une garniture chromosomique anormale. Par ailleurs, le résultat du DPI-A peut être non concluant, et il l'est dans 2 à 3 pour cent des cas.

Diapositive 13 Il existe un lien entre les anomalies chromosomiques comme l'aneuploïdie et l'âge de la femme d'où viennent les ovules. Sur ce diagramme, les colonnes bleues désignent la probabilité d'euploïdie suivant l'âge de la mère et les colonnes vertes désignent la probabilité d'aneuploïdie. On peut voir que plus la mère avance en âge, plus les chances d'euploïdie diminuent tandis que le risque d'aneuploïdie augmente. Même chez des femmes plus jeunes, au début de la trentaine par exemple, le risque d'aneuploïdie se situe entre 30 et 40 pour cent.

Diapositive 14 Quels sont les avantages possibles du DPI-A? Ce test permet de dépister les embryons sains, pour ne transférer que ceux-là, afin de favoriser le succès de l'implantation, même quand un seul embryon est transféré. Le DPI-A contribue à réduire au minimum le risque de fausse couche. En écartant les embryons aneuploïdes, on peut réduire le nombre de transferts réalisés et accélérer l'obtention de la grossesse. On peut également amoindrir le traumatisme psychologique suscité par l'échec d'un transfert ou une fausse couche. Enfin, le DPI-A peut aider certains couples à décider des prochaines étapes. Une fois informé sur l'état des chromosomes dans ses embryons congelés, le couple peut décider d'entreprendre un autre cycle de FIV ou conclure qu'il a assez d'embryons sains pour passer à l'étape du transfert. Le DPI-A peut ainsi contribuer à réduire les coûts du traitement de fertilité en entraînant un moins grand nombre de transferts.

Diapositive 15 Comme tout test génétique, le DPI-A comporte des limites. Ses résultats sont exacts dans plus de 97 pour cent des cas, mais un faible risque d'erreur diagnostique est toujours possible. De plus, le DPI-A ne permet pas de dépister toutes les anomalies chromosomiques ni les maladies causées par un seul gène ou les malformations congénitales. De plus, le résultat du DPI-A peut être non concluant dans 2 à 3 pour cent des cas.

Diapositive 16 Les patients doivent également être conscients qu'à l'issue du DPI-A, le nombre d'embryons transférables peut être très bas. De plus, la réalisation du DPI-A ne garantit pas que le transfert d'un embryon euploïde entraînera une grossesse normale aboutissant à la naissance d'un bébé en bonne santé. Le dépistage peut donner un résultat décevant ou inattendu, comme l'absence d'embryon euploïde transférable, l'échec de la biopsie ou la présence de mosaïcisme.

Diapositive 17 Comme je l'ai dit plus tôt, le mosaïcisme désigne la présence dans un même embryon de cellules contenant un nombre normal de chromosomes et de cellules dont le jeu de chromosomes est anormal. On le dépiste dans 10 à 20 pour cent environ des embryons, et sa fréquence n'est pas liée à l'âge de la mère. Les patients doivent être au courant de la fréquence prévue de mosaïcisme, qui peut varier entre cliniques de fertilité ou laboratoires d'analyse génétique. Ils doivent également connaître la politique de la clinique sur le transfert d'embryon mosaïque : certaines cliniques n'en transfèrent pas ou alors seulement si le mosaïcisme est peu étendu. La décision de transférer un embryon mosaïque peut être très difficile à prendre pour les patients et les cliniciens.

Diapositive 18 Pour résumer, la consultation menée avant le DPI-A vise à aider les patients à faire un choix éclairé. En donnant beaucoup d'information sur le DPI-A, on espère que les

patients pourront se préparer à l'éventualité d'un résultat anormal comme le mosaïcisme ou non concluant. Les patients ont également la possibilité de refuser le DPI-A, s'ils ne se sentent pas prêts à faire face à un résultat anormal ou non concluant. La consultation leur donne également l'occasion de se préparer à l'annonce du résultat et permet au conseiller de dissiper toute idée fausse qu'ils pourraient entretenir. Ainsi, les patients pensent souvent que l'analyse de l'ADN et de tous les chromosomes leur offre la garantie d'une grossesse menée à terme ou d'un bébé en bonne santé. Ce n'est pas vrai. La croyance que le DPI-A permet de dépister des maladies génétiques, l'autisme ou des malformations congénitales est également erronée. Il faut expliquer aux patients que ce test ne permet pas de tout dépister ni de garantir la naissance d'un bébé en bonne santé.

Diapositive 19 En général, le conseiller en génétique dévoile les résultats du DPI-A à la clinique de fertilité. Si un embryon est euploïde et transférable, les couples décident le plus souvent de passer à son transfert, mais d'autres patients optent plutôt pour autre cycle de FIV afin d'obtenir plus d'embryons. Pendant le dévoilement des résultats, le conseiller présente également les limites du test en expliquant que malgré le degré élevé d'exactitude de ses résultats, il existe toujours un faible risque d'erreur diagnostique, mais que le couple peut envisager le dépistage prénatal, pendant la grossesse. Par ailleurs, l'annonce des résultats peut être difficile en l'absence d'embryon euploïde transférable.

Diapositive 20 Examinons maintenant quelques exemples de cas. Voici une patiente de 40 ans, en bonne santé et dont le caryotype est normal. Son partenaire âgé de 42 ans est également en bonne santé, son caryotype est normal, tout comme son sperme. C'est donc un cas d'infertilité inexplicée, après l'échec de trois tentatives d'insémination intra-utérine. Le premier cycle de FIV a eu lieu alors que la patiente avait 38 ans. Des 12 ovules recueillis, 10 sont mûrs et 8 sont fécondés. Quatre des embryons sont congelés au stade de blastocyste après 6 jours d'incubation, puis transférés un à un. Les trois premiers transferts se soldent par un échec. Le quatrième transfert donne lieu à une grossesse biochimique.

Diapositive 21 Le couple décide alors de tenter un autre cycle de FIV avec DPI-A. La femme est alors âgée de 40 ans. On recueille 11 ovules, dont 8 sont mûrs et 6 sont fécondés. On fait la biopsie de 4 blastocystes, dont 2 sont congelés après 6 jours d'incubation et les 2 autres, le lendemain. Les 2 blastocystes incubés pendant 7 jours sont euploïdes, et les 2 embryons incubés pendant 6 jours sont aneuploïdes. Dès le premier transfert, la patiente tombe enceinte pour accoucher d'un enfant vivant après 38 semaines de grossesse. Ce cas illustre l'utilité du DPI-A pour ce qui est de cerner les embryons euploïdes. Ces embryons sont plus susceptibles de s'implanter et d'aboutir à une grossesse, mais la poursuite de la grossesse n'est jamais garantie.

