Préservation de la fertilité

Dr Solène DUROS

Plateforme d'Oncofertilité

CECOS Rennes

Le 24 novembre 2022



Epidémiologie des cancers

- Chaque année:
  - 1700 enfants < 15 ans
  - 765 adolescents > 15 ans avec un taux de survie à long terme à 78%
  - 60000 survivants des cancers de l'enfance en France

ET APRES???

➡ Loi de bioéthique 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 assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de la fertilité»

➡ Plan cancer 2014-2019:

qualité de vie après le cancer

LIMITER LES SÉQUELLES ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE

EN BREF

1/ RECHERCHE

Développer la recherche est nécessaire pour mieux connaître et diminuer les séquelles, et améliorer ainsi la qualité de vie des patients. Des programmes de recherche ont été lancés dès 2021 pour mieux les caractériser, mais aussi pour développer des solutions thérapeutiques permettant d'éviter ou de réduire la toxicité des traitements. Pour mieux prendre en compte l'accompagnement des patients tout au long de leurs parcours, la recherche en psycho-oncologie est en cours de structuration.

2/ ACCÈS À L'INNOVATION ET PERTINENCE

Alors que la cancérologie est un domaine caractérisé par de nombreuses innovations diagnostiques et thérapeutiques, l'enjeu porté par la stratégie décennale est d'en faciliter l'accès aux personnes. Un soutien important a été apporté durant l'année écoulée au développement de l'activité d'oncogénétique, afin de rendre la médecine de précision accessible à tous. L'information sur l'offre existante de reconstruction post-traitement a également été renforcée.

3/ SOINS DE SUPPORT ET SÉQUELLES

Les soins oncologiques de support font partie intégrante du parcours de soins des patients atteints de cancer et contribuent à une meilleure qualité de vie immédiate et dans le temps long. L'année 2021 est marquée par l'élaboration d'un référentiel organisationnel national des soins oncologiques de support, qui permettra une homogénéisation des pratiques, une meilleure coordination des acteurs pour une amélioration du service rendu aux patients.

4/ SUIVI DES PATIENTS

Le suivi des patients contribue à l'accompagnement global de la personne. Il implique de nombreux acteurs de ville, hospitaliers, médicaux, paramédicaux et sociaux. Afin d'améliorer les parcours et de faciliter la mise en place d'une gradation du suivi ville/hôpital, de nouveaux outils pour la pratique ont été développés à destination des médecins généralistes, dont le rôle est essentiel par leur proximité, leur disponibilité et leur connaissance des patients.

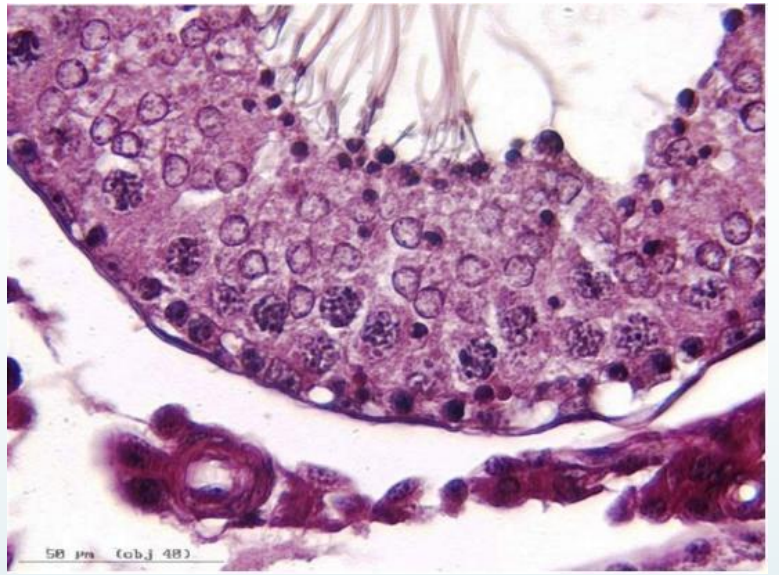
5/ QUALITÉ DE VIE

Pour soutenir les patients et maintenir leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches, de nombreuses actions ont été menées en 2021 sur différents champs. Dans un objectif de préservation des parcours de vie, des initiatives importantes ont été engagées en faveur du maintien dans l'emploi et de la poursuite des études des personnes malades. De nouveaux dispositifs ont été mis en place pour soutenir les aidants. Enfin, l'accès à l'emprunt a été facilité pour de nouvelles personnes.



PRESERVATION GAMETES CHEZ LE GARCON

Spermatogénèse

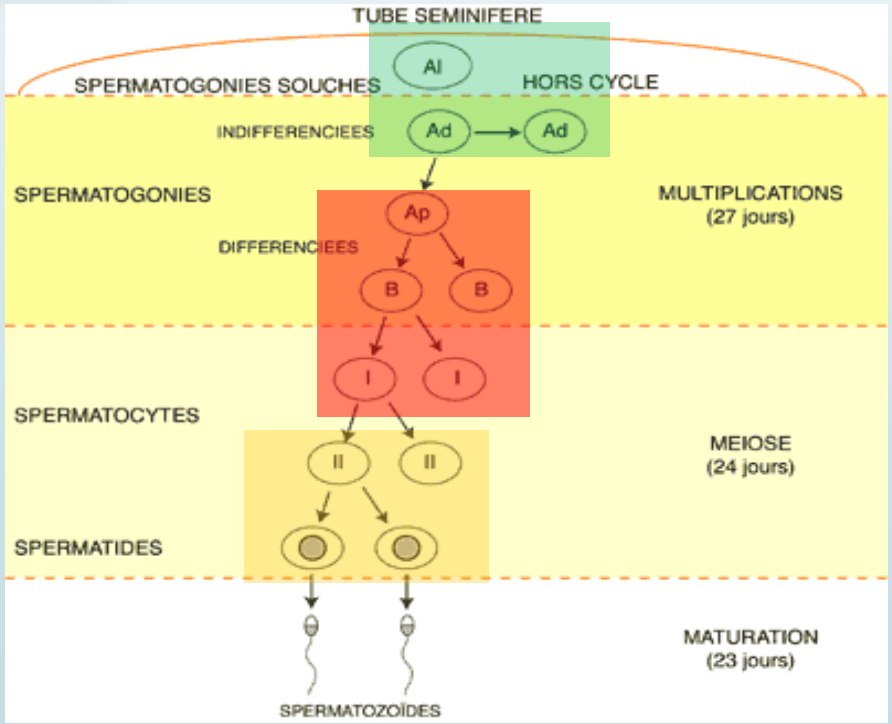


- Fonction testiculaire :
  - Fonction endocrine: cellules de Leydig (testostérone)
  - Fonction exocrine :
    - Spermatogénèse dans les tubes séminifères
    - Dès la puberté, renouvelée en permanence, dure 3 mois
- Puberté :
  - Maturation des cellules de Sertoli (multiplication pré-natale ➡ production de spz)
  - Formation de la BHT
  - Démarrage de la spermatogénèse

Pas de spermatozoïdes éjaculés < 13-14 ans < Spermatozoïdes éjaculés

Sensibilité aux traitements

- Testicule > Ovaires
- Atteinte endocrine : lésion cellules de Leydig (rare)
- Atteinte exocrine : lésion cellules germinales : aplasie germinale
- Sensibilité ⟷ stade de maturation cellulaire



Cellules les plus résistantes

Cellules relativement résistantes

Cellules les plus sensibles: division active

Impact des thérapeutiques chez garçon



- Le testicule pré-pubère n'est pas protégé des effets gonadotoxiques des traitements (chimiothérapie et/ou radiothérapie)
- Induire des altérations de des fonctions exocrine et endocrine.
  - Peu d'études chez enfant
  - Réduction de 50% de la descendance est rapportée chez les adultes survivants d'un cancer traité durant l'enfance par rapport à des adultes témoins (Green et al. J Clin Oncol 2010)
  - Augmentation significative de l'infertilité associant altération des paramètres spermatiques et diminution du nombre d'enfants nés dans une étude de suivi de plus de 1 600 patients traités pour un cancer pendant l'enfance (Wasilewski-Masker et al. J Cancer Surv 2014)
  - Difficulté des associations chimiothérapie/radiothérapie

Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility

Marion Delessard, Justine Saulnier, Aurélie Rives, Ludovic D
and Nathalie Rives *

Chimiothérapie

Risque non évalué	Risque faible	Risque modéré*	Risque élévé*	Risque très élevé */**
Taxanes Irinotecan Oxaliplatine Cisplatine Gemcitabine Carboplatine Thérapies ciblées	**Alkylants** Cyclophosphamide <3,5 g/m² Ifosfamide <36 g/m² **Nitrosourés** Lomustine 1 g/m² avec alkylant Carmustine 500mg/m² avec alkylant **Antimétabolites** Azathioprine, Fludarabine Methotrexate 6-Mercaptopurine Cytarabine Dacarbazine **Vinca-alcaloïdes** Vincristine Vinblastine **Antibiotiques** Bleomycine Actinomycine D **Anthracyclines** Doxorubicine, Daunorubicine Mitoxantrone **Epipodophylotoxine** Etoposide	**Alkylants** Cyclophosphamide <3,5 g/-9 g/m² Procarbazine < 4 g/m² Ifosfamide 36 g/m²	**Alkylants** Cyclophosphamide > 9 g/m Procarbazine > 4 g/m² Thiotepa 400mg /m²	**Alkylants** Busulfan à dose myéloablative Melphalan en association à 140mg/m² Thiotépa 900mg/m² **Radiothérapie** Irradiation corporelle totale myéloablative (12Gy en 6 fractions et 3 jours ou équivalents) Irradiation testiculaire bilatérale > 2-3 Gy



Radiothérapie



- **Radiothérapie testiculaire ou pelvienne** est susceptible d'altérer de façon p ou totale la spermatogenèse.
- L'épithélium germinal étant très radiosensible
  - les spermatogonies sont altérées dès 0,15 Gy
  - reprise de la spermatogenèse <1-2 Gy ➔ moins fréquente à 2-3 Gy ➔ rare au-delà de 4 Gy
  - **Le fractionnement des doses induit une toxicité gonadique plus importante et plus durable que celle d'une dose unique** (irradiations corporelles totales).
  - Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO) pour le risque de stérilité est de 5 Gy
  - Lésions définitives cell de Leydig > 20 Gy chez le garçon pré-pubère mais l'insuffisance testiculaire endocrine est observée au-delà de 12 Gy

- **Radiothérapie cérébrale**
  - Corrélées à l'âge et à la dose totale délivrée.
  - Augmentation des pubertés précoces (avant 9 ans) pour radiothérapie cérébro-méningée de 18 à 24 Gy
  - Hypogonadisme hypogonadotrope dose-dépendante à partir de 30 Gy

Evaluation de la stratégie



- Facteurs extrinsèques :
  - Type de traitement
  - Pathologie
  - Stade
- Facteurs intrinsèques:
  - Âge
  - Stade pubertaire
  - Urgence à débuter les traitement

Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?

