

2EMES RENCONTRES DES
SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT
EN NOUVELLE-AQUITAINE
Le cancer... et après ?

PRESERVATION DE LA FERTILITE : ET APRES ?

ANGOULÊME 27 AVRIL 2023



PRESERVATION DE LA FERTILITE : ET APRES ?

Dr CARRIERE Jennifer

CHU Bordeaux

CPFA

■ Angoulême 27 Avril 2023

CE QUE DIT LA LOI

La loi de bioéthique relative à l'assistance médicale à la procréation

L' article L 2141-II modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 :

« Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une AMP, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. »

Article L2141-II du CSP **considérée dans tout protocole de soin**



Action 8.1 : Assurer l'accès à la préservation de la fertilité

STRATÉGIE DÉCENNALE DE LUTTE CONTRE LES CANCERS

- PREVENIR
- LIMITER LES SEQUELLES DES TRAITEMENTS
- PROMOUVOIR LA RECHERCHE
- AMELIORER L'OFFRE

Quatre axes composent la stratégie décennale de lutte contre le cancer :

- Axe 1 : **Améliorer la prévention,**
- Axe 2 : **Limitier les séquelles et améliorer la qualité de vie,**
- Axe 3 : **Lutter contre les cancers de mauvais pronostic,**
- Axe 4 : **S'assurer que les progrès bénéficient à tous.**



STRATÉGIE DÉCENNALE DE LUTTE CONTRE LES CANCERS 2021-2030

DES PROGRÈS POUR TOUS,
DE L'ESPOIR POUR DEMAIN



CONTEXTE

- L'incidence de tout type de cancer chez les femmes de 15 à 39 ans est de 52,3 pour 100 000

You L., Lv Z., Li C., Ye W., Zhou Y., Jin J., Han , 2019. ESMO Ouvert.

- L'incidence du cancer chez les femmes en âge de procréer est de 7 %
- Progrès dans le diagnostic et les traitements précoces : **Augmentation des taux de survie**
- Cancer chez les femmes < 40 ans : 1, Cancer du sein, 2, cancer thyroïde, 3, mélanome,

Mahajan N.. J. Hum. Reprod. Sci. 2015

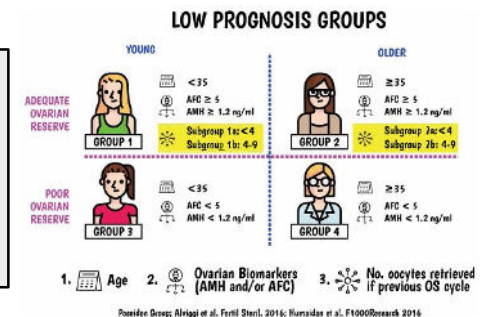
AU PRÉALABLE : ÉVALUATION DE LA RÉSERVE OVARIENNE

- **AMH** (Bilan sanguin à n'importe quel moment du cycle), remboursé
- **Echographie pelvienne** sus-pubienne et endovaginale avec
 - Comptage des follicules antraux entre J2 et J5 du cycle si possible
 - Si vierge: écho sus-pubienne exclusive ou IRM
- **Pas de consensus sur les normes +++**
 - Critères de Poséidon (**Normes établies de mauvaise réponse en FIV**) : AMH < 1,2 ng/ml et/ou CFA < 5



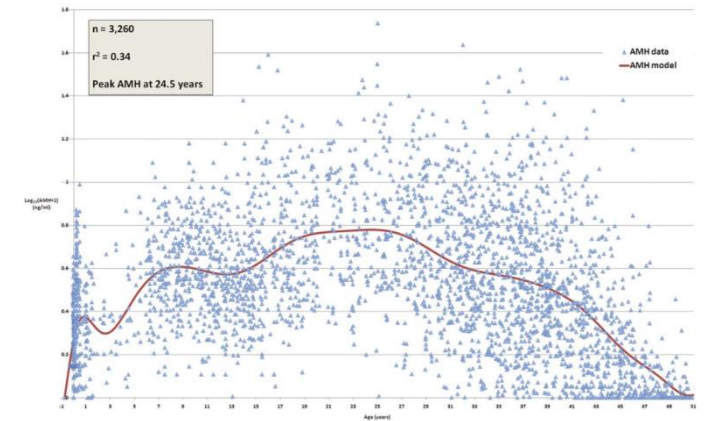
Valeurs de réserve ovarienne abaissée dans la littérature :