Diapositive 22 Mon deuxième exemple est celui d'une femme de 39 ans en bonne santé, ayant un caryotype normal. Son partenaire âgé de 39 ans est également en bonne santé, son caryotype est normal, tout comme son sperme. Dans ce couple sans antécédent familial inquiétant, on observe une infertilité inexplicée après l'échec de trois tentatives d'insémination intra-utérine. Les deux premières tentatives ont échoué, et la troisième s'est soldée par une fausse couche après 6 semaines de grossesse. Ce couple opte ensuite pour la FIV avec DPI-A. La patiente a 39 ans quand on recueille 15 ovules, dont 12 sont mûrs et 8 sont fécondés. La biopsie et le DPI-A sont réalisés sur 3 blastocystes, dont 2 sont congelés

après 5 jours d'incubation et le dernier, le lendemain. Ces 3 embryons sont aneuploïdes. Ce cas illustre que parfois, tous les embryons sont aneuploïdes et qu'aucun ne peut être transféré. C'est un résultat possible du DPI-A dont les patients doivent être conscients.

Diapositive 23 Même s'il sait que tous ses embryons pourraient être aneuploïdes, le couple peut être déçu, choqué, frustré ou se sentir désespéré. Comment cela se fait-il? Un autre cycle de FIV donnera-t-il le même résultat? Que pouvons-nous faire pour changer ce résultat? Répondre à ces questions peut être difficile. L'aneuploïdie est le fruit du hasard. On sait qu'elle est liée à l'âge de la mère, mais elle demeure imprévisible. Les couples qui envisagent un autre cycle de FIV doivent savoir que rien ne garantit que son résultat sera meilleur. On a beau espérer, on ne peut pas prévoir l'issue d'un autre cycle ni garantir l'obtention d'un embryon euploïde transférable.

Diapositive 24 Revenons sur le mosaïcisme. La mise au jour d'une telle anomalie est toujours possible avec le DPI-A. Ce résultat pose des défis et des dilemmes particuliers pour le conseiller qui doit l'interpréter et l'expliquer, et qui doit aussi présenter les répercussions possibles du transfert d'un embryon mosaïque sur la grossesse, la période néonatale et à long terme. Certains de ces défis tiennent au fait que la compréhension du mosaïcisme embryonnaire évolue constamment. Et il est très difficile de prédire quel effet le mosaïcisme d'un embryon aura sur la grossesse ou le nouveau-né. On manque de lignes directrices en matière de dépistage prénatal fondées sur des données probantes.

Diapositive 25 Quand il examine les résultats du DPI-A avec un couple, le conseiller veut fournir des détails précis sur le mosaïcisme embryonnaire : est-ce que tout le chromosome est touché ou seulement une partie? Est-ce que plus d'un chromosome est touché? Il est très difficile de prévoir l'issue d'un transfert d'embryon mosaïque, parce que les quelques cellules trophoblastiques prélevées à la biopsie ne sont pas nécessairement représentatives de tout le trophoctoderme ou de l'embryon. C'est l'embryoblaste à l'intérieur du blastocyste qui deviendra un fœtus, mais comme on ne peut pas en faire la biopsie, on ne peut examiner les chromosomes présents dans les cellules embryoblastiques. On sait qu'en général, le transfert d'embryons mosaïques entraîne des fréquences d'échec de l'implantation et de fausse couche plus élevées. Mais on sait aussi que certains embryons mosaïques parviennent à s'implanter pour aboutir à une naissance vivante. En fait, des études menées récemment n'ont pas permis de prouver que le risque de fausse couche ou de mortinaissance est plus grand après le transfert d'embryon mosaïque.

Diapositive 26 C'est donc très difficile pour le couple de prendre une décision à propos des embryons mosaïques. Le conseiller peut examiner avec lui toutes les options possibles pour l'aider à faire un choix. Le couple peut décider de transférer l'embryon, tout en sachant que le risque d'échec de l'implantation et de fausse couche est plus grand. Il peut aussi conserver les embryons mosaïques et tenter d'obtenir un embryon euploïde au cours d'un autre cycle de FIV, ou détruire ces embryons et, peut-être, entreprendre un autre cycle de FIV. Le couple doit réfléchir au plus grand risque d'échec de l'implantation et de fausse couche. Certains couples ne sont pas à l'aise avec le transfert d'embryon mosaïque, car il comporte un plus grand risque d'échec que le transfert d'embryon euploïde. Chaque couple doit décider lui-même s'il est prêt à prendre ce risque, et parfois, ce sont des valeurs personnelles qui dictent ses décisions. Certains couples que j'ai conseillés ressentent le

besoin de transférer tout embryon qui avait la moindre chance de venir au monde. Par ailleurs, des couples qui ont vécu des fausses couches peuvent être moins pressés de transférer un embryon anormal. C'est une décision difficile à prendre, et je crois que le conseiller en génétique a un important rôle à jouer pour aider ces couples à décider du sort de leurs embryons mosaïques.

Diapositive 27 Le dépistage préimplantatoire des remaniements structurels, ou DPI-RS, est offert quand un des deux parents est porteur d'un remaniement chromosomique, comme une translocation équilibrée ou une inversion. En présence de modifications structurelles des chromosomes, tout le matériel chromosomique est présent, mais il est réorganisé ou déplacé à l'intérieur des cellules. Les porteurs de remaniement structurel sont généralement en bonne santé, mais le remaniement entraîne un plus grand risque d'infertilité, de fausse couche ou de mortinaissance, et un plus grand risque que leurs enfants naissent avec une anomalie chromosomique caractérisée par l'ajout ou la perte de matériel chromosomique. Le DPI-RS vise à cerner les embryons euploïdes, dont la garniture chromosomique est équilibrée, en vue du transfert.

Diapositive 28 Les couples qui associent le DPI-RS à la FIV peuvent ou non avoir des problèmes de fertilité. Certains couples qui n'ont pas de mal à concevoir ont des antécédents de fausses couches répétées ou de mortinaissance; ils viennent à la clinique pour obtenir le DPI-RS après la FIV, afin d'éviter une fausse couche ou une mortinaissance, et pour optimiser leur chance de grossesse normale. Il est bien possible qu'une aneuploïdie ou une autre anomalie soit mise au jour à l'issue du DPI-RS. D'après certains chercheurs, la probabilité qu'un embryon soit euploïde ou normal n'est que de 10 à 15 pour cent environ. Par conséquent, tout couple qui opte pour la FIV suivie du DPI-RS doit savoir qu'il est plus probable que les embryons soient anormaux plutôt que normaux. En fait, il se peut qu'aucun des embryons ne soit transférable. Pendant les échanges sur le DPI-RS, il faut parler du lien entre l'âge et l'aneuploïdie; l'âge de la femme qui fournit les ovules est important. Le couple doit également être conscient que l'obtention d'un ou de plusieurs embryons transférables peut exiger plusieurs cycles de FIV.

Diapositive 29 Troisième exemple de cas : une femme de 35 ans et son partenaire de 36 ans, tous deux en bonne santé. Ce couple a des antécédents d'infertilité primaire inexplicée. Au cours du bilan effectué à la clinique de fertilité, on dépiste une translocation équilibrée entre les chromosomes 1 et 5 chez la femme. Toutes les cellules de cette femme contiennent 46 chromosomes, mais à la suite d'un remaniement, un segment du chromosome 1 a été échangé avec un segment du chromosome 5. Le caryotype du conjoint est normal : 46 XY. Ce couple opte pour la FIV suivie du DPI-RS.