W Hamish B Wallace, Richard A Anderson, D Stewart Irvine

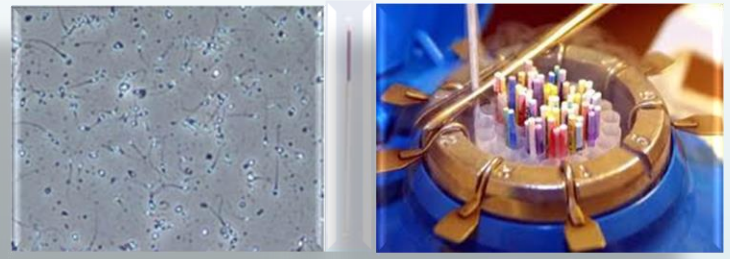


Risque élévé	Risque modéré	Risque bas
Irradiation corporelle totale (quelle que soit la dose, ablative ou atténuée)	Leucémie aigüe myéloblastique	Leucémie aïgue lymphoblastique
Chimiothérapie avant greffe de moelle osseuse	Ostéosarcome	Tumeur de Wilms
Radiothérapie testiculaire/pelvienne	Sarcome des tissus mous stade II/III	Sarcome des tissus mous stade I
Lymphome de Hodgkin avec alkylants à dose ablative	Sarcome d'Ewing non métastatique	Tumeurs germinales
Sarcome des tissus mous stade IV	Neuroblastome	Rétinoblastome
Sarcome d'Ewing métastatique	Lymphome non hodgkinien	Radiothérapie cérébrale < 24 Gy en fractionnement classique
	Lymphome de Hodgkin sans alkylants	
	Radiothérapie cérébrale > 24 Gy en fractionnement classique	

Techniques
Préservation de la fertilité chez le garçon



Conservation de spermatozoïdes



Conservation de pulpe testiculaire



Conservation de spermatozoïdes



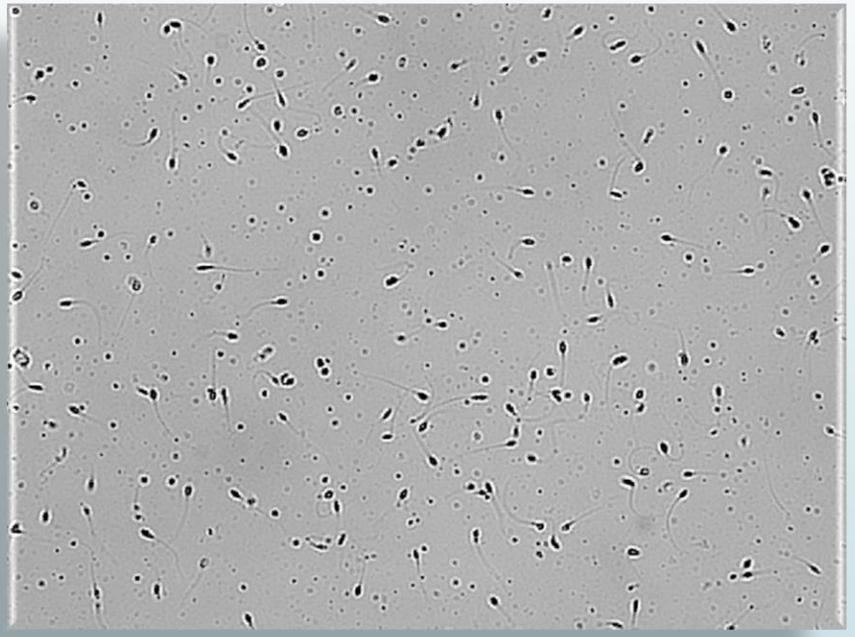
- Garçon pubère après début de la masturbation
- Pas de marqueur hormonal

- **AVANT TOUTE CHIMIOTHERAPIE**

- **Technique de référence**

- Rapidité de mise en œuvre +++

- Nécessité de faire plusieurs recueils



Biopsie testiculaire par MICRO TESE



- Garçon pubère
- Echec de recueil / Azoospermie
- Après concertation multidisciplinaire

- Une extraction de spermatozoïdes matures intra-testiculaires (Testicular sperm extraction ou TESE)

- La technique nécessite une intervention chirurgicale ; les prélèvements sont effectués par microchirurgie ou par biopsies multifocales ➔ transmis au laboratoire : individualisé des spz matures et les congeler

Conservation de spermatozoïdes

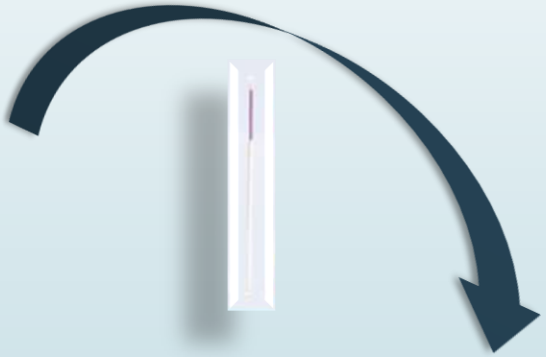


- Prélèvement : masturbation
- Congélation lente (Pas d'apport de la vitrification)
- Cryoprotecteurs : deshydratation
- Pas d'altération de la qualité des spermatozoïdes mais diminution du % de spz mobiles





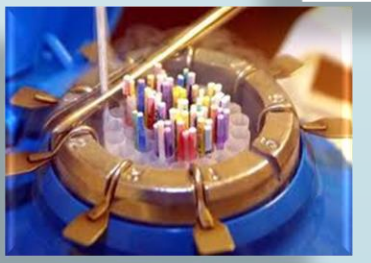




-196°C







Avantages



- Technique de référence en préservation de la fertilité masculine
- Préservation d'une grande quantité de spermatozoïdes
- Pas de réintroduction de la pathologie
- Toutes techniques d'AMP : IIU et FIV

Inconvénients



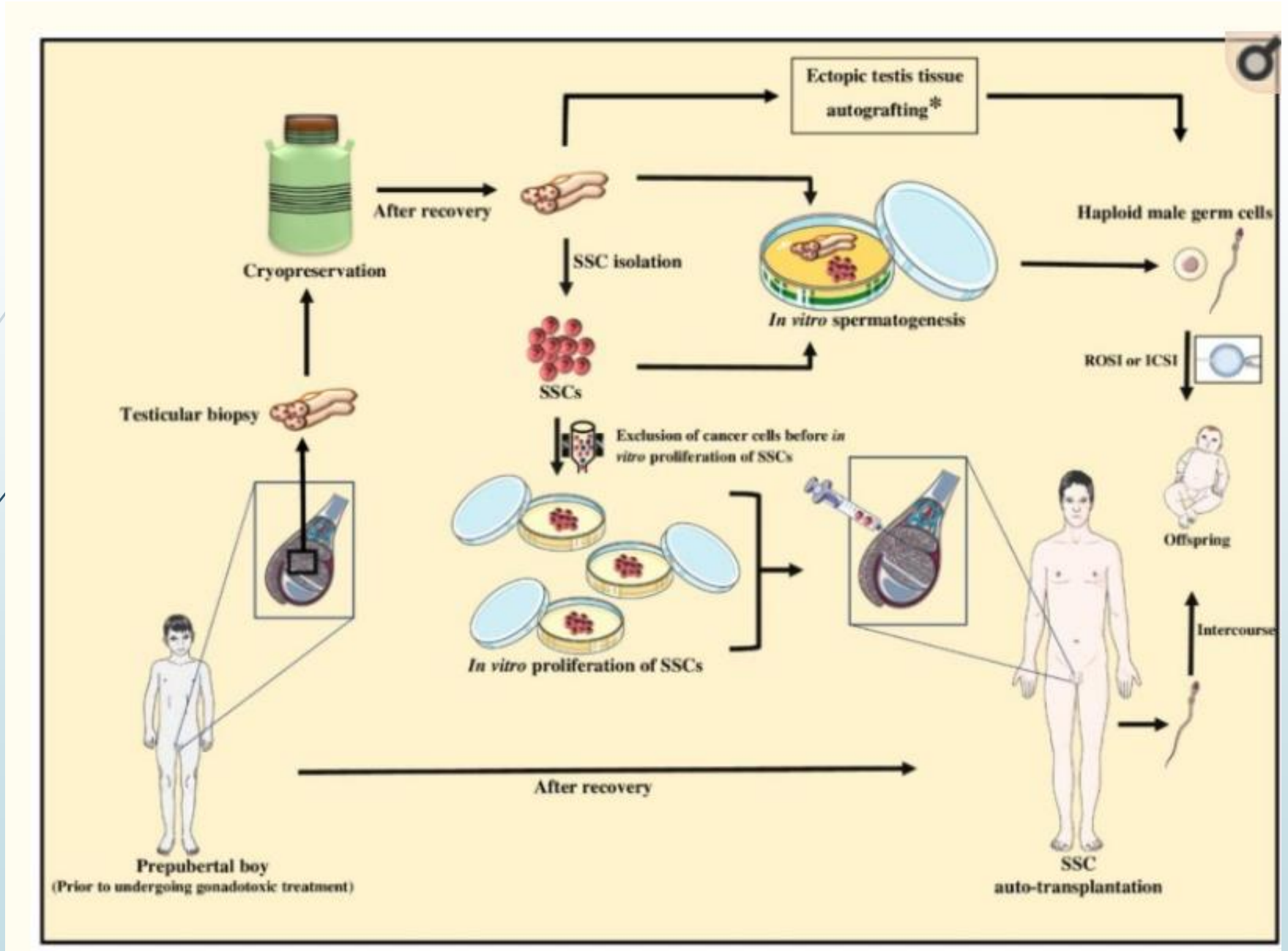
- Inaccessible chez les garçon pré-pubères
- Inaccessible chez les garçon pubères si pas de masturbation



Conservation de Tissu Testiculaire

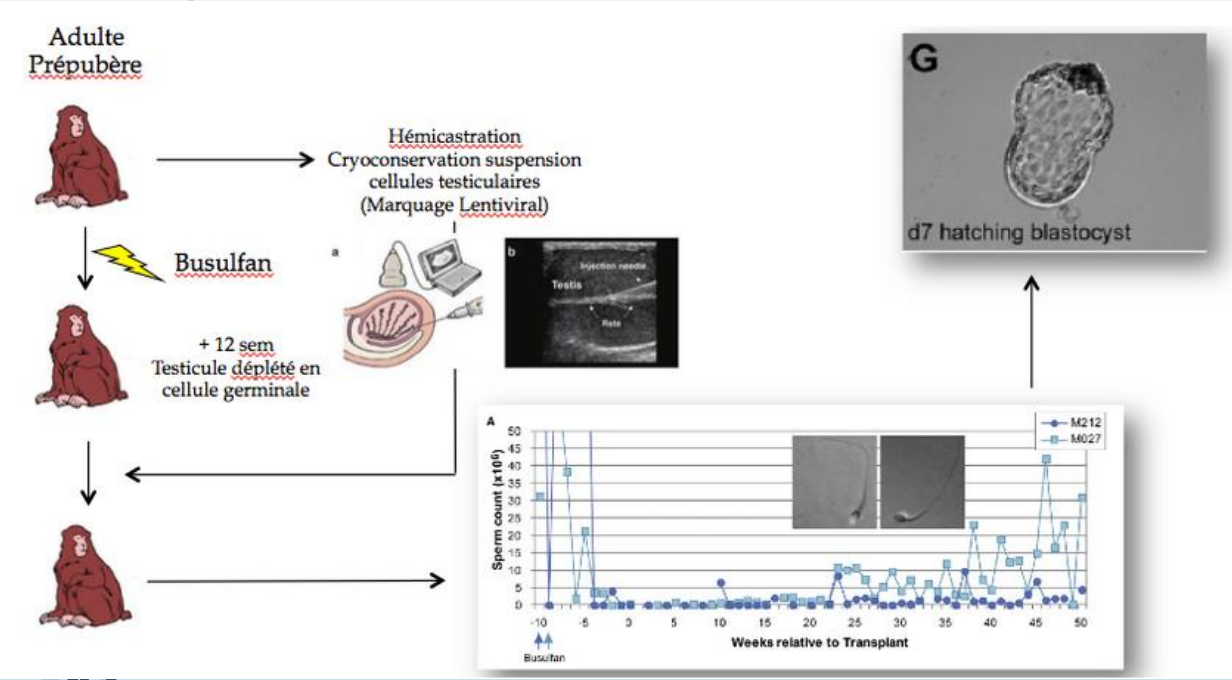


- Garçon quelque soit l'âge / pré pubère
- **SITUATION A HAUT RISQUE DE STERILITE : Busulfan à dose myeloablative, Melphalan, Thiopenta, Radiothérapie corps entier myeloablative, irradiation testiculiare >3 Gy**
- **Technique de recherche** (étude Prosperma)
- Réutilisation : **Aucune technique** actuellement **disponible** dans l'espèce humaine
  - Maturation *in vitro* des cellules germinales ou du tissu (souris : multiplication de spermatogonies et obtention de spermatozoïdes)
  - Allogreffes de cellules germinales → recolonisation des tubes séminifères, rete testis, canaux efférents → production de spz (plusieurs espèce dont primates)
  - Greffe tissulaire → restitution fonction endocrine et exocrine (souris)