- *Critère de Bologne* : AMH inférieure à 0,5 ng/ml – 1,1 ng/ml – CFA inférieur à 5-7
- *Critère de Poséidon* : AMH < 1,2 ng/ml – CFA inférieur à 5
- *Etude de Hagen* : AMH < 1,1 ng/ml → risque d'IOP avec valeur prédictive positive de 96% chez les moins de 25 ans



AMH = HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE

- ❑ Est synthétisée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance jusqu'au stade petit antral et Inhibe l'entrée en croissance des follicules primordiaux
- ❑ **A ce jour, il n'existe pas de normes validées pour le taux d'AMH**
- ❑ Son taux est prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne
- ❑ MAIS ce n'est pas un bon marqueur de la fertilité spontanée
- ❑ Avant 25 ans, l'association entre le taux d'AMH et la réserve ovarienne est complexe → Prudence dans l'interprétation des taux d'AMH



RO CHEZ SURVIVANTES DU CANCER

- Diagnostic d'infertilité plus élevé chez les survivantes du cancer (RR 1,30; IC à 95% 1,23-1,37) par rapport aux femmes en bonne santé

Velez M.P., Richardson H., Baxter N.N., McClintock C., Greenblatt E., Barr R., Green M. Risk of infertility in female adolescents and young adults with cancer: A population-based cohort study. *Hum. Reprod.* 2021

- Taux d'AMH diminuent pendant la chimiothérapie avec une légère récupération 3 à 6 mois plus tard.
- Dillon K.E., Sammel M.D., Prewitt M., Ginsberg J.P., Walker D., Mersereau J.E., Gosiengfiao Y., Gracia C.R. Les niveaux d'hormones antimüllériennes de prétraitement déterminent le taux de récupération de la réserve ovarienne post-thérapie: changements aigus dans la réserve ovarienne pendant et après la chimiothérapie. *Fertil. Stérile.* 2013;
- AMH avant le traitement = prédicteur utile de la perte de la fonction ovarienne après la chimiothérapie, en plus de l'âge, qui est le seul autre prédicteur individuel établi

IMPACT CHIMIOTHÉRAPIE SUR L'AMH

- Baisse rapide des taux d'AMH après le début de la chimiothérapie
- Taux d'AMH plus faibles après le traitement par rapport aux valeurs prétraitement, en particulier dans le cas des protocoles avec alkylants.

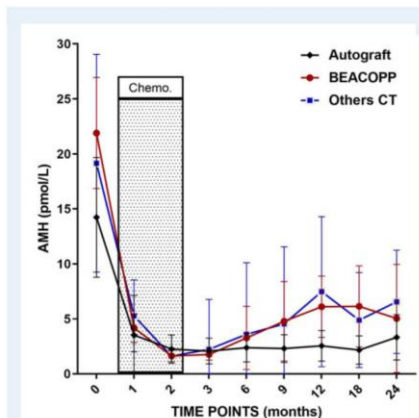


Figure 3. Dynamics of AMH serum levels across time in patients treated with alkylating protocols, either BEACOPP (n = 20), autograft (n = 13) or others (n = 23). Data are expressed as the geometric mean ($\pm 95\%$ CI). AMH, anti-Müllerian hormone.