Diapositive 30 À l'issue du premier cycle de FIV, on recueille 12 ovules, dont 10 sont mûrs et fécondés. Le cinquième jour, on fait la biopsie de cinq blastocystes. Le DPI-RS révèle une aneuploïdie liée à une trisomie 12 dans l'embryon 1AP. Ensuite, un déséquilibre dans l'embryon 2AP causé par un gain dans le chromosome 1 et une perte dans le chromosome 5. Cette anomalie est liée à la translocation chez la femme. Le laboratoire n'est pas arrivé à un résultat concluant avec l'embryon 3AP, soit parce qu'il n'y avait pas assez d'ADN ou parce que l'ADN était de mauvaise qualité. L'embryon 4AP est aneuploïde en raison d'une trisomie 21. Cette anomalie n'est pas liée à la translocation chez la femme.

Dans l'embryon 5AP, l'aneuploïdie est due à une trisomie 16 et le déséquilibre s'explique par une perte dans le chromosome 1 et un gain dans le chromosome 5. Aucun des embryons n'était transférable. Le couple a donc entrepris un deuxième cycle de FIV.

Diapositive 31 Après ce deuxième cycle, on recueille 20 ovules, dont 18 sont mûrs et 17 sont fécondés; la biopsie est faite sur 12 blastocystes. On décongèle aussi un des embryons issus du premier cycle pour en refaire la biopsie. Il s'agit de l'embryon pour lequel on avait précédemment obtenu un résultat non concluant. En tout, on a fait le DPI-RS sur 13 embryons : la garniture chromosomique était normale et équilibrée dans 3 des embryons issus du deuxième cycle, tandis qu'un déséquilibre ou une aneuploïdie touchait les autres; au final, 3 des 17 embryons issus des 2 cycles étaient transférables. Après le transfert des embryons euploïdes, ce couple a eu deux enfants. D'après moi, cet exemple illustre bien qu'il faut parfois plus d'un cycle de FIV pour réussir à avoir un enfant. Et que l'aneuploïdie ou un déséquilibre chromosomique interdiront le transfert de nombreux embryons.

Diapositive 32 Passons au DPI-M, qui est le dépistage préimplantatoire des maladies causées par un seul gène ou, comme la lettre M l'indique, monogéniques. Ce test est offert aux couples qui risquent de transmettre certaines maladies génétiques à leurs enfants. Dans ces couples, l'homme ou la femme peut être atteint d'une maladie génétique causée par la mutation d'un gène précis, que le DPI-M peut révéler. L'homme ou la femme peut aussi être porteur sain : sans être atteint de la maladie, il ou elle peut transmettre le gène modifié à ses enfants. Grâce au DPI-M, on peut cerner les embryons qui ne contiennent pas le gène responsable de la maladie héréditaire et réduire le risque de transmission de cette maladie. Bien des couples qui vont à la clinique de fertilité pour subir le DPI-M ne sont pas infertiles et ne recourent à la FIV que pour faire un DPI-M.

Diapositive 33 Le DPI-M peut également servir à vérifier la compatibilité entre un embryon et un autre enfant. En effet, la greffe de cellules souches est la seule démarche qui permet de guérir certaines hémopathies rares, mais trouver un donneur apparenté compatible n'est pas toujours facile. Certains couples dont un enfant est atteint d'une telle maladie peuvent associer la FIV et le DPI-M afin de trouver un embryon compatible avec l'enfant malade. Si un embryon compatible est trouvé, son transfert peut aboutir à la naissance d'un enfant et on pourra alors recueillir les cellules souches dans le sang du cordon ombilical.

Diapositive 34 Les couples qui envisagent le DPI-M au cours d'un cycle de FIV doivent auparavant absorber beaucoup d'information et examiner avec le conseiller la maladie héréditaire familiale et le risque de transmission du gène muté responsable de cette maladie à l'embryon. La transmission de certaines maladies génétiques est autosomique dominante; dans un tel cas, 50 pour cent des embryons hériteraient de la maladie. D'autres maladies génétiques sont autosomiques récessives : les parents sont généralement en bonne santé, mais porteurs d'une mutation génétique dont la probabilité de transmission à l'embryon est de 25 pour cent. Le conseiller doit donc orienter la discussion sur le risque de transmission de la maladie monogénique à chacun des embryons. Le conseiller doit également parler du risque d'aneuploïdie lié à l'âge et de la possibilité de réaliser non seulement le DPI-M mais aussi le DPI-A après le cycle de FIV, pour que le couple obtienne un embryon exempt de la maladie génétique et euploïde.

Diapositive 35 De plus, le DPI-M exige une préparation spéciale au laboratoire de génétique. Comme il vise le dépistage d'un seul gène précis dans les embryons de parents donnés, le test doit être conçu sur mesure. Cela prend du temps : il faut généralement de quatre à six semaines pour concevoir et préparer le test de DPI-M au laboratoire de génétique. Les proches atteints de la maladie héréditaire ou les deux parents, s'ils sont porteurs sains, doivent fournir des échantillons. Le laboratoire peut exiger des échantillons d'autres enfants du couple ou membres de la famille qui sont atteints de la maladie. Plus cher que le DPI-A, le DPI-M coûte généralement entre 5 et 7 mille dollars par cycle de FIV. Il faut avertir le couple que l'obtention d'embryons exempts de la maladie génétique et euploïdes peut exiger plusieurs cycles de FIV et de DPI, et qu'en fin de compte, peu d'embryons seront transférables.

Diapositive 36 Le quatrième exemple est celui d'une femme primipare de 34 ans en bonne santé, ayant donné naissance à un enfant vivant au terme d'une seule grossesse. Son partenaire de 37 ans est en bonne santé. La fillette issue de la première grossesse est atteinte de fibrose kystique, une maladie autosomique récessive. Des mutations délétères ont été mises au jour chez l'enfant et les deux parents, qui sont porteurs sains : sans être atteints de fibrose kystique, ils ont chacun une copie du gène muté. La probabilité que ce couple transmette la fibrose kystique à leurs futurs enfants est de 25 pour cent. Le couple veut donc recourir au DPI-M pour trouver des embryons exempts de cette maladie.

Diapositive 37 Sur cette illustration de la transmission autosomique récessive, on voit que chaque parent est porteur du gène muté. Chaque parent a une copie du gène muté ainsi qu'une copie du gène homologue, mais non muté. La probabilité qu'un embryon hérite de deux copies du gène muté et soit atteint de fibrose kystique est de 25 pour cent.

Diapositive 38 À l'issue de la FIV réalisée par injection intracytoplasmique d'un seul spermatozoïde, le DPI-M de la fibrose kystique et le DPI-A sont réalisés sur cinq blastocystes. Le premier embryon est exempt de fibrose kystique, mais aneuploïde. Le deuxième embryon n'a pas la fibrose kystique et est euploïde, mais il est porteur du gène muté. Le transfert de cet embryon peut être recommandé. Le troisième embryon est porteur sain du gène muté, mais aneuploïde. Le quatrième est atteint de fibrose kystique et euploïde; le cinquième a la fibrose kystique et est aneuploïde. En tout, seul le deuxième embryon est porteur sain et euploïde. Quand on associe le dépistage d'une seule maladie monogénique et le DPI-A, le nombre d'embryons transférables diminue encore plus.