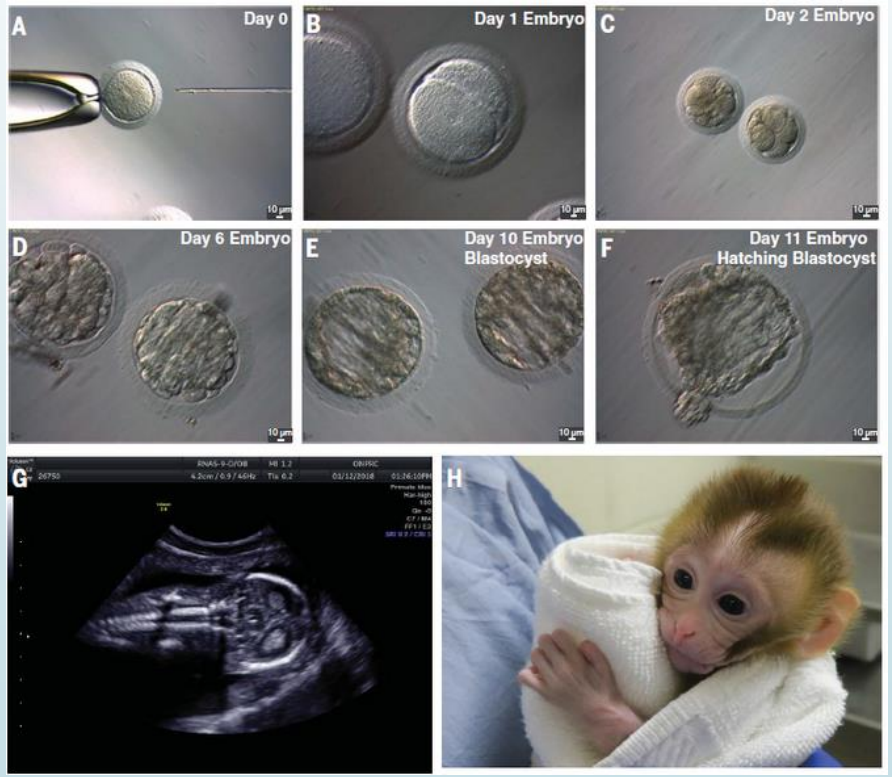

Ectopic testis tissue autografting*
Cryopreservation
After recovery
SSC isolation
In vitro spermatogenesis
Haploid male germ cells
ROSI or ICSI
SSCs
Testicular biopsy
Exclusion of cancer cells before in vitro proliferation of SSCs
In vitro proliferation of SSCs
Offspring
Intercourse
After recovery
Prepubertal boy
(Prior to undergoing gonadotoxic treatment)
SSC
auto-transplantation

Chez le singe

Extrait du tissu testiculaire des cellules souches ➔ réinjecter dans le testicule pour qu'elles aillent se nicher dans les TS ➔ spermatogénèse 20 sem ➔ FIV ➔ embryons



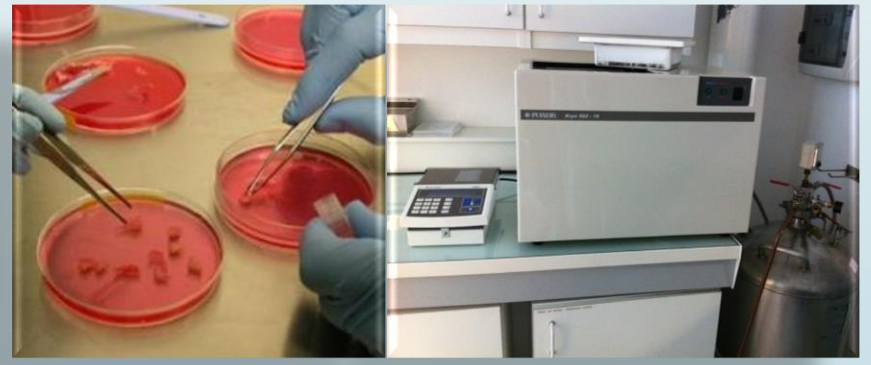
Greffer du tissu testiculaire pré-pubère entier dans le testicule restant en place ➔ biospie testiculaire ➔ FIV



Conservation de Pulpe Testiculaire

- Prélèvement : chirurgie
- Fragment de testicules **PAS DE TESTICULE ENTIER**
- Congélation lente de fragments de tissus





-196°C







Avantages



- Accessible chez le garçon pré-pubère

Inconvénients



- Nécessite une chirurgie
- Aucune production de spermatozoïde humains à l'heure actuelle

ONCOLOGIE | ONCOFERTILITE | CHIRURGIE | STAFF PLURIDISCIPLINAIRE

Rédacteur oncologue

Diagnostic

Traitement déjà réalisé

Traitement prévu

Anesthésie générale prévue
- ☐ oui
- ☐ non

Geste prévu

Date prévue

Traitement gonadotoxique
- ☐ oui haut risque
- ☐ oui risque intermédiaire
- ☐ oui bas risque
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Information concernant la fertilité au patient
- ☐ oui
- ☐ non

Si mineur, information concernant la fertilité aux parents
- ☐ oui
- ☐ non

Proposition de préservation de la fertilité
- ☐ faite et acceptée
- ☐ faite mais refusée
- ☐ faite, en réflexion
- ☐ non faite

Délai
- ☐ urgent <48H
- ☐ semi-urgent < 15 jours
- ☐ pas d'urgence

Sérologies prélevées (VIH,VHC,VHB,syphilis)
- ☐ oui
- ☐ non

Patiente réglée
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Patiente vierge
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Patient puberté
- ☐ oui
- ☐ non

Patient éjaculation
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Conclusion oncologue

Avis de l'oncologue sur la préservation de la fertilité
- ☐ favorable
- ☐ défavorable
- ☐ ne sait pas

Commentaire oncologue

Déroulement d'une consultation biologiste

- Moyenne 30 min
- En présence des parents systématique si mineur
- Systématique pubère

- Données importantes
  - Antécédents
  - Type de K
  - Puberté
  - Type de traitement +++ / Délai +++
  - Chimiothérapie débutée?

- Informations : impact des traitements sur la fertilité

PUBERTE +

- Âge des 1 er signes de puberté
- Ejaculation nocturne/masturbation
- Vie sexuelle entamée?

- Contraception +++ : protection des RS

PUBERTE NEG

- <u>Si tissu testiculaire</u> :
- explication par chirurgien pédiatres prélèvement/enjeu/ tenter de regrouper les gestes/ réutilisation encore expérimentale

Déroulement d'une consultation biologiste

- Conditions légales de réutilisation des gamètes
  - Vivant
  - Autorisation de l'oncologue
  - Fonction de la qualité des paillettes FIV ou IIU
  - Jusqu'à 60 ans ans (conjoint < 43 ans en FIV – 45 ans en IIU)
  - Relance annuelle (poursuite/destruction/don à la recherche)
  - Destruction en cas de Décès de l'AJA

- Si mineur : consentement à la congélation signé par les parents puis le mineur à sa majorité devra resigner le consentement à la congélation de ses gamètes

Parcours : Autoconservation de spermatozoïdes

Secrétaires
Oncologues

Prise de contact:
- par téléphone
- par fax / dx care: fiche oncofertilité

24 heures

Biologiste
IDE
Psychologue

Consultation pluridisciplinaire:
- Informations réglementaires et techniques
- Suivi psychologique

Le jour même

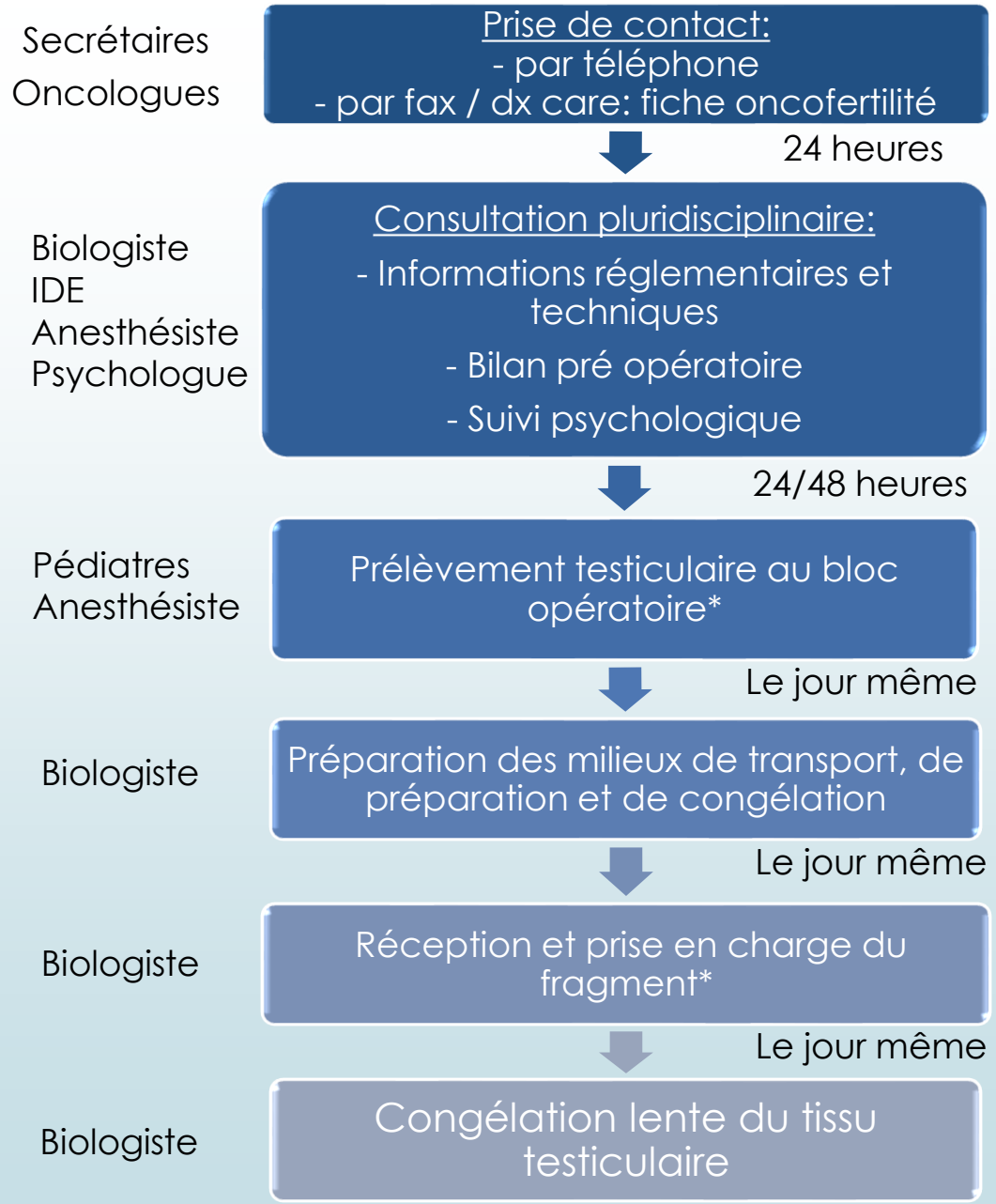
Prélèvement des spermatozoïdes par le patient