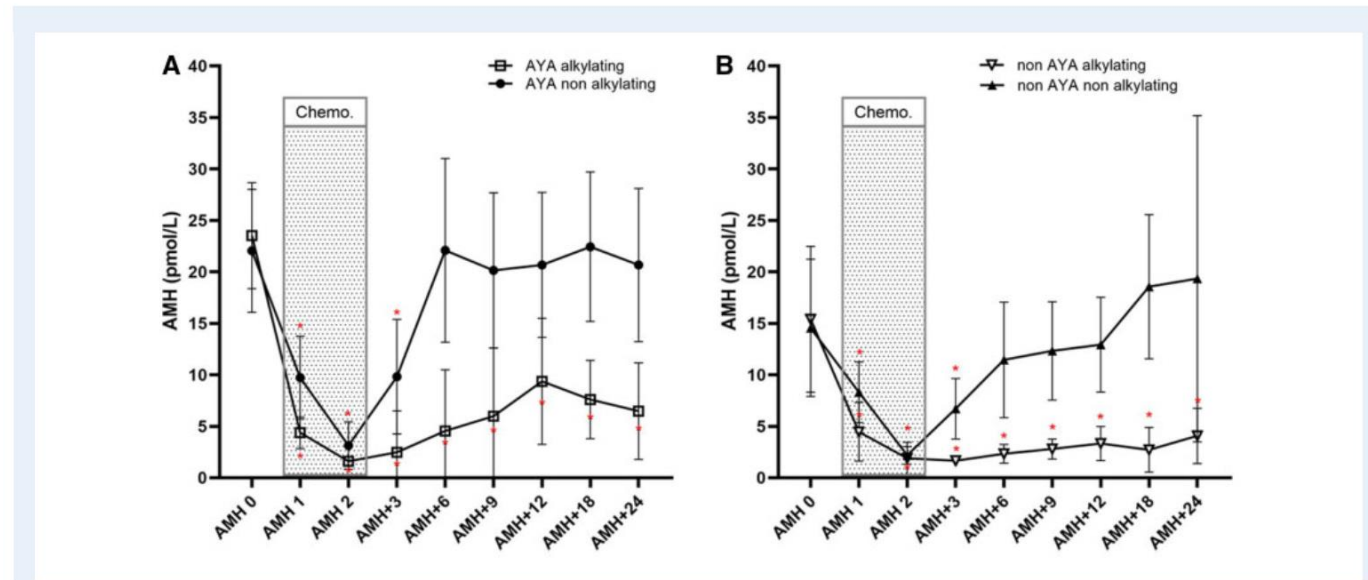


Figure 2. Dynamics of AMH serum levels across time in AYA (A, n = 65) and non-AYA (B, n = 57) patients according to chemotherapy protocols (ABVD vs alkylating). Data are expressed as the geometric mean ($\pm 95\%$ CI). * $P < 0.05$ by comparison with the corresponding AMH0. AMH, anti-Müllerian hormone; AYA, adolescents and young adults.

RO CHEZ SURVIVANTES DU CANCER

- Etude sur les marqueurs de la RO dans une population de survivantes du cancer en âge de procréer et de témoins d'âge similaire.
- réduction significative de l'AMH et de l'AFC chez les survivantes du cancer
- relation dose-dépendante entre les thérapies anticancéreuses et les marqueurs de la réserve ovarienne.

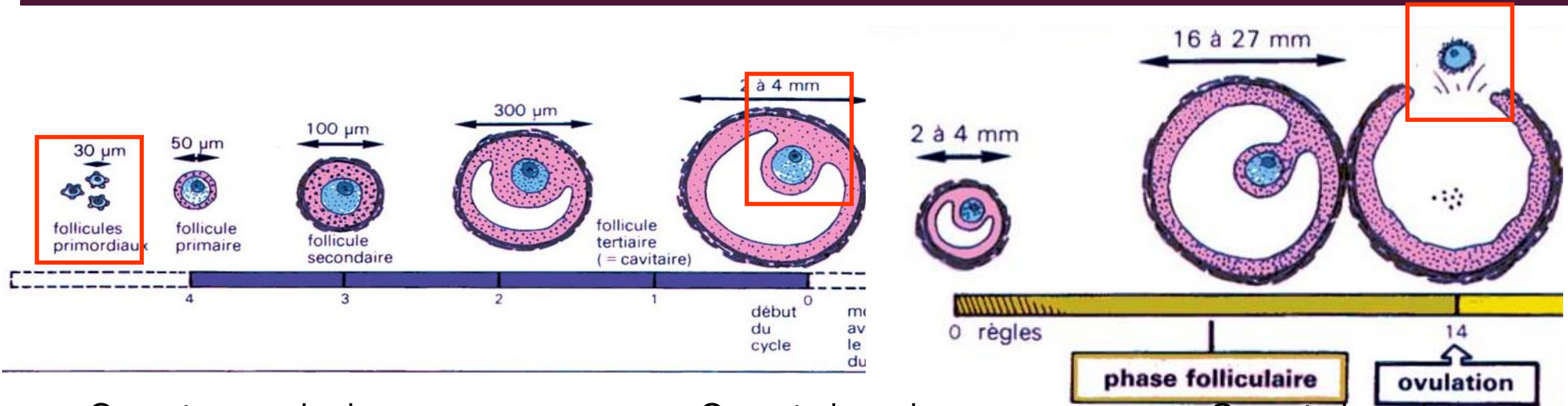
Gracia C.R., Sammel M.D., Freeman E., Prewitt M., Carlson C., Ray A., Vance A., Ginsberg J.P. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil. Stérile*. 2012;