Diapositive 39 Le cinquième exemple est celui d'une femme primipare de 31 ans en bonne santé qui a eu un enfant vivant à terme. Son partenaire de 31 ans est en bonne santé. À l'issue d'une seule grossesse, ce couple a eu un fils atteint d'une rare maladie appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire, ou LH. La LH est une maladie autosomique récessive. Encore là, la mutation responsable de la LH avait été mise au jour chez l'enfant. Les deux parents sont porteurs sains et la probabilité qu'ils transmettent la LH à leurs futurs enfants ou embryons est de 25 pour cent. Ce couple recourt au DPI-M pour trouver des embryons exempts de LH et des embryons compatibles avec leur fils malade. En effet, la LH est une maladie qui peut être traitée si on trouve un donneur compatible.

Diapositive 40 À l'issue d'une première FIV réalisée par injection intracytoplasmique d'un seul spermatozoïde, le DPI-M de la LH, la recherche de compatibilité et le DPI-A sont menés sur quatre blastocystes. Les quatre embryons sont exempts de LH. Les embryons deux, trois et quatre sont des porteurs sains : ils ont une copie du gène muté responsable de la LH et une copie fonctionnelle du gène sain; ils n'ont pas la LH. Le premier embryon est porteur sain et compatible avec le fils malade, mais comme il est aneuploïde, son transfert est déconseillé. Les trois autres embryons étaient tous euploïdes, mais incompatibles avec le fils malade. Ce couple décide d'entreprendre un deuxième cycle de FIV dans l'espoir d'obtenir des embryons compatibles avec leur fils.

Diapositive 41 Voici les résultats des analyses des six blastocystes issus du deuxième cycle de FIV. Le premier embryon était porteur sain du gène de la LH et compatible avec le fils malade, mais il était aneuploïde. Le deuxième était lui aussi porteur sain, mais incompatible et aneuploïde. Le troisième était porteur sain et euploïde, mais incompatible. Le quatrième embryon était compatible, mais atteint de LH. Le cinquième était porteur sain et euploïde, mais incompatible. Enfin, le sixième embryon avait la LH et était incompatible avec le fils malade. Ses résultats indiquent à quel point il est difficile d'obtenir des embryons qui remplissent les critères de transfert, quand il faut éliminer une maladie monogénique et trouver un embryon compatible. Après deux cycles de FIV, ce couple avait des embryons exempts de LH et euploïdes, mais aucun embryon compatible avec leur fils malade. Et malheureusement, les embryons compatibles étaient soit aneuploïdes soit atteints de la maladie monogénique.

Diapositive 42 En résumé, les techniques et options de dépistage génétique sont en constante évolution. La tâche du conseiller en génétique est complexe et ardue, et chaque cas est unique.

Diapositive 43 Section complétée. Veuillez accéder au portail Digital Chalk^{MC} de classe en ligne, pour réviser et faire les exercices liés au contenu de cette section.

Module 6.9_Optimizing Fertility Through Lifestyle Changes_EN Transcript

Diapositives 1 & 2 Remarque à l'intention de l'auditoire

D^r Basim Abu Rafea

Diapositive 3 Je vous souhaite la bienvenue à la conférence d'aujourd'hui. Je m'appelle Basim Abu Rafea. Je suis l'un des spécialistes de la clinique de fertilité du London Health Sciences Centre. Aujourd'hui, j'ai le privilège de discuter avec vous de l'amélioration de la fertilité grâce à des changements apportés au mode de vie.

Diapositive 4 Nous allons passer en revue un certain nombre de points aujourd'hui. Entre autres, je vais aborder ce que l'on sait d'un point de vue factuel. Je vous demande donc votre indulgence. Chacun de ces sujets pourrait être une conférence en soi. Je vais donc essayer de résumer tout cela et j'espère que cela vous sera utile. Pour commencer, je vais vous expliquer brièvement la définition de l'infertilité. Et je suis certain que vous l'avez déjà probablement entendu dans d'autres conférences de cette série. Elle est définie comme l'absence de conception après 12 mois d'essai avec des relations sexuelles régulières non protégées. L'American Society apporte quelques ajustements et dit que si vous avez 35 ans ou plus, la période d'essai est réduite à six mois parce qu'il est essentiel d'agir rapidement. Et je pense que l'un des éléments dont nous allons parler est l'incidence de l'âge sur la fertilité.

Diapositive 5 Donc, nous parlerons de la fenêtre de fertilité, des pratiques coïtales, des méthodes de sensibilisation à la fertilité, de l'alimentation, du poids corporel, de l'exercice, et bien sûr, du tout dernier favori de tous, de l'exposition aux toxines environnementales.

Diapositive 6 Alors, beaucoup de recherches ont été menées que ce soit au sujet des changements à apporter au mode de vie ou de la fenêtre de fertilité.

Diapositive 7 La plupart d'entre elles ont été réalisées dans les années 70. J'ai eu le plaisir de travailler avec certaines de ces personnes avant qu'elles ne prennent leur retraite. Nous savons qu'il est préférable que le sperme attende l'ovule plutôt que l'ovule attende le sperme. L'étude citée ici indique que le meilleur taux de réussite est obtenu lorsque les relations sexuelles ont lieu deux jours avant l'ovulation, et c'est parce que le sperme attend l'ovule lorsqu'il sort. Les recommandations les plus longues, si vous allez en ligne, indiquent toujours tous les deux jours. Cependant, l'American Society recommande des relations sexuelles tous les jours, si possible, au moment de l'ovulation. Donc, la fréquence des relations sexuelles est un autre élément, mais il est toujours préférable que le sperme attende l'ovule plutôt que l'inverse.

Diapositive 8 Les pratiques coïtales représentent un vaste sujet et incluent le moment et la fréquence des relations sexuelles.

Diapositive 9 Et ce qui inquiète beaucoup de patients lorsqu'ils ont des relations sexuelles, c'est la diminution de la quantité et de l'efficacité des spermatozoïdes s'ils ont des rapports sexuels tous les jours ou tous les deux jours. Et vous pouvez facilement les rassurer en leur disant qu'ils n'ont rien à craindre. La production de spermatozoïdes est toujours bonne, car elle est continue. Et, comme je l'ai dit, les relations sexuelles quotidiennes non protégées sont optimales. Les aspects sociaux peuvent présenter un obstacle, notamment le travail. Ce sont des variables différentes dont il est difficile de tenir compte, donc disons au moins tous les deux jours. Nous essayons de cibler le pic de l'ovulation au cours de cette période. Parlons donc des méthodes de prédiction de l'ovulation.

Diapositive 10 L'une des choses qui est ressortie dernièrement avec les changements à apporter au mode de vie, c'est que le stress est très présent ces temps-ci. Beaucoup de patientes sont inquiètes à l'idée de vivre le parcours vers la fertilité et d'essayer de concevoir un enfant. De plus, beaucoup d'information circule, que ce soit en ligne ou ailleurs.