Le jour même

Techniciens

Congélation lente des spermatozoïdes

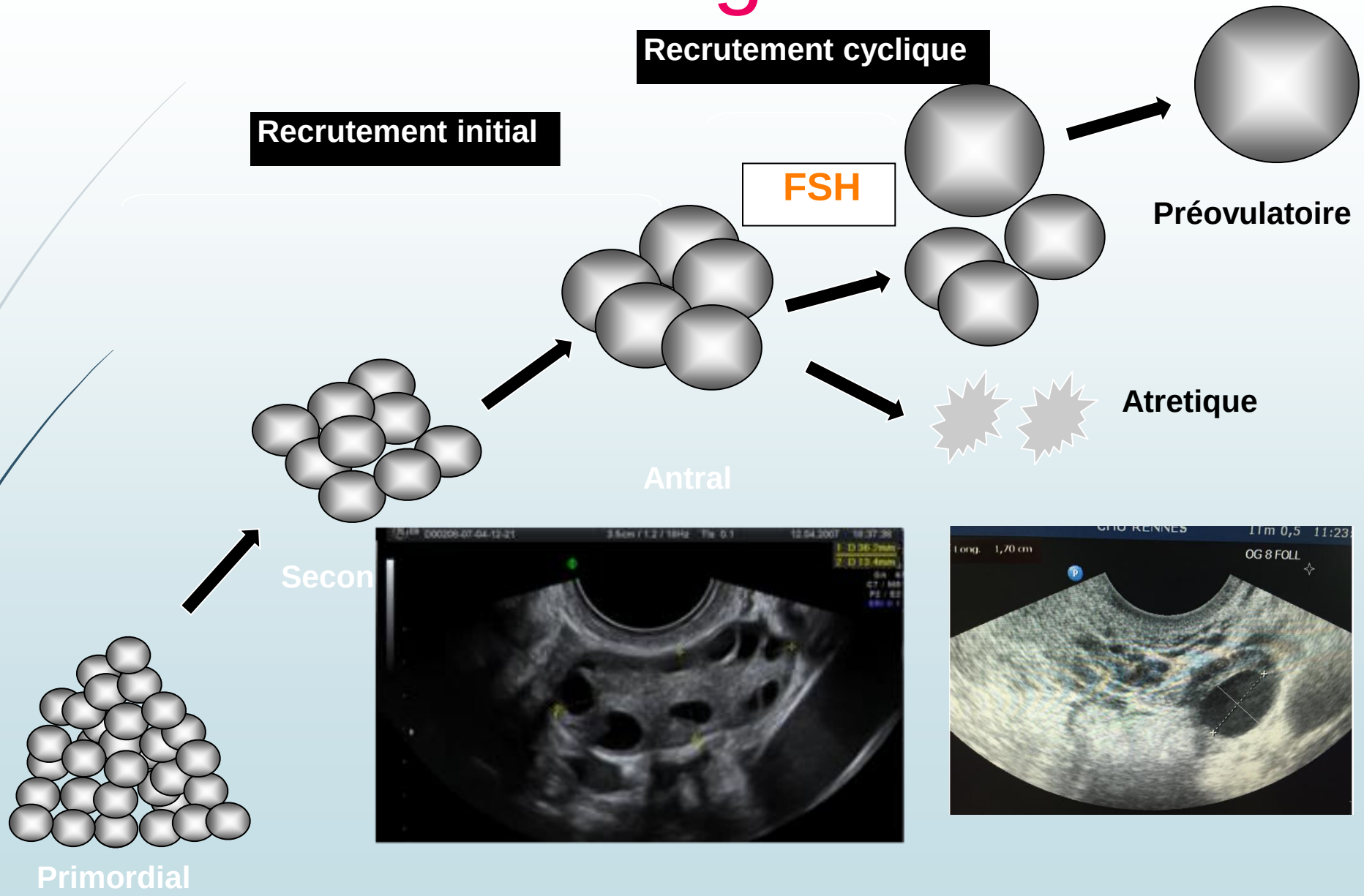
Autoconservation de pulpe testiculaire





PRESERVATION GAMETES CHEZ LA FILLE

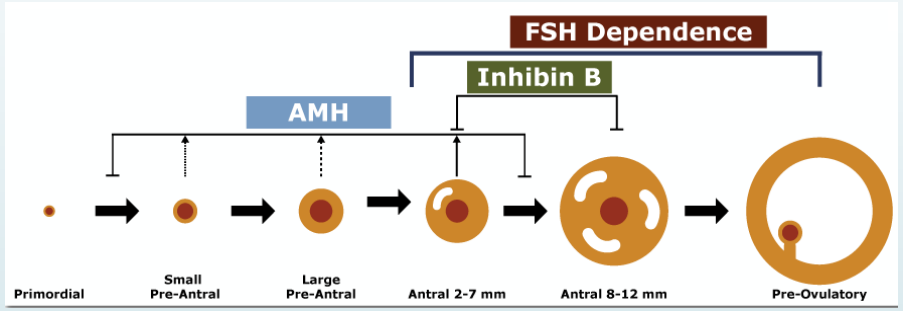
Folliculogénèse



Marqueurs de la réserve ovarienne = uniquement chez pubère

Hormone anti mullérienne (AMH)

- Sécrété par les petits follicules en croissance
- Indépendant du cycle



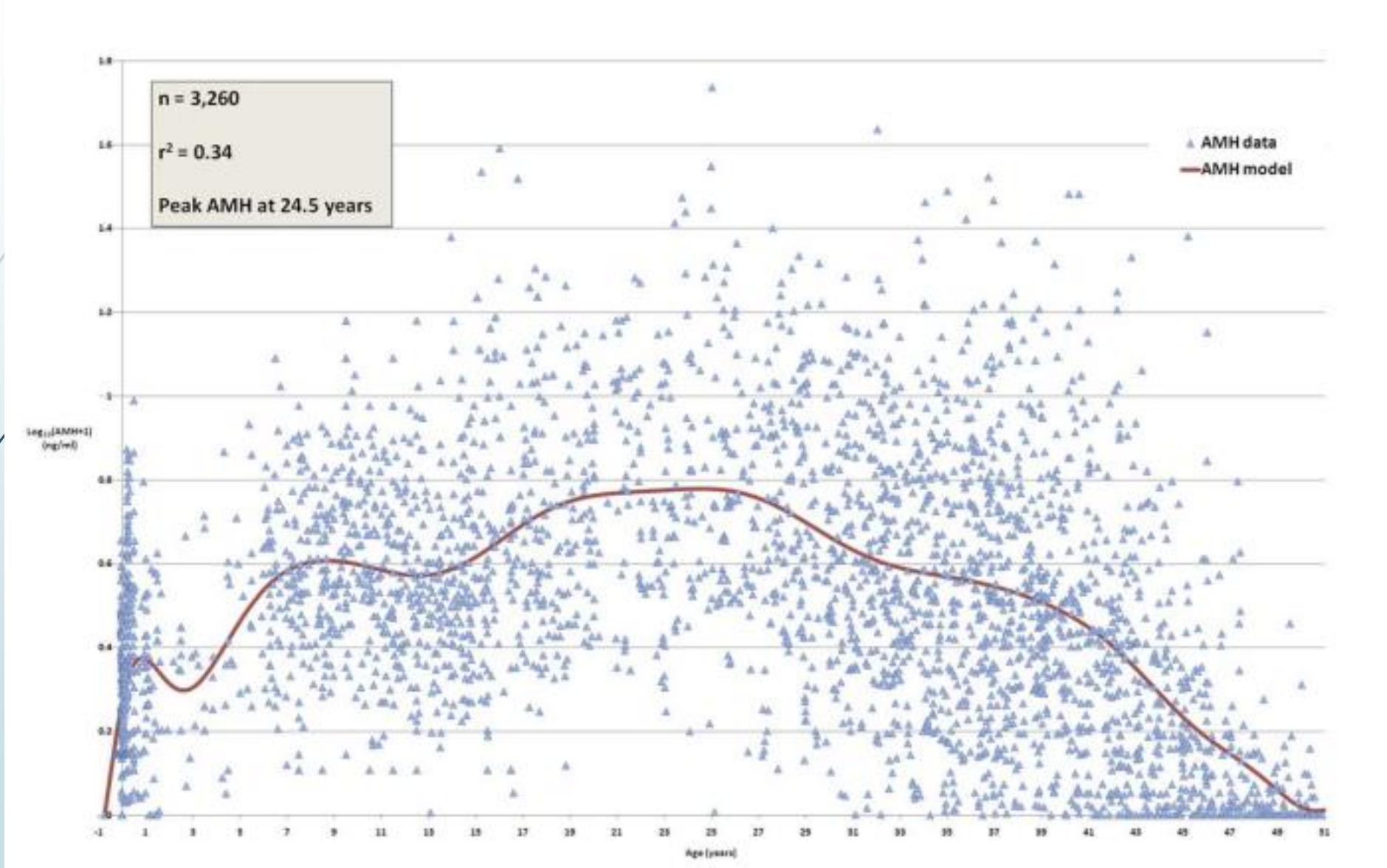
Compte des follicules antraux

- Nombre de follicules entre 2 et 9 mm
- entre J2 et J6 du cycle



A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause

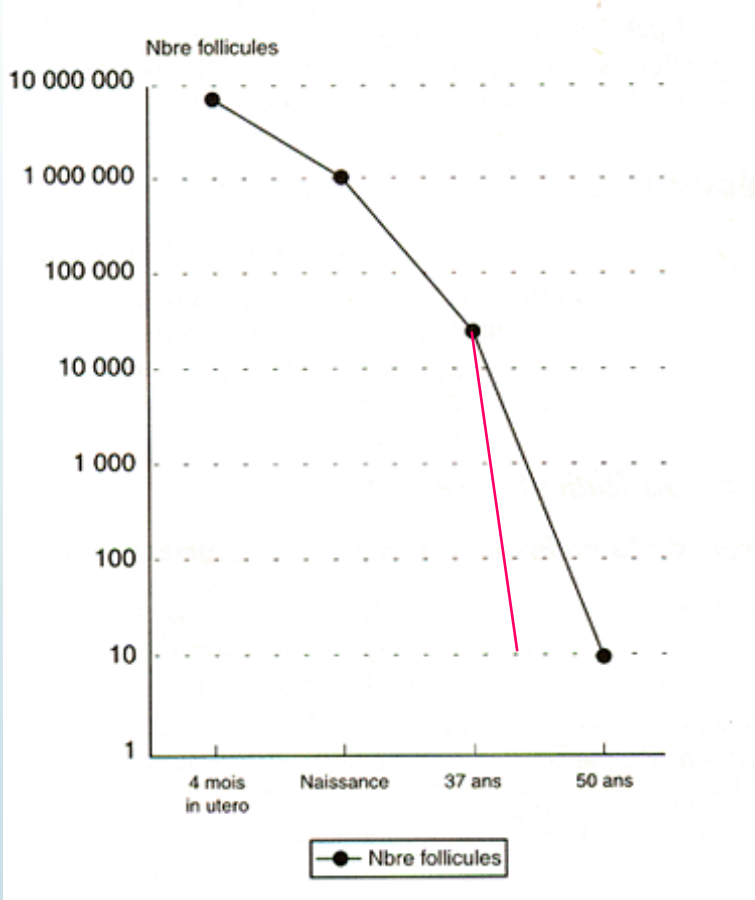
Thomas W. Kelsey[1], Phoebe Wright[2], Scott M. Nelson[3], Richard A. Anderson[4], W. Hamish B. Wallace[5]*