RO CHEZ SURVIVANTES DU CANCER

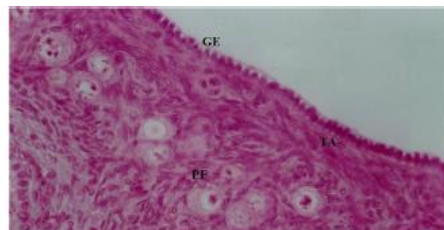
- Etude sur les effets à long terme du traitement du cancer infantile sur les marqueurs échographiques et hormonaux de la RO.
 - les marqueurs de la RO n'étaient remarquablement faibles que chez une minorité de survivantes du cancer infantile (SCC), même après un traitement par CT alkylante (6,5 à 13,0%).
 - MAIS les marqueurs de RO anormaux ont augmenté plus rapidement **après l'âge de 35 ans** comparativement aux témoins.
- Par conséquent, il faudrait conseiller à ces femmes d'essayer de concevoir plus tôt dans leur vie reproductive
 - *Van den Berg M.H., Overbeek A., Lambalk C.B., Kaspers G., Bresters D., van den Heuvel-Eibrink M.M., Kremer L.C., Loonen J.J., van der Pal H.J., Ronckers C.M., et coll. Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve. Hum. Reprod. 2018;*

DONC :Y PENSER AVANT

QUELLES STRUCTURES PRÉSERVER ?

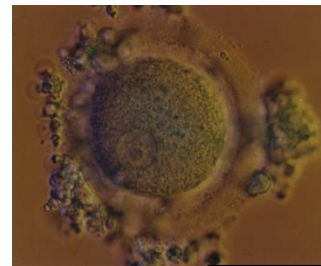


Ovocyte au sein du follicule primordial



Cryoconservation de tissu ovarien

Ovocyte issu du follicule antral



Cryoconservation d'ovocytes

Ovocyte issu du follicule pré ovulatoire



I. CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN

- En cas de traitement à haut risque gonadotoxique, chez l'enfant ou l'adulte (<36 ans, à discuter entre 36 et 38 ans au cas par cas)
- Prélever, congeler et conserver des fragments d'ovaire ou un ovaire entier.
- Conservation des **follicules primordiaux** présents dans la **corticale ovarienne**
- Greffe de fragments avasculaires de corticale ovarienne une fois la guérison obtenue
 - Greffe orthotopique +++ (cavité pelvienne) / Greffe hétérotopique



CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN : ET APRÈS ?

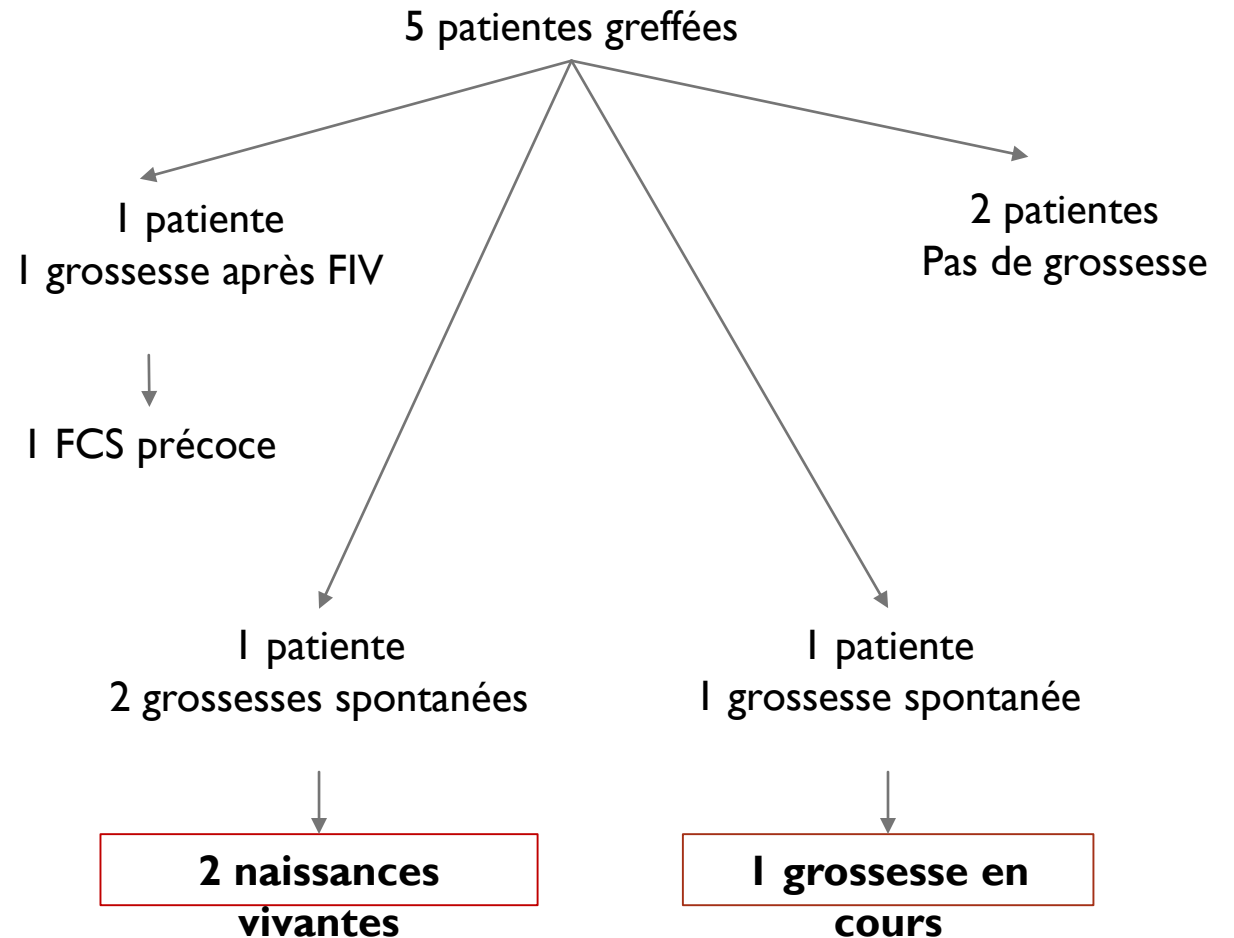
- **28,3% de grossesses et 22,9 % de naissances vivantes** dans une série de **74 patientes** FertiPROTEKT Van der Ven H Hum Reprod 2016
- **29% de grossesses et 23% de naissances vivantes** dans une série de **111 patientes** de 5 centres Donnez Fertil Steril 2015.
- **23 % de naissances vivantes** dans une série multicentrique de **60 cas** : Donnez J, Fertil Steril 2013
- **5,5% réutilisation, 23% naissances vivantes (11,4% spontanées et 11,4% apres FIV)** dans une série de 44 cas : Diaz Garcia 2018
 - *Taux de conception naturelle > 50 % souvent rapporté*
 - Selon les séries : **TNV de 18 à 70%**, qu'il y ait eu ou non CT avant CTO
 - Grossesses spontanées ou par FIV
 - Greffe sur ovaire controlatéral ou fenêtre péritonéale
 - Après technique de congélation lente (2 naissances rapportées apres vitrification : Suzuki 2015 et Shi Q 2017)

CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN : ET APRÈS ? AU CHU DE BORDEAUX ?

- Tissu ovarien → 2000
- Etude rétrospective de 9/2000 – 5/2021
- **Cryoconservation de tissu ovarien, suivi (n=75)**

Grefe de tissu ovarien : 5 patientes

- **7 %** des patientes ayant conservé du tissu (5/75)
- Greffe entre 4,2 et 14,1 ans après



CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN : ET APRÈS ? AU CHU DE BORDEAUX ?

Grossesses spontanées (sans greffe) : 15 patientes

20 % des patientes ayant conservé du tissu (15/75)

Indications initiales : Lymphome avec greffe (n=5), chimio seule (n=1)

Endométriose déjà opérée devant être réopérée (n=2)

Sarcome avec chimio (n=4)

KO bénins opérés devant être réopérés (n=1)

Leucémie aiguë avec chimio (n=1)

PAN avec chimio (n=1)

22 grossesses spontanées

16 naissances
vivantes

3 IVG

2 FCS
précoces

1 grossesse
en cours

CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN : ET APRÈS ?

Peut être réalisée après le début de la chimiothérapie +++

Restauration de la fonction endocrine

Restauration des cycles menstruels dans 95% des cas

Normalisation de la FSH en 4 mois

Augmentation de l'AMH en 5 à 6 mois

Fonctionnement pendant 4-5 ans en moyenne (fonction de l'âge lors de CTO et chimiothérapie avant la CTO)

± Réservées au rétablissement de la fonction procréatrice mais

Éviter un statut de ménopause (expérience danoise)

Déclenchement de la puberté

Première naissance après greffe de tissu prélevé en « prépuberté » (2015)

Risque de réintroduction de la pathologie néoplasique par l'autogreffe du cortex ovarien

CRYO PRÉSERVATION DE TISSU OVARIEN : ET APRÈS ? RISQUE DE RÉINTRODUCTION DE LA MALADIE...