Diapositive 11 Ces sources ont été examinées et analysées scientifiquement et c'est un exemple de ce qu'on appelle une revue Cochrane. Donc, une revue Cochrane est en quelque sorte la référence ultime pour nous d'un point de vue factuel en tant que travailleurs de la santé. Celle-ci portait sur les interventions psychosociales et éducatives. Donc, si nous nous asseyions, informions les gens et essayions de les aider à réduire leur stress et à faire toutes ces actions pour voir si cela ferait une différence en ce qui concerne l'anxiété, la dépression ou le taux de naissances vivantes, les données probantes réelles montrent que la différence est faible. Dans les essais contrôlés à répartition aléatoire effectués, aucune amélioration du taux de naissances vivantes n'a été observée, ce qui est notre résultat final. Donc, au bout du compte, nous ne cherchons pas à minimiser le stress ou l'anxiété de qui que ce soit, mais si une patiente se demande si son anxiété ou son stress est la cause de son infertilité, ce n'est pas le cas et les données dont nous disposons jusqu'à maintenant ne le suggèrent pas du tout. Des interventions peuvent les aider sur le plan émotionnel ou psychologique, mais pas nécessairement pour les aider à atteindre leur objectif de donner naissance à un enfant vivant.

Diapositive 12 Jusqu'à présent, les essais existants ont été généralement mal conçus et mal exécutés. À l'avenir, avec des essais mieux conçus, il pourrait y avoir un rôle pour certaines interventions, mais elles doivent démontrer leur efficacité.

Diapositive 13 Les méthodes de sensibilisation à la fertilité. Je suis sûr que les personnes qui ont cherché une méthode fondée sur la connaissance du cycle de fertilité en ont trouvées beaucoup.

Diapositive 14 Les trousse de prédiction de l'ovulation sont les plus courantes. Elles sont vendues partout. Elles existent depuis longtemps. Elles sont devenues très sensibles et très précises et elles présentent maintenant leurs données

numériquement. Elles peuvent être bon marché si vous les commandez sur Amazon ou très coûteuses. Également, certaines entreprises fabriquent maintenant des gadgets complexes qui permettent de prédire la fertilité. Et je crois que dans la dernière version du logiciel Apple Watch et de leur produit, un logiciel de suivi du cycle a été intégré dans le système d'exploitation, iOS, parce que les concepteurs ont vu le potentiel et la valeur que cela pouvait avoir. Donc, ce marché est en croissance. Les preuves ne sont pas très solides, mais cela aide assurément les couples qui essaient de s'en sortir seuls et qui veulent essayer de minimiser les interventions. Habituellement, je les oriente vers une méthode moins coûteuse, parce qu'elles ont toutes plus ou moins la même efficacité. Aucune étude de comparaison n'a été effectuée. Le mucus cervical est indiqué ici. J'ai eu le plaisir de travailler avec un homme ayant mis au point un test postcoïtal axé sur le mucus cervical, mais il a ensuite retiré ses propres études. Il est donc très difficile de prouver si cela cause un problème ou non, mais cela peut aider les patientes à prédire leur période d'ovulation, mais scientifiquement, aucune preuve n'indique qu'elle a une grande valeur. Il y a 15 ou 20 ans, avant l'arrivée d'une abondance de trousse de prédiction de l'ovulation au moyen de test urinaire, nous utilisions les graphiques de surveillance de la température basale. Et cela pourrait aider les patientes à avoir une vision rétrospective du moment où elles ont le plus de chances d'ovuler. Elles enregistrent leurs températures et cela les aide au cours du cycle suivant à prédire quand elles ont ovulé parce que la température augmente après l'ovulation, donc elles ont généralement manqué la fenêtre de fertilité quand la température monte. L'utilisation de lubrifiants chez les femmes fertiles. C'est quelque chose de très important, et beaucoup de patients posent des questions à ce sujet. Nous recevons beaucoup de patientes qui ont éprouvé un certain inconfort ou une certaine sécheresse, surtout lorsqu'elles doivent avoir des relations sexuelles fréquentes alors qu'elles essaient de concevoir un enfant. Beaucoup de gens savent qu'un grand nombre des lubrifiants utilisés peuvent être nocifs pour le sperme et sont donc contre-productifs. Il est donc toujours important de leur dire que quel que soit le lubrifiant choisi, celui-ci doit être sans danger pour le sperme. Par exemple, Pre-Seed ou Conceive Plus sont disponibles dans les pharmacies locales.

Diapositive 15 Alors, l'alimentation. Vaste sujet.

Diapositive 16 Nous savons que l'obésité a une incidence sur la fertilité. Nous savons que les poids extrêmes, dans un sens comme dans l'autre, causent des problèmes en lien avec la grossesse. Nous savons que certains aliments peuvent être nocifs, par exemple si vous mangez beaucoup de fruits de mer, qui peuvent contenir de fortes concentrations de mercure. Et des études ont été réalisées spécifiquement sur l'alimentation, et ces études ont montré qu'une alimentation favorisant la fertilité était associée à un risque moindre d'infertilité et de dysfonctionnement de l'ovulation. En général, on cherche maintenant à avoir une alimentation saine, et il est très difficile à notre époque d'essayer d'identifier un supplément alimentaire exact. Mais les recommandations de Santé Canada sont toujours une bonne approche; le suivi des calories en est une autre. En fin de compte, toutes ces études n'ont démontré aucune variation des taux de naissances vivantes, parce que des grossesses surviennent chez des gens ayant la pire comme la meilleure alimentation. Donc, bien qu'une saine alimentation ait eu tendance à réduire le risque d'infertilité, les études ayant été faites n'ont pas apporté de preuves solides et fondées.

Diapositive 17 Des données importantes en matière d'alimentation. Les données probantes les plus importantes que nous avons concernent les bienfaits de l'acide folique. Ainsi, l'acide folique, en particulier à une dose d'au moins 400 microgrammes par jour, pris deux à trois mois avant la grossesse et deux mois après le début de la grossesse, réduit de 70 % le risque d'anomalies du tube neural chez le bébé. Il s'agit d'un bienfait considérable très bien établi. Et en cas d'antécédents de malformations du tube neural ou de risque élevé de spina bifida, la patiente devrait en prendre cinq milligrammes par jour. Et c'est habituellement quelque chose que leur médecin leur prescrit. L'acide folique est la chose la plus importante, et il est toujours surprenant de voir combien de patientes se présentent dans notre clinique de fertilité sans prendre de vitamines prénatales. Elles prennent toutes sortes de vitamines, sauf la plus importante. Beaucoup de patientes prennent de la vitamine B12. Et maintenant, presque tout le monde prend de la vitamine D parce que sur notre grand nombre de patientes examinées, près de 90 % avaient une carence. Cela ne fait pas de mal, mais il n'y a pas encore de corrélation fondée avec les taux de naissances vivantes.

Diapositive 18 Les différents suppléments de vitamines prénatales contiennent généralement différentes quantités de vitamines. Comme Preg Vit, Materna et Jameson Prenatal. Maintenant, gardez à l'esprit que la plupart des études réalisées sur les vitamines prénatales relativement aux fausses couches, au taux de naissances vivantes et au travail prématuré, concernaient Materna. C'est donc habituellement les suppléments recommandés, mais ils sont tous utiles, et il n'y en a pas un moins efficace que l'autre tant que la patiente prend un supplément de vitamines prénatales. C'est très important, et il doit contenir de l'acide folique.