Impact des traitements

Dépend

- Age
- Réserve ovarienne
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Chirurgie



Toxicité chimiothérapie

Tableau 3 : Risque d'insuffisance ovarienne en fonction des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) d'après (14)

Non évalué	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Taxanes	**Antimétabolites**	**Alkylants**	**Alkylants**
Oxaliplatine	Azathioprine Fludarabine Methotrexate 6-Mercaptopurine Cytarabine	Cyclophosphamide >6 g/m² Ifosfamide >60 g/m² Lomustine 360 mg/m² Procarbazine > 6 g/ m² Melphalan 140 mg/m²	Busulfan à dose myéloablative
Irinotecan			Thiotepa > 600 mg/m²
Thérapies ciblées	**Vinca-alcaloïdes**		**Radiothérapie**
Carboplatine	Vincristine Vinblastine		Irradiation corporelle totale myéloablative à la dose de 12 Gy en 6 fractions et 3 jours ou équivalent
Cisplatine	**Antibiotiques**		**Pelvienne** ≥ 4Gy sur les 2 ovaires en l'absence de transposition
	Bleomycine Actinomycine D		
	Anthracyclines		
	Doxorubicine		
	Epipodophylotoxines		
	Etoposide		

Toxicité radiothérapie

- Dépend:
  - Age (20 Gy naissance, 18 Gy 10 ans,16,5 Gy à 20 ans)
  - Dose totale
  - Site
  - Susceptibilité individuelle
  - Association à d'autres traitements
  - Plus fragmenté moins effet délétère

- **Risque utérus radique**
  - Atrophie
  - Augmentation risque de FCS, MAP, RCIU
- **Risque d'insuffisance hypophysaire** >24-30Gy

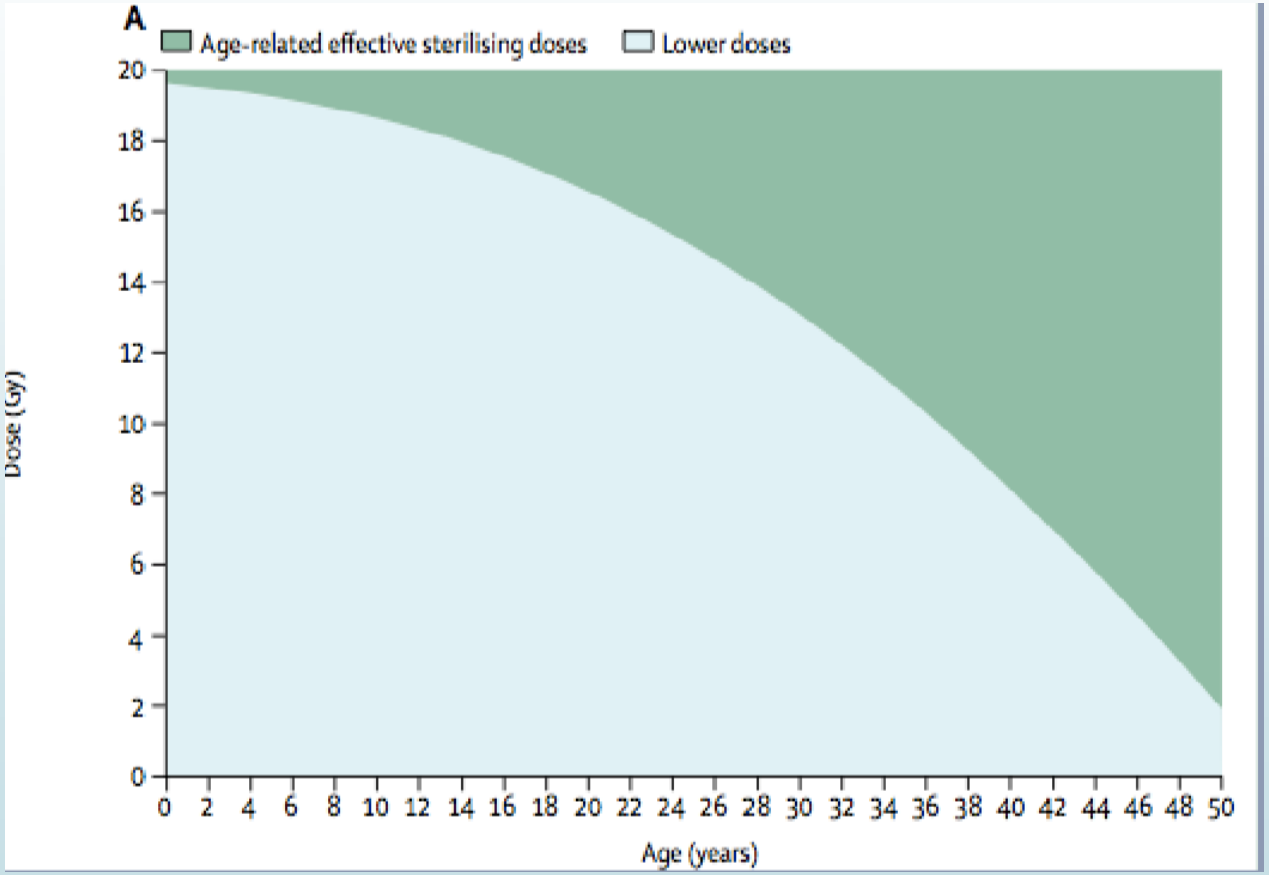
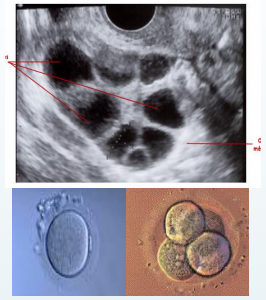


Tableau 4 : Impact des doses de radiothérapie

Dose évaluée en Gray (Gy)	Contexte (Site, Age)	Impact
2 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Réduction de 50% du pool folliculaire
6 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Impact significatif sur la réserve ovarienne
14,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à 30 ans	98% d'insuffisance ovarienne prématurée
20,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à la naissance	
15 à 30 Gy	Dose délivrée à l'utérus (impact plus fort si la femme est jeune)	Fibrose et remaniements vasculaires : risque de défaut d'implantation Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)
50 à 60 Gy	Curie thérapie vaginale	Faible impact ovarien notamment après transposition ovarienne Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)
Dose myélo-ablative 12 Gy en 6 fractions à mi-épaisseur de l'abdomen ou équivalent (avant une GCSH)*	Irradiation corporelle totale	Risque d'insuffisance ovarienne proche de 100% Risque de fausses couches Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)

Techniques
Préservation de la fertilité chez la fille



Cryopréservation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation de l'ovulation



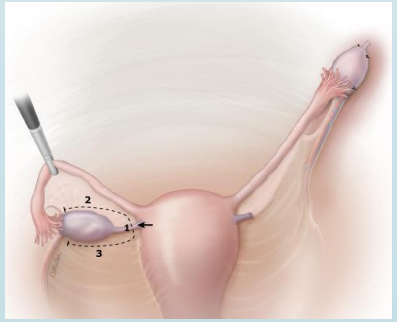
Préservation de cortex ovarien



Cryopréservation d'ovocytes ou d'embryons après maturation in Vitro



Transposition de l'ovaire

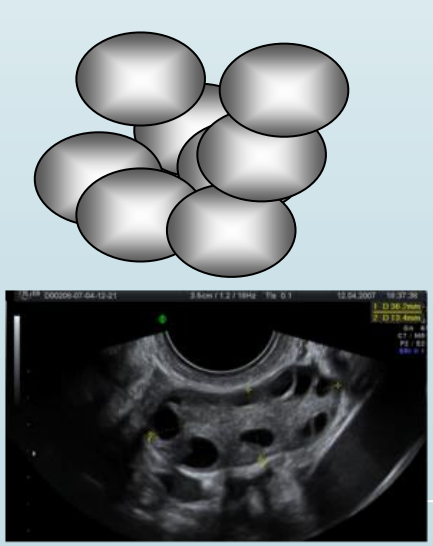


Cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne

- **Technique de référence**
- Fille pubère
- Pas de contre indication à la stimulation
- Début du traitement gonadotoxique non urgent
- Protocole antagoniste (limité risque HSO)