- Pathologie à risque de réintroduction

de la maladie : leucémie aigues,
neuroblastome, lymphome de Burkitt

- Risque de réintroduction de la pathologie

maligne : détection de la maladie
résiduelle par RT-qPCR décrite pour les leucémies et les lymphomes
tumeurs solides à fort potentiel métastatique

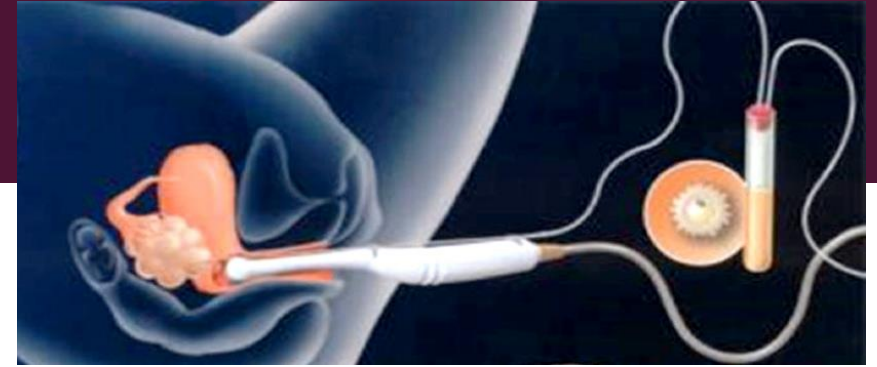
- Techniques : histologie, biologie moléculaire,

FISH, xénogreffe, NGS

Table 4 Best estimate of risk of the transmission of malignant disease

| | Overall quality of evidence | Strength of recommendation | Risk of transmission |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Leukemia | Moderate | Strong | High |
| Hodgkin's Lymphoma | Moderate | Strong | Low |
| Non- Hodgkin's Lymphoma | Low | Weak | Low |
| Breast cancer | Moderate | Strong | Low |
| Sarcomas | Low | Weak | Low |
| Gastro-intestinal cancer | Low | Weak | Moderate |
| Gynecological cancer | Low | Weak | Low |

2. VITRIFICATION OVOCYTES MATURES



- Ovocytes obtenus après:
- Stimulation hormonale contrôlée des ovaires (9-14j de traitement) « random start stimulation » - double stimulation
- Ponction des follicules ovariens par voie vaginale sous contrôle échographique sous anesthésie
- Recherche sous loupe binoculaire des complexes cumulo-ovocytaires
- Et congélation des ovocytes matures obtenus
- Progrès techniques+++ : vitrification autorisée en France en 2011

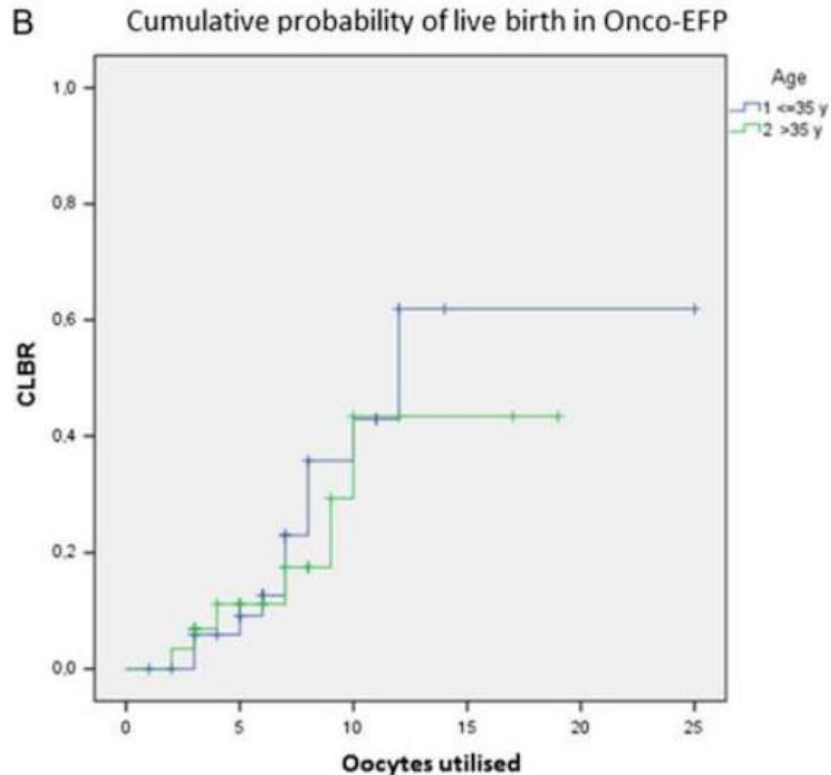
LA PONCTION OVOCYTAIRE APRÈS STIMULATION HORMONALE



VITRIFICATION OVOCYTES MATURES

- Post puberté
- Délai de mise en œuvre ++
- Non applicable après début de la chimiothérapie
- Pas de risque pour enfants nés