Diapositive 19 Il s'agit donc d'une brève description de l'importance de l'acide folique et de son fonctionnement. Vous pouvez trouver plus de ressources par l'entremise des publications de la SOGC, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, concernant les niveaux de supplémentation et leur importance.

Diapositive 20 Les autres nutriments. Il y en a toujours beaucoup, comme les omégas, l'iode, les plantes et tout ça. Encore une fois, une alimentation équilibrée et saine comblera tous vos besoins. Il est plus difficile de contrôler la prise de vitamines particulières plutôt que de prendre des suppléments de vitamines. Ces suivis sont difficiles et il n'y a pas de preuves solides indiquant que cela améliore le taux de naissances vivantes. Donc, une alimentation saine en général devrait suffire.

Diapositive 21 Les antioxydants et leurs bienfaits. C'est un vaste sujet parce que, comme vous pouvez le voir, la grande étude s'est penchée sur le lien entre les vitamines et l'amélioration de la longévité et de la santé cardiaque. Les infirmières ont démontré qu'il n'y avait pas eu de bienfaits associés aux vitamines de ce point de vue. Vous verrez un changement dans la manière dont sont commercialisés tous les antioxydants et les produits tels que les oméga-3 et la CoQ10. Et si vous allez chez Costco, vous remarquerez que cette section s'est transformée et offre ce genre de produits. Les preuves sont toujours à l'étude, et je vais vous donner quelques exemples détaillés. À l'heure actuelle, vous verrez des données probantes indiquant que la coenzyme Q10 pourrait être bénéfique pour les patientes dont la réserve ovarienne est faible, mais ces données ne sont ni solides ni tangibles en ce qui a

trait au taux de naissances vivantes dans la population générale. Les données se contredisent beaucoup à ce sujet.

Diapositive 22 Lorsque toutes ces données ont été examinées, elles étaient de faible à très faible qualité. Il est donc très difficile de recommander un antioxydant sans preuve solide. À ce stade-ci, personne n'a été en mesure d'obtenir des données probantes solides quant à leurs bienfaits.

Diapositive 23 Donc, dans cette diapositive, je vais parler spécifiquement de l'inositol comme exemple d'antioxydant. C'est un supplément très populaire qui a de plus en plus de succès, en particulier auprès des personnes atteintes du SOPK. Il était très populaire auprès des docteurs en naturopathie qui le prescrivaient régulièrement, et il a été étudié sur le plan médical. À ce stade, les preuves ne sont pas très tangibles, mais de nombreux essais sont encore en cours. Il figure en fait dans les lignes directrices actuelles pour le SOPK, mais la qualité des données n'est pas encore assez bonne pour en recommander l'utilisation courante.

Diapositive 24 Il n'existe aucune donnée probante commune concernant l'utilisation de l'inositol par rapport au placebo et d'autres antioxydants comme les agents insulinosensibilisateurs, les agents d'induction de l'ovulation ou d'autres types d'inositol chez les femmes atteintes du SOPK qui suivent un prétraitement pour une FIV ou un traitement de fertilité. Vous verrez donc cette déclaration dans la plupart des études qui sont examinées et publiées à ce sujet, y compris dans la base de données Cochran, qui a examiné tous les essais à répartition aléatoire publiés.

Diapositive 25 Les androgènes. Ils existent depuis quelques années et il est possible que des patients posent des questions sur des suppléments appelés les DHEA ou déhydroépiandrostérones. Bien que leur utilisation soit restreinte au Canada, on peut facilement en acheter dans n'importe quel magasin de suppléments aux États-Unis ou en ligne. Et certaines études menées sur des patientes ayant une faible réponse ou une réserve ovarienne basse indiquent qu'ils peuvent être utiles avant d'effectuer une FIV. Les preuves ne sont pas très solides, mais ils pourraient avoir un rôle à jouer. Nous attendons d'autres résultats. D'autres essais sont en cours en ce moment. Donc, si on vous pose des questions à ce sujet, c'est l'un des produits qui peut être utilisé chez les patientes ayant une mauvaise réponse. Beaucoup de nouvelles vitamines prénatales contiennent de la DHEA, ce qui est très intéressant. Cela n'est pas étayé par des données probantes, et je ne suis pas certain de leur innocuité pour les populations plus jeunes en l'absence d'une mauvaise réponse, d'une réserve ovarienne basse et de FIV.

Diapositive 26 L'aspirine. Encore une fois, parce qu'elle est facilement accessible, même si ce n'est pas un supplément. Les gens peuvent l'acheter n'importe où. Et nous parlons d'aspirine pour bébé. Jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré les bienfaits d'une supplémentation en aspirine. Elle est parfois donnée dans certaines situations et en cas de fausses couches récurrentes, mais encore une fois, les preuves ne sont pas concluantes en la matière. Elle a un rôle à jouer, surtout dans certaines situations médicales, et elle est habituellement combinée à l'héparine, et

c'est une tout autre histoire. Ce n'est donc pas quelque chose que les patientes devraient prendre comme supplément.

Diapositive 27 La phytothérapie chinoise et son utilisation chez les femmes sous-fertiles. Je suis sûr que les cabinets en fertilité avec acupuncture chinoise et phytothérapie chinoise vous inspirent. Ils deviennent de plus en plus populaires. Nos patientes les fréquentent. Ils ont également fait l'objet d'études scientifiques, et une revue de toute la documentation publiée et son analyse systémique ont été publiés l'an dernier. Rien n'est venu appuyer l'utilisation de la phytothérapie chinoise pour améliorer les résultats, en particulier en ce qui concerne le SOPK, alors que ce sont les principales populations de patientes à cibler ce type de traitement. Gardez simplement cela à l'esprit qu'aucun préjudice n'a été démontré non plus à ce stade. Je dis donc aux patientes, que si elles veulent y recourir, elles le peuvent, mais qu'aucune donnée probante n'appuie leur utilisation.

Diapositive 28 Le poids corporel. Il s'agit d'un sujet très délicat,

Diapositive 29 Parce que personne ne veut dire à un patient qu'il est en surpoids, mais nous savons que cela peut avoir des conséquences. À notre clinique de London, comme nous sommes en milieu hospitalier, nous recevons des patientes de toute la province pour des FIV parce que nous sommes les seuls à ne pas imposer de limite d'indice de masse corporelle. C'est parce que nous avons un soutien hospitalier et que nous ne sommes pas un cabinet privé situé à l'extérieur de l'hôpital. Mais il est plus difficile pour les patientes en surpoids de devenir enceintes. Cela comporte des risques plus élevés, et je vais les passer en revue.