Principe

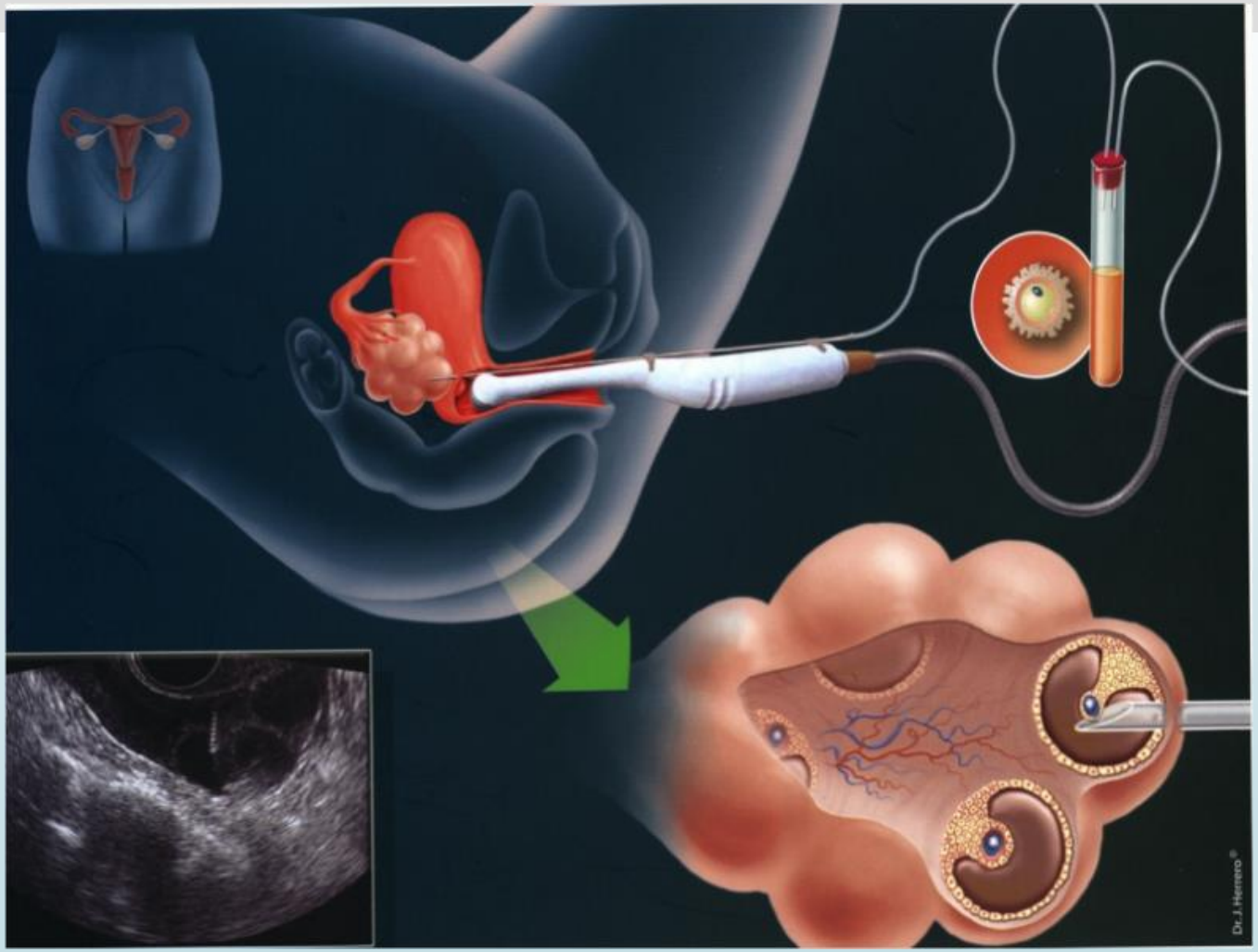
Administration de FSH exogène



≈ 12 jours

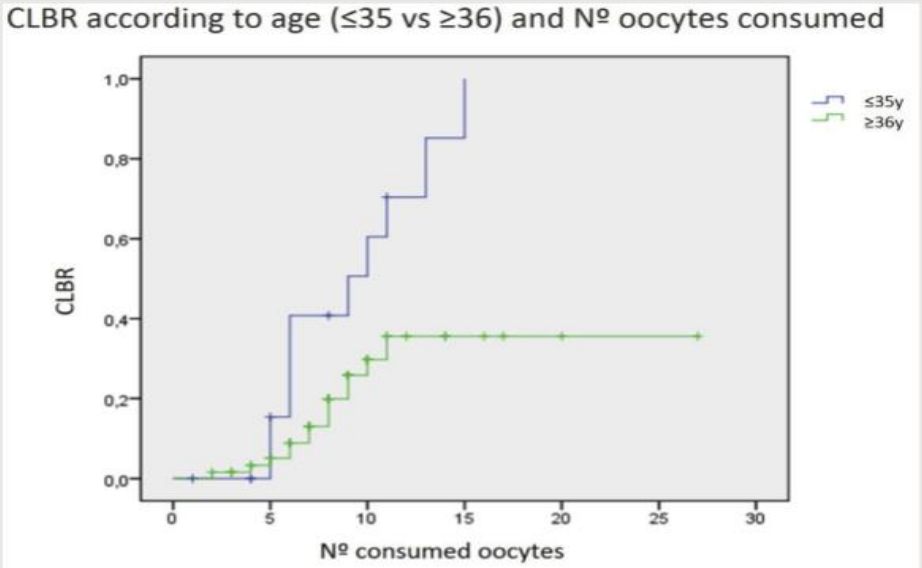
Follicules préovulatoires

Cryoconservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne



Combien ovocytes pour avoir des chances de grossesses?

FIGURE 2



≤35 years old		≥36 years old	
Nºoocytes	CLBR (IC95%)	Nºoocytes	CLBR (95% CI)
5	15,4 (-4.2-35.0)	5	5,1 (-0.6-10.7)
8	40.8 (13.2-68.4)	8	19,9 (8.7-31.1)
9	50,6 (31.6-79.6)	9	25.8 (12.7-38.9)
10	60,5 (34.5-89.5)	10	29,7 (15.2-34.2)
15	85,2 (60.5-100)	11	35,6 (18.4-52.8)

Kaplan-Meier plotting of the cumulative live birth rates (CLBR) of at least one baby, depending on the total number of consumed oocytes and categorized by age (≤35 y and ≥36 y). Overall comparisons: log rank (Mantel-Cox); *P*=.003; Tarone-Ware; *P*=.011. The table shows the CLBRs and 95% confidence intervals (CsI) when 5–15 oocytes were consumed, according to age.

Cobo. Oocyte vitrification for elective FP. Fertil Steril 2016.

Aucun recul sur des ovocytes prélevés à l'adolescence !

Probabilité grossesse 8 ovo: 40,8% (<35 ans) vs 20% (>36 ans)

Avantages



- Non expérimentale
- Efficace (vitrification)
- Démarrage possible à n'importe quel moment du cycle
- Pas de réintroduction de la pathologie

Inconvénients

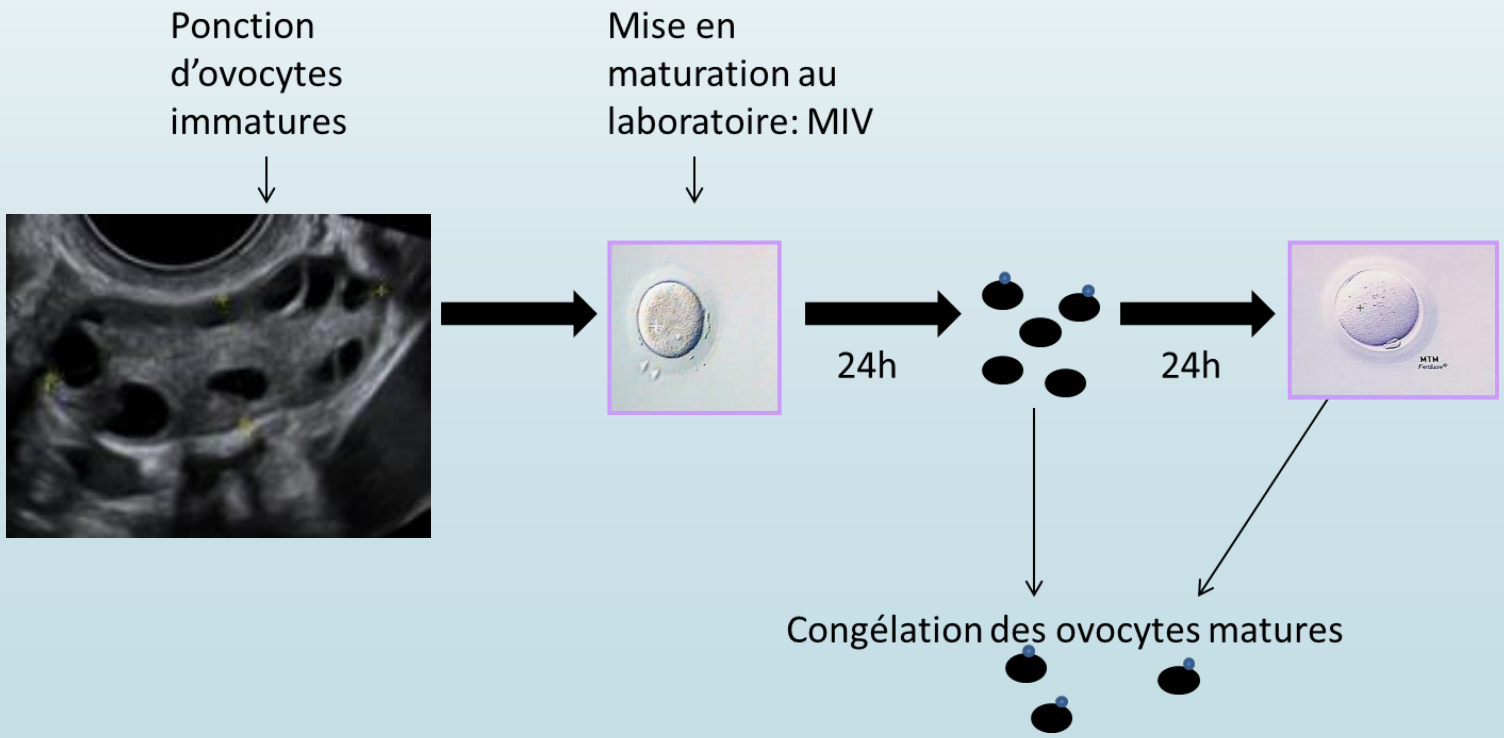


- Nécessite un délai
- Hyperestradiolémie: possible en cas de cancer hormono-dépendant ?
- Nombre d'ovocytes congelés limités

Cryoconservation ovocytaire et/ou embryonnaire après MIV

- Toute patiente pubère
- Expérimentale en PF
- N'importe quel moment du cycle/en urgence

Principe



Résultats

Tableau 1
Résultats de la MIV en oncofertilité.

	Nombre de patients PF	Nombre d'ovocytes recueillis	Taux de maturité (%)	…e d'ovocytes …atures/embryon congelés
Lee et al., 2014	Ovocytes immatures vitrifiés ($n=69$)		63,8	
	Ovocytes matures vitrifiés ($n=27$)		…	
Shalom-Paz et al., 2010	Cancer du sein ($n=66$)			
	Ovocytes congelés ($n=35$)	11,4 ± 8,8		7,9 ± 6,6
	Embryons congelés ($n=31$)	9,7 ± 6,4	…3,2	5,8 ± 2,7
Maman et al., 2011	Phase lutéale ($n=5$)	12,8 ± 8,4	48,6 ± 18,3	6,4 ± 6,6
	Phase folliculaire ($n=13$)	17,3 …	57,8 ± 29,2	7,8 ± 7,5
Moria et al., 2010	Cancer du sein ($n=87$)	…	50 (40–62,5)	8 (4–17)
	Hémopathie maligne ($n=16$)	…	61,2 (33, 3–79,2)	12 (0–24)
Grynberg et al., 2012	Phase folliculaire ($n=60$)	… ± 5,0	79,2 ± 2,5	6,9 ± 3,7
	Phase lutéale ($n=42$)	9,2 ± 6,7	78,7 ± 2,0	7,4 ± 5,2

pf : phase folliculaire.

AUCUN RECUL DANS LA POPULAION AJA

5000 Naissances dans le cadre OPK : devenir identique aux enfants issus de FIV

Chian R-C, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. Fertil Steril 2013;99:1173–81.

1 naissance (K ovaire suite à une maturation ex vivo)

Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. Hum Reprod Oxf Engl 2014;29:276–8.

Avantages



- Non expérimentale
- Recueil indépendant de la phase du cycle
- Praticable en urgence
- Pas d'hyperestrogénie sérique
- Pas amputation de la réserve ovarienne
- Compatible avec cryo de tissu ovarien

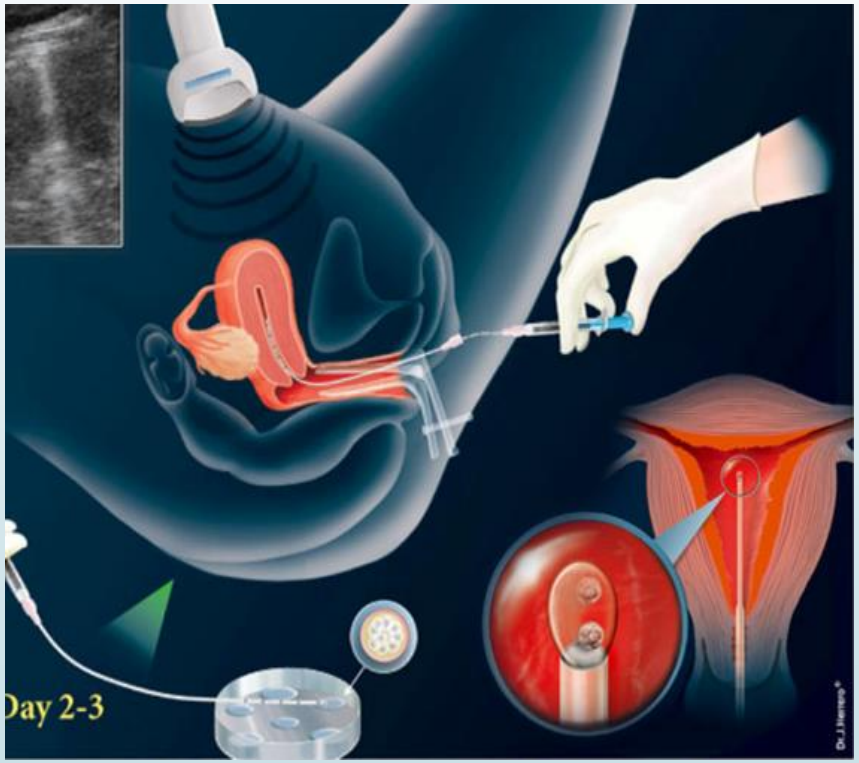
Inconvénients



- Nombres d'ovocytes recueillis imprévisible
- Difficulté opéraoire
- Devenir des ovo MIV congelés ?
- Qualité des ovocytes congelés chez les AJA ?