VITRIFICATION OVOCYTES MATURES : ET APRÈS ?



| Age ≤35. N = 42 | | Age >35. N = 38 | |
|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| N°oocytes | CLBR(95%CI) | N°oocytes | CLBR(95%CI) |
| 5 | 9.1 (-0.7-19) | 4 | 11.1 (-0.8-23.1) |
| 8 | 35.8 (14.3-57.2) | 9 | 29.3 (3.7-54.8) |
| 10 | 42.9 (19.7-66.1) | 10 | 43.4 (11.3-75.3) |
| 12 | 61.9 (35.4-88.5) | | |

1073 patientes (7,4% réutilisation)

Cobo 2018

Efficiency of oocyte vitrification and ovarian cortex cryopreservation in fertility preservation.

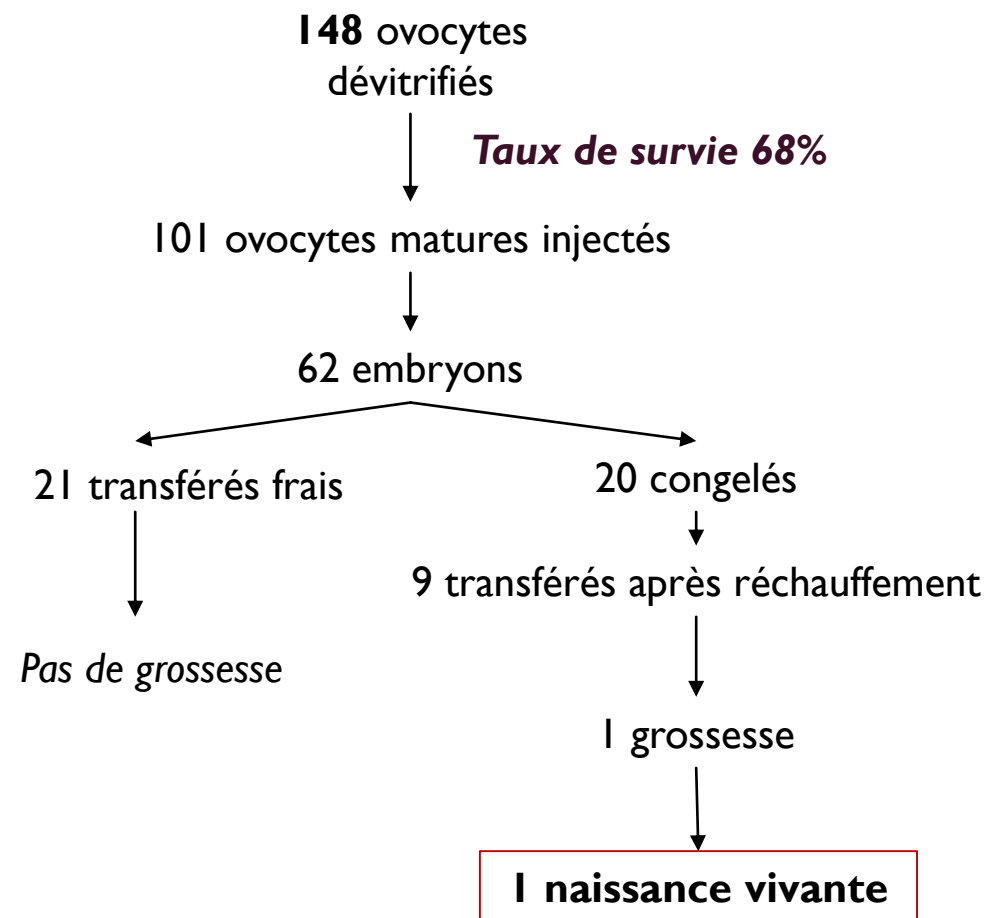
| OV | Patients (n = 49) |
|----------------------------------|-------------------|
| Warmed oocyte/patient | 5.1 (3.5) |
| Oocyte survival rate, % | 77.3 |
| No. of ET (fresh-frozen) | 68 |
| Surplus embryos/patient | 2.7 (2.2) |
| Warmed embryo/patient | 2.0 (1.7) |
| Embryo survival rate, % | 91.7 |
| No. of embryos transferred | 1.42 |
| CPR/fresh cycle (%) | 14/51 (27.4) |
| LBR/fresh cycle (%) | 11/51 (21.6) |
| CPR/transfer (%) | 20/55 (36.4) |
| LBR/transfer (%) | 16/55 (29.1) |
| No. of pregnancies | 21 (42.9) |
| No. of live births | 17 (34.7) |
| No. of pregnant patients | 20 (40.8) |
| No. of patients with live births | 16 (32.6) |

- 1024 femmes avant ttt gonadotoxiques
- 49 / 1024 utilisations
soit 4,7% réutilisation

Diaz Garcia 2018

VITRIFICATION OVOCYTES MATURES : ET APRÈS ? AU CHU DE BORDEAUX ?