Diapositive 30 La fertilité est réduite, et les hypothèses expliquant cette réduction sont nombreuses, mais la raison principale est surtout que cela a un impact sur l'ovulation. Cela peut avoir un impact sur les relations sexuelles elles-mêmes. Cela peut avoir un impact sur l'implantation. Et nous avons un projet de recherche à ce sujet, qui observe en particulier l'épaisseur de la paroi utérine. Cela peut également avoir une incidence sur le taux de fausses couches

Diapositive 31 et sur l'issue de la grossesse en soi. On sait que le taux de fertilité chez les patients obèses est inférieur et qu'il peut vraiment être amélioré grâce à la perte de poids. Cependant, encore une fois, les données probantes ne sont pas très solides. Elles sont spécifiques et fortes pour certaines populations telles que les patientes atteintes d'un SOPK ayant des problèmes d'ovulation, qui peuvent retrouver spontanément leur ovulation et améliorer leurs résultats après avoir perdu du poids. Nous savons que si nous faisons une FIV, et nous avons publié des articles à ce sujet, il est plus difficile de faire des interventions en raison de difficultés purement techniques. Et comme je l'ai dit, cela a des répercussions sur l'implantation, la grossesse clinique et les naissances vivantes, et cela pourrait augmenter le taux d'échec.

Diapositive 32 Les risques concernent aussi les mères ayant un indice de masse corporelle élevé qui essaient de devenir enceintes. Pendant la grossesse, les risques de diabète gestationnel, de prééclampsie et de péripartum sont plus élevés,

et bien sûr, le taux d'accouchements opératoires, comme les césariennes, est plus élevé. Et les bébés peuvent avoir besoin d'être admis à l'USIN en cas de diabète, et ainsi de suite. Donc, la prévention est la meilleure médecine. Habituellement, nous allons conseiller aux patientes de perdre du poids. Cependant, il arrive que ces patientes éprouvent des difficultés et qu'il soit difficile de perdre du poids, dans un scénario clinique où la patiente est plus âgée et où il est difficile d'atteindre les deux objectifs en même temps. Nous en tenons compte lorsque nous les conseillons.

Diapositive 33 En dehors d'un dysfonctionnement ovulatoire, nous disons habituellement aux patientes obèses qu'elles pourraient avoir besoin d'une dose plus élevée de médicaments en cas de traitement. Et nous parlons des impacts sur la qualité des ovules, de la fonction endométriale, du taux de fausses couches et de l'environnement mère-fœtus. Ce sont toutes des choses, je ne fais que les répéter, qui sont très importantes.

Diapositive 34 En matière de fertilité, on oublie souvent les hommes et l'impact de l'obésité sur les caractéristiques des spermatozoïdes. Nous savons que la diminution de la quantité de spermatozoïdes est plus fréquente chez les hommes obèses et que cela peut avoir un impact sur la motilité des spermatozoïdes. Certains problèmes peuvent donc être associés à des facteurs masculins en lien avec un indice de masse corporelle élevé, et c'est quelque chose qu'il ne faut pas oublier non plus.

Diapositive 35 De nombreuses études ont démontré que les spermatozoïdes sont moins nombreux et comportent plus souvent des anomalies chez les hommes obèses. On observe également une altération des fonctions spermatiques, ce qui affecte la motilité des spermatozoïdes. On constate aussi des modifications endocriniennes, ce qui affaiblit la production d'hormones. Il y a une plus forte corrélation avec la dysfonction sexuelle, en particulier érectile et éjaculatoire. Et s'ils deviennent diabétiques, nous parlons alors du risque d'éjaculation rétrograde. Cela crée un problème totalement différent. Comme je l'ai dit, des problèmes médicaux, y compris le diabète, en découlent. Ce sont des choses qu'il faut garder à l'esprit, les patientes ne sont pas les seules touchées, les hommes aussi.

Diapositive 36 Selon la recommandation de la Société canadienne de fertilité et d'andrologie concernant l'obésité, avant de commencer un traitement de fertilité, les patients devraient vraiment essayer de prendre en charge les comorbidités appropriées comme le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie. Et ce sont des facteurs que le clinicien examinera. Ce sont des éléments qui sont habituellement vérifiés à la clinique lorsque la patiente commence son processus de fertilité. Nous informons les patientes que le plus important est de changer leur mode de vie, parce que l'alimentation et l'exercice ne concernent pas seulement leur parcours vers la fertilité, nous voulons qu'elles modifient leurs habitudes en matière d'alimentation et d'exercices, pour vivre longtemps et en bonne santé. Et cela a une incidence sur leur santé globale. Donc, c'est ce que nous conseillons comme premier choix, et si nous ne sommes pas en mesure de le faire, alors nous parlons d'autres solutions, comme des interventions médicales ou chirurgicales possibles au besoin. Malheureusement, elles ne sont pas toujours accessibles ou peuvent coûter cher.

Diapositive 37 L'exercice physique et la fertilité.

Diapositive 38 On ne peut pas vraiment dire qu'il y a un moment où l'exercice physique n'est pas bon. L'exercice est toujours une bonne chose. Donc, la recommandation est de 30 à 45 minutes d'exercice physique modéré par jour. Un article a récemment été publié il y a quelques semaines. À ce sujet, je ne sais pas quand cette conférence aura lieu, mais vous verrez que ses auteurs affirment qu'il y a maintenant une corrélation avec une espérance de vie plus longue et une meilleure qualité de vie avec des exercices physiques modérés à intenses pouvant durer jusqu'à une heure par jour, tous les jours. Jusqu'à maintenant, tout ce que nous savons au sujet de l'exercice physique, c'est que plus vous en faites, mieux c'est. Il est donc certain que tout le monde peut en bénéficier, que vous soyez en surpoids ou non. Il faut donc garder cela à l'esprit, et je ne recommanderais généralement pas à quelqu'un de cesser de faire de l'exercice physique. Certaines patientes sont extrêmement athlétiques, et c'est une toute autre histoire. Ces patientes peuvent présenter leurs propres problèmes endocriniens en raison de leurs entraînements sportifs extrêmes.

Diapositive 39 Conseils sur le mode de vie pour les personnes confrontées à l'infertilité. Une vaste étude découlant d'une analyse d'une base de données Cochrane a été publiée l'an dernier. Elle a permis d'examiner près de 5 400 dossiers. Vous pouvez la voir dans le coin supérieur. Les données ont été filtrées parce que la revue Cochrane a besoin de documents factuels de bonne qualité. Elle observe donc la répartition aléatoire globale et la bonne méthodologie de recherche. Et après avoir passé en revue toutes ces études et les avoir filtrées, Cochrane a inclus quatre études dans sa méta-analyse. Je présente cette diapositive simplement pour souligner l'importance de choisir le bon niveau de preuve lorsque vous conseillez les patients. Chaque sujet a sa publication, mais le niveau de preuve fait toute la différence. Donc, en tant que professeurs et enseignants universitaires pour des étudiants en médecine et des médecins résidents, nous rappelons toujours que la médecine factuelle est essentielle. Et c'est juste pour souligner combien il est parfois difficile de distinguer ce qui a de la valeur et ce qui n'en a pas. Il s'agit simplement de l'exemple parfait d'un sujet : celui des conseils sur le mode de vie.

Diapositive 40 Les stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques pour les patientes obèses. De nombreux nouveaux médicaments peuvent aider à perdre du poids. Et à ce stade, il n'y a pas de données disponibles pour comparer les taux de naissances vivantes. Donc, la réduction du poids peut aider, mais nous n'avons pas vu de preuves solides qui démontrent que cela change les résultats par rapport au taux de naissances vivantes. Mais à un moment donné, si la santé de la patiente s'améliore, c'est très utile.