Réutilisation ovocytes/E

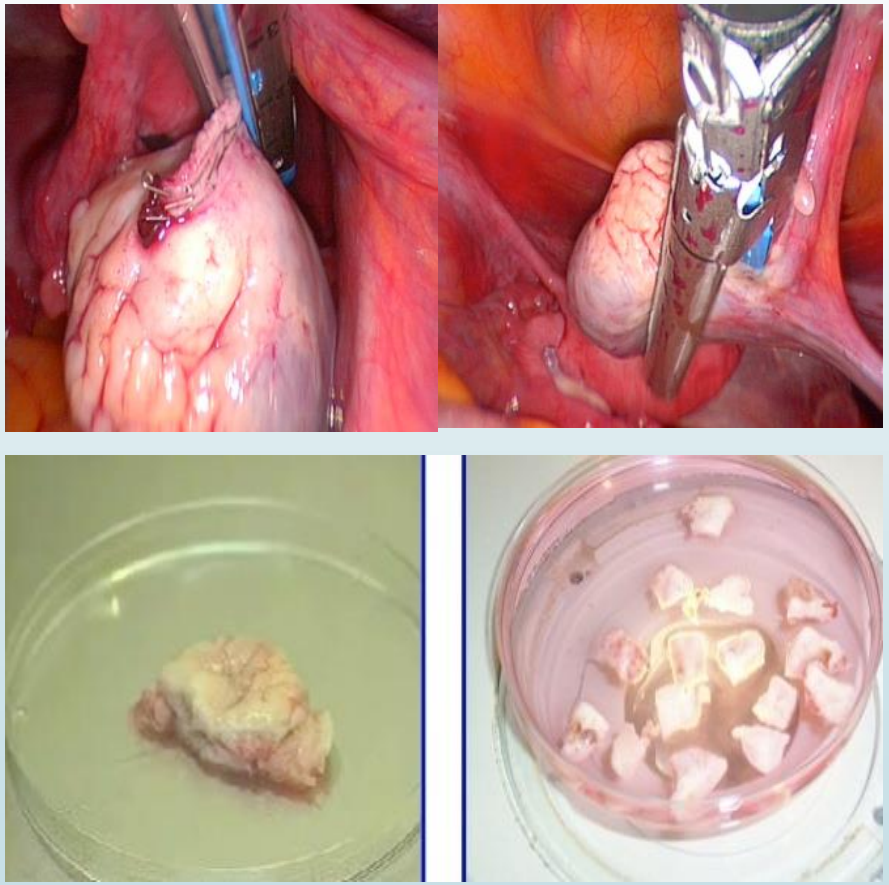
- Avec accord de l'oncologue++
- Après la fin des traitements
- Réévaluation de la fonction ovarienne (BH, CFA)
- Décongélation ovocytes (taux survie 90%) puis FIV ou ICSI
- Décongélation E
- Préparation en endométriale avec E2 et Progestérone



Cryconservation de tissu ovarien

- **Technique n'est PLUS expérimentale**
- **Risque élevée IOP > 50%**
- Prélèvement chirurgical d'un fragment de cortex ovarien ou un ovaire entier par cœlioscopie

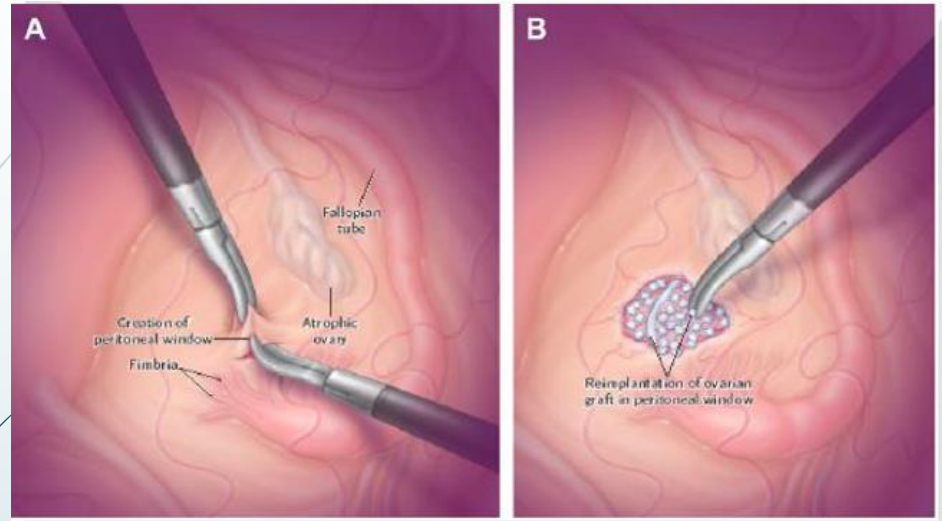
  Donnez *et al* 2013
- **Seule technique chez pré pubères et après le début de la chimiothérapie**

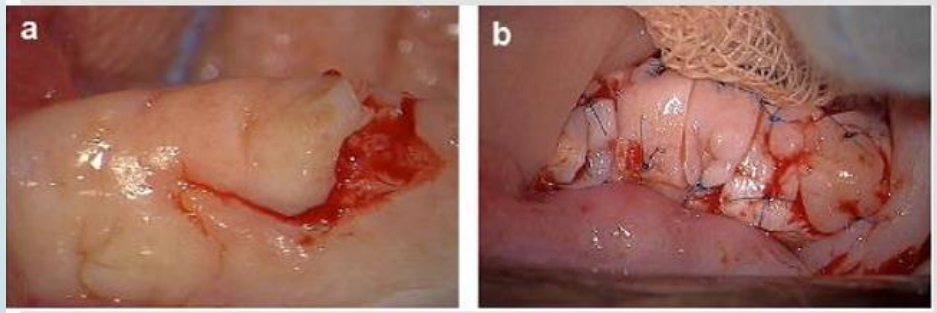




Si pubère et pas de chimiothérapie débuté ➔ tenter un MIV ex vivo

Transplantation ultérieure





(1) Greffe de fragments au niveau d'une fenêtre péritonéale

(2) Greffe de fragments au niveau de l'ovaire restant controlatéral

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.

Résultats

- 1er prélèvement en 1995
- 1er autogreffe en 1999 (Oktay et al.)

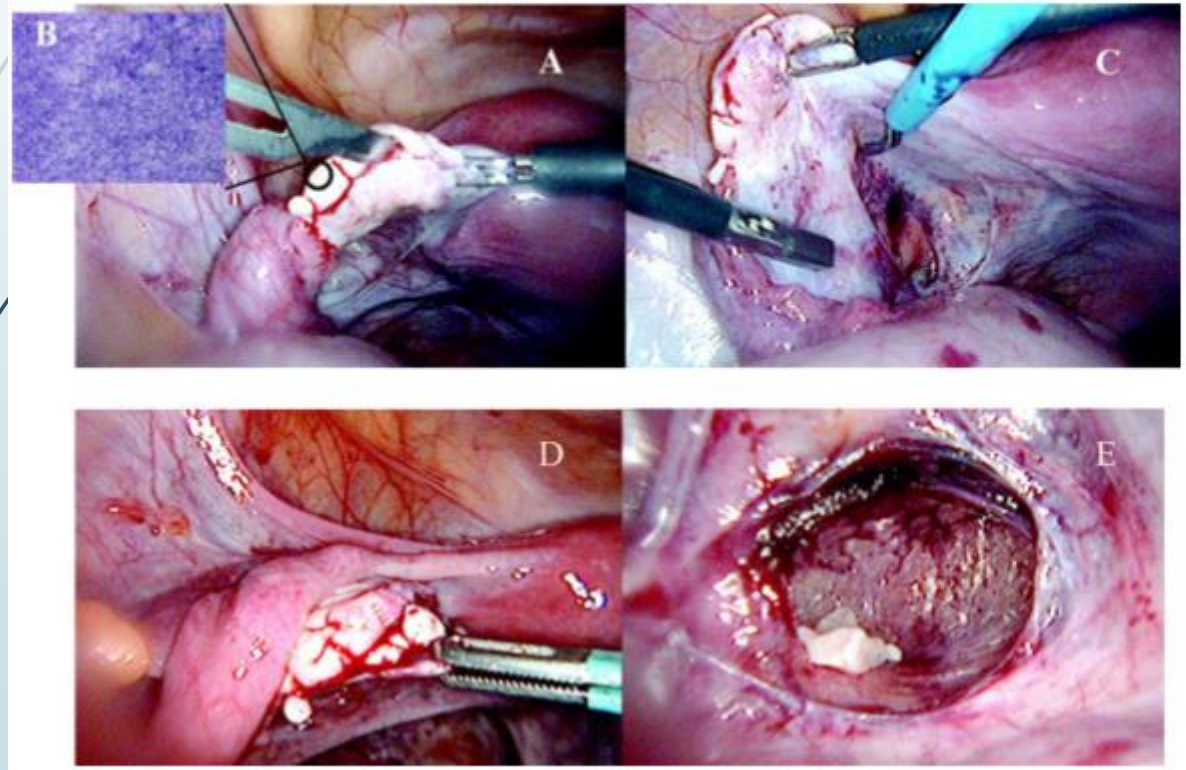
- **1er G en 2004**: Equipe de Donnez
  - Hodgkin stade IV MOP/ABV+ RXT (38 Gy)
  - Prélèvement ovaire entier avant chimiothérapie à 25 ans (1997)
  - Réutilisation à 32 ans (2003): 2 temps
  - Reprise cycle à 5 mois
  - Grossesse spontanée à 9 mois
  - AVB à terme d'une fille e 3720g



human reproduction CASE REPORT *Infertility*

Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood

Isabelle Demeestere[1,2,*], Philippe Simon[3], Laurence Dedeken[4], Federica Moffa[1,6], Sophie Tsépélidis[1,2,7], Cecile Brachet[5], Anne Delbaere[1,2], Fabienne Devreker[1,5], and Alina Ferster[4]



Isabelle Demeestere et al. Hum. Reprod. 2006;21:2010-2014

Début de puberté à 10 ans, pas de ménarche

CTO à 14 ans avant allogreffe de moelle pour drépanocytose

Autogreffe 10 ans plus tard

Grossesse spontanée 2 ans après la greffe

360 transplantations = > 200 enfants dans le monde (Dolmans, M.M et al. Fertil. Steril. 2020).

- 40 et 50% taux de grossesses, 62% spontanée
- Plus prélèvement jeune plus les résultats sont bons
- 1 cas athrogrypose

- Intérêt récupération endocrine en moyenne 3-4 mois (Donnez et al, 2014) 80%

- Possibilité induire une puberté

(Anderson et al, Poirot et al)

- Durée moyenne entre 6 et 54 mois.