- Utilisation ovocytes : 17 patientes
 - 5,4 % des patientes ayant conservé des ovocytes (17/316)
 - Délai moyen fin PF – utilisation :
2,6 ans +/- 1,5 ans (min 0,4 ans- max 5,3 ans)



VITRIFICATION OVOCYTES MATURES : ET APRÈS ? AU CHU DE BORDEAUX ?

- Grossesses spontanées : **49 patientes / 65 grossesses spontanéées**

- **16 %** des patientes ayant conservé des ovocytes (49/316)

- Indications :

Oncologiques (n=21, 43 %)

Cancer du sein (n= 11)

Lymphome (n=4)

Tumeur borderline (n=3)

Sarcome (n=1), T.maligne ovaire (n=1),

Tumeur ORL (n=1)

39 naissances
vivantes

10 FCS
précoces

8 IVG

7 grossesses
en cours

1 GEU

3. MATURATION IN VITRO

Ponction transvaginale échoguidée des petits follicules antraux suivie d'une mise en culture des ovocytes au laboratoire en vue de leur maturation

1991: première grossesse après MIV sans administration de gonadotrophines

Syndrome des ovaires polykystiques: > 5000 enfants nés

Efficacité en préservation de la fertilité?

MATURATION IN VITRO

- Technique proposée en cas d'urgence ou de contre indication à la stimulation,
- A réaliser par précaution *avant l'initiation de la chimiothérapie*
- Nécessité d'une réserve ovarienne normale pour espérer pouvoir cryoconserver un nombre suffisant d'ovocytes matures (nombre d'ovocytes ponctionnés corrélés au taux d'AMH et au CFA).



Mise en culture 24-48h:
MIV

Sonigo et al : **AMH >3,5 ng/ml et CFA >19 pour obtenir au moins 8 ovo II**

MATURATION IN VITRO : ET APRÈS ?

- Taux de NV par ovocytes vitrifiés après MIV : moins bon résultats que la stimulation hormonale.

| | IVM-FP | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | OO-IVM | ZYG-IVM | All IVM-FP |
| Female-patients | 15 | 10 | 25 |
| Thawing cycles | 18 | 10 | 28 |
| Age (years) | 39.0 [37.0–41.0] | 40.5 [39.8–42.0] | 39.0 [37.5–41.5] |
| Time from FP cycle to thawing (years) | 5.0 [5.0–6.0] | 5.0 [3.0–5.0] | 5.0 [4.2–5.7] |
| Oocytes or zygotes warmed/patient (total no.) | 6.0 [4.0–8.0] (98) | 3.0 [1.0–3.2] (26) | 4.0 [3.0–7.0] |
| No. oocytes or zygotes still frozen | 0 | 0 | 0 |
| Survival rate slow freezing vitrification | 54.5% | 73.1% | 59.2% |
| Fertilization rate* | 76.2% | - | 76.2% |
| No. embryos obtained | 49.1% | - | - |
| Percentage of good quality embryos (total no.) | 20 | 16 | 36 |
| No. embryo transfers | 0 | 13% (2) | 5.5% (2) |
| No. embryos transferred | 8 | 9 | 17 |
| Implantation rate** | 11 | 12 | 23 |
| | 18.2% (2/11) | 8.3% (1/12) | 13% (3/23) |
| No. live births | 2 | 1 | 3 |
| Live birth rate/patient | 13.3% | 10.0% | 12.0% |

MATURATION IN VITRO : ET APRÈS ? AU CHU DE BORDEAUX

- Sur les 65 patientes ayant réalisée une PF avec MIV dans l'étude du Dr CHARRIER, seulement 3 sont revenues utiliser leurs échantillons (10 ovocytes et 4 embryons décongelés) mais n'ayant conduit à *aucune grossesse*.

CONCLUSION :

- **Y PENSER**

Bilan RO au diagnostic de cancer

- Souvent baisse de la RO après cancer MAIS : informer qu'une faible réserve ovarienne n'affecte pas le taux de conception spontanée si elles souhaitent rechercher une grossesse à court terme.
- Grossesse spontanée +++
- Utilisation des ovocytes préservés ou tissu ovarien