Diapositive 41 Les toxines environnementales Il n'est pas difficile d'en parler, mais je pense que nous ne voyons ou ne connaissons pas grand-chose de ce que nous respirons, mangeons ou buvons. Tout ce qui nous entoure est tellement modifié, je pense que c'est ce qui a mené au marché biologique et à tout ce que nous voyons autour de nous.

Diapositive 42 Mais nous allons parler de choses courantes. La caféine. Beaucoup de personnes s'inquiètent de leur consommation de café et se demandent si elles peuvent boire du café lorsqu'elles essaient de devenir enceintes. Est-ce que cela va causer un problème? Après des études approfondies, l'American Society recommande actuellement de prendre une à deux tasses de café par jour, et je ne parle pas des tasses grand format de chez Tim Horton, je parle d'une tasse de café de taille classique. C'est acceptable. En ce qui concerne l'alcool, il n'y a pas de limite sécuritaire si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir. À l'heure actuelle, rien n'indique que l'alcool soit bon. Donc, l'American Society of Reproductive Medicine recommande actuellement de ne pas dépasser deux consommations par jour. Mais si vous essayez de devenir enceinte, je demanderais généralement aux patientes d'éviter l'alcool, même pour les hommes, parce que cela a aussi des conséquences négatives sur le sperme.

Diapositive 43 Le tabagisme. Tout le monde est conscient de ses effets négatifs. Il n'y a donc pas de moment où fumer est acceptable. Cela a aussi une incidence sur la fertilité, et de nombreuses études ont démontré qu'il y a une corrélation avec l'infertilité. Nous conseillons donc fortement aux patients d'arrêter de fumer. Et cela comprend les cigarettes électroniques.

Diapositive 44 Il a été démontré que le tabagisme réduit la capacité de concevoir un enfant, retarde la conception, augmente le risque de fausse couche et entraîne la survenue précoce de la ménopause. Cela endommage les ovaires. Lors des cycles de FIV, nous observons aussi que cela réduit le nombre d'ovules.

Diapositive 45 Donc, nous conseillons vraiment aux patientes de ne pas utiliser de cigarettes électroniques, parce qu'elles contiennent beaucoup de produits chimiques. Nous leur demandons de ne pas y toucher. Ce n'est pas une solution acceptable. Tout ce qui est inhalé n'est pas très bon. Tous les produits chimiques sont mauvais pour vous et sont probablement mauvais pour votre potentiel de reproduction et pour votre bébé. Cet article a été publié en 2018

Diapositive 46 Il examine les conséquences du tabagisme sur la reproduction. Et vous pouvez voir ici ce dont nous avons parlé, le retard de conception, l'épuisement de la réserve folliculaire ovarienne, donc moins de follicules et un impact sur les caractéristiques du sperme. Le potentiel mutagène est donc une autre question à garder à l'esprit. Les effets d'une grossesse précoce. Essentiellement, en cas de grossesse à un jeune âge, les bébés sont toujours plus petits. L'hypothèse de Barker présente les effets du tabagisme maternel sur l'avenir des enfants de sexe masculin. Donc, les choses auxquelles la mère est exposée pendant sa grossesse peuvent avoir une incidence à long terme sur son enfant à naître. Et bien sûr, comme je l'ai mentionné plus tôt, cela a un impact sur la fertilité en cours de traitement. Donc, ce n'est jamais une bonne chose et nous recommandons fortement aux patientes de cesser de fumer. Abstenez-vous de fumer du cannabis.

Diapositive 47 Jusqu'à maintenant, notre recherche à l'Université de Western Ontario a porté sur les rats et a démontré des effets sur le développement des fœtus de rat dont la mère avait été exposée au cannabis. En tenant compte de l'hypothèse selon

laquelle cela peut avoir un impact, et c'est probablement le cas, nous recommandons d'éviter la consommation de cannabis lorsque des personnes essaient de concevoir un enfant. Et c'est encore une fois quelque chose dont nous parlons aux patientes et que nous leur demandons. Il est intéressant de voir que parmi les patientes qui viennent chercher un traitement de fertilité dans notre clinique, la plupart d'entre elles savent qu'elles devraient arrêter d'en consommer et l'ont fait avant même d'arriver chez nous. Si elles n'ont pas encore arrêté, nous leur conseillons de le faire. Cela s'applique également aux hommes.

Diapositive 48 C'est très difficile. Nous essayons de dire aux patientes d'éviter les produits qui peuvent contenir beaucoup de pesticides, comme les fruits rouges, de rechercher des produits biologiques et de veiller à ce qu'ils ne comportent pas d'additifs également. Il est donc très, très difficile de les éviter. Je suppose qu'un bon lavage et la réduction des substances pouvant contenir de fortes doses de pesticides est une bonne solution. Mais encore une fois, il n'y a pas encore de corrélation avec les résultats potentiels. Il n'existe aucune preuve solide, mais on remarque une tendance très difficile à prouver à ce stade-ci.

Diapositive 49 Les cosmétiques et autres produits. Il s'agit d'un autre exemple de ce que contiennent votre shampoing, votre savon ou votre dentifrice, ainsi que tous ces microplastiques. Tout un nouveau monde. Essayez simplement de vous informer et demandez aux patientes de s'informer sur ce qu'elles utilisent, d'examiner ce qui se trouve dans leurs produits et de faire des recherches sur Internet pour vérifier si ce qu'elles utilisent ne nuit pas à la conception d'un enfant. Mais ces produits sont très, très difficiles à éviter car il s'agit de produits de la vie quotidienne accessibles en tout temps.

Diapositive 50 Pour résumer, l'alimentation, l'exercice et les facteurs environnementaux ont un rôle à jouer dans la fertilité et la fécondité. Les preuves ne sont pas très solides, mais elles s'améliorent et certaines règles font appel au bon sens et doivent être suivies. Nous essayons toujours de conseiller les patientes à cet égard. Et nous essayons de les encadrer en ce qui concerne la fenêtre de fertilité et le type de suppléments dont elles ont réellement besoin pour poursuivre leur parcours de fertilité et atteindre leur objectif. Et nous les conseillons au sujet de leur poids, en surveillant leur poids, des méthodes de traitement ou de leur approche d'un mode de vie plus sain, ce qui peut avoir une incidence sur leurs chances de concevoir un enfant et sur la santé de leur bébé. Certains éléments qui peuvent être nocifs ou qui sont reconnus comme tels doivent être mis en évidence. Le tabac et le cannabis, assurément. Ces éléments doivent être soulignés. Il ne faut pas oublier non plus, lorsque nous parlons aux patientes, de tenir compte de leur secteur professionnel. Certaines patientes sont exposées à des produits chimiques sur leur lieu de travail, et c'est quelque chose qu'elles devraient porter à l'attention de leur médecin pour en discuter davantage.

Diapositives 51-54 Voici une liste de ressources pour certaines des questions que nous avons abordées. J'espère que vous trouverez cela utile. Ce fut un plaisir de faire cette présentation.

Diapositive 55 Section terminée. Veuillez accéder au portail de la classe en ligne, Digital Chalk, pour revoir cette présentation et effectuer les exercices relatifs à ce contenu.