	RISQUE ELEVE	RISQUE MODERE	RISQUE FAIBLE
Leucémies	++		
Neuroblastome	+		
Lymphome de Burkitt	+		
Cancers gastro-intestinaux	X	+	
Cancers endométriaux	X		+
Cancer du col utérin		X (adénocarcinome col)	← +
Cancer du sein		X (canalaire infiltrant)	← +
Sarcomes		X (sarcome d'Ewing)	← +
LMNH		X	← ++
Hodgkin			++

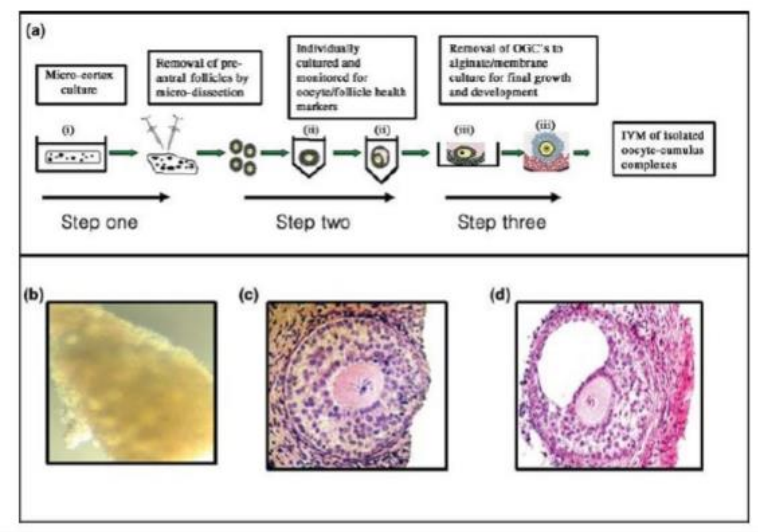
Rosendahl et al. J Assit Reprod Genet. 2013 (méta-analyse)
Dolmans et al. Fertil Steril. 2013 (expérience Belge et Danoise ; Classification adaptée de Sonmezer and Oktay. Hum Reprod Update 2004)
Bastings et al. Hum Reprod Update. 2013 (méta-analyse)

Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia – a case report

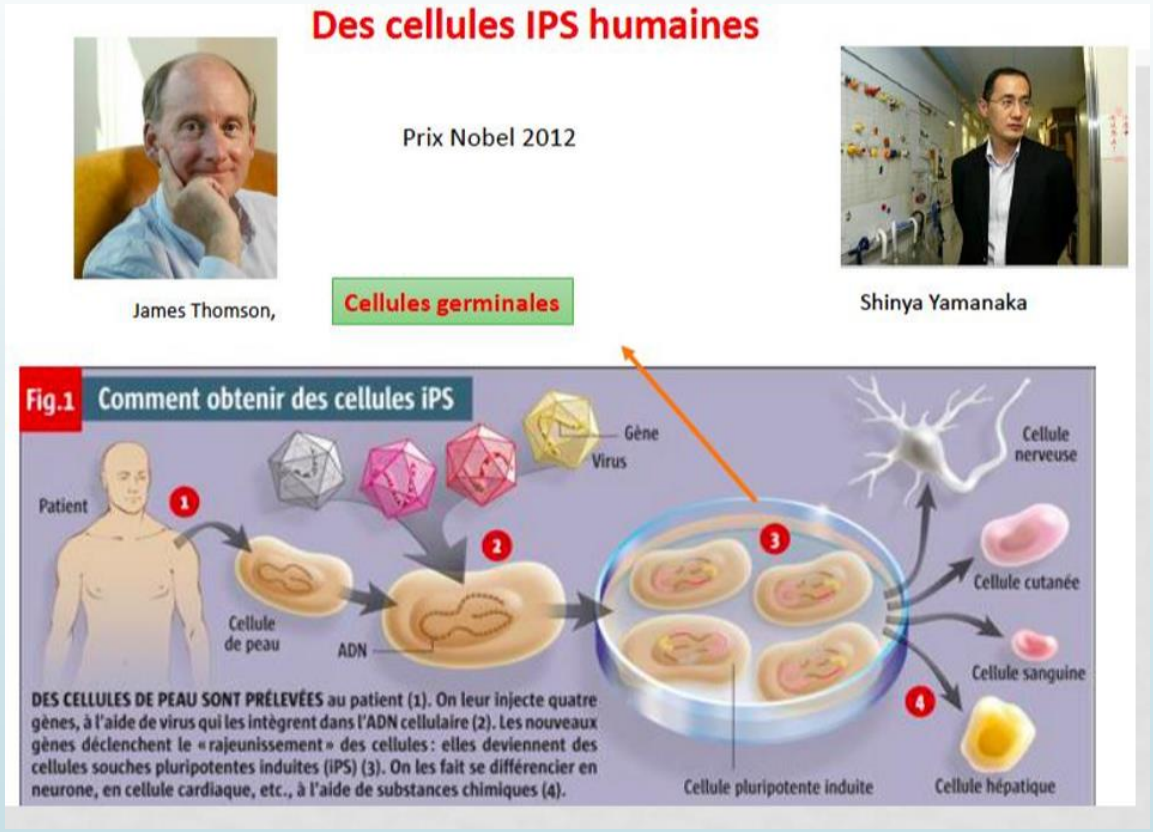
- Patiente de 14 ans avec une leucémie lymphoblastique (mut chr Phidadelphia)
- Induction Vincristine, Doxorubicine, Cytarabine
- Projet allogreffe avec conditionnement par cyclophosphamide haute dose et irradiation corps entier3Gy X 4
- Prélèvement hémi ovaire avant greffe (2001)
- En 2016, 15 ans rémission ➔ patiente en IOP
- Recherche de marqueurs tumoraux sur les fragments congelés (transcrit ABL) neg
- 1 er greffe nov 2017 avec ➔ echec de 4 FIV
- 2ème greffe nov 2018 ➔ FIV ➔ 1ovo=1 E ➔ AVB 35 +5j puis une grossesse naturelle en novembre 202

Projet en cours de recherche

- Projet folliculogénèse in vitro
  - Naissance chez la souris (O'Brien et al, 2003)



Telfer et al. H R update 2010; 16(4): 395-414



Avantages



- Restitution d'une fonction ovarienne endocrine (puberté) et exocrine
- Possible chez l'enfant
- Recueil indépendant de la phase du cycle
- Praticable en urgence
- Pas d'hyperoestrogénie sérique
- Seule possible après cure de chimio

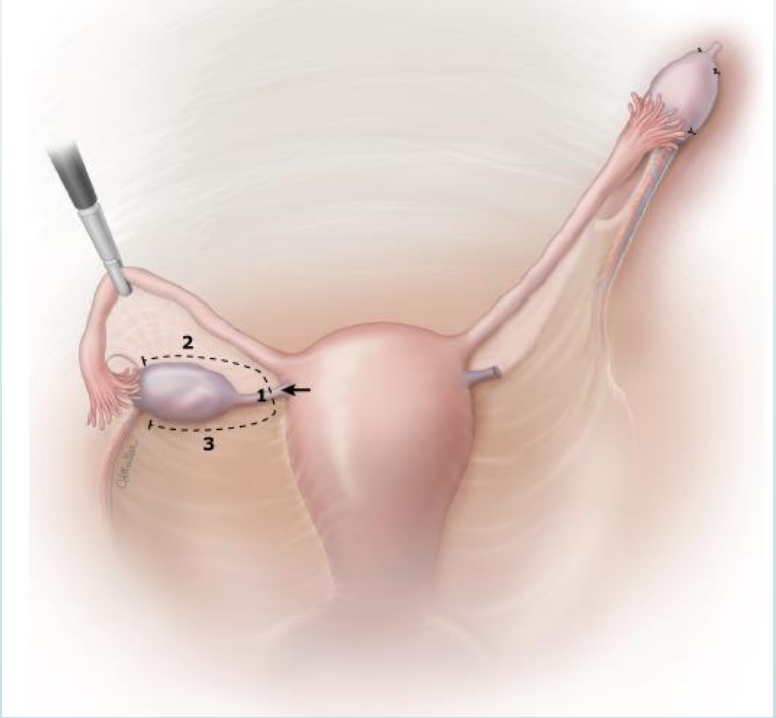
Inconvénients

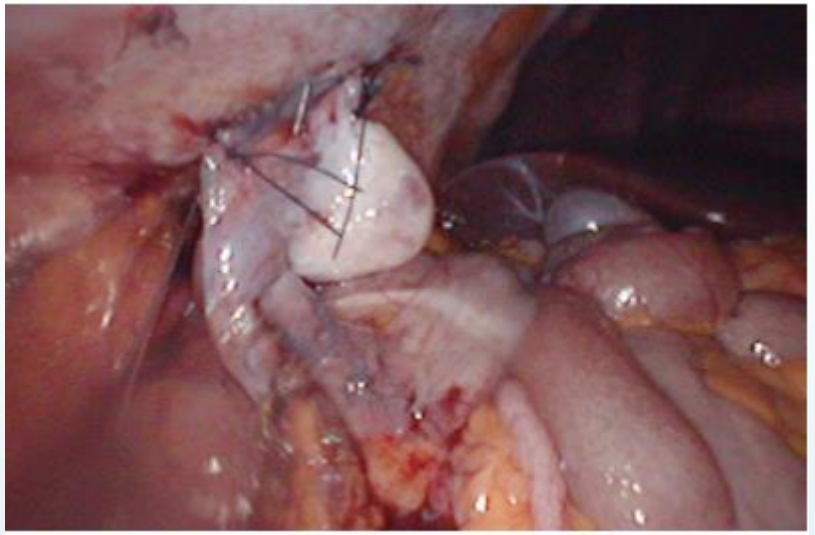


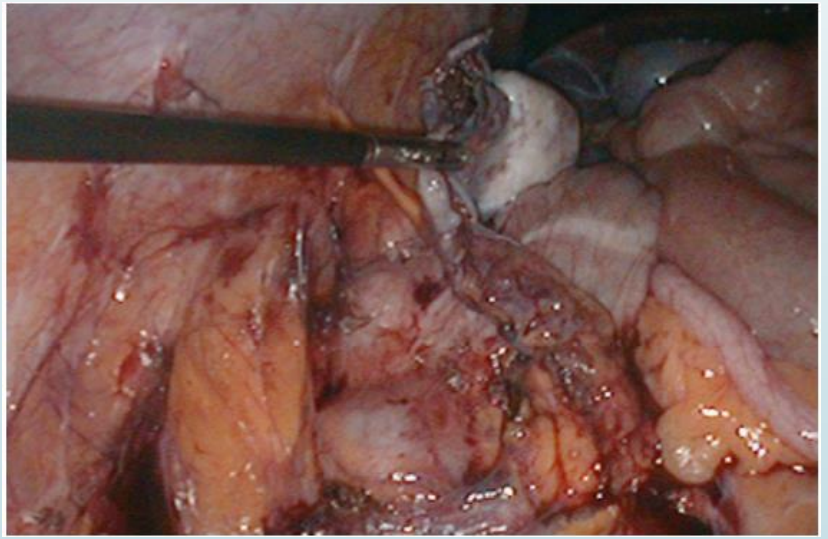
- Expérimentale
- Lourdeur de la procédure
  - Anesthésie générale
  - Coelioscopie
- Taux de grossesse: 60 dans le monde
- Risque de réintroduction de cellules malignes : CI leucémies
- Age limite ?

Transposition de l'ovaire

- **Avant radiothérapie pelvienne >6 Gy**
- **+/- associé à un prélèvement cortex ovarien**







M. Baron et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 772–775

Résultats transposition ovaire

- Intérêt supérieur aux traitements médicaux
- 90 % Préservation de la fonction endocrine ++ (Huang et al)
- Transposition médiale < latélal (Moawad et al. 2017)
- Grossesse obtenue après FIV: ponction trans-abdo (Steifrad et al. 2005)
  - Terenziani et al (2009): 11 filles Hodgkin (âge median 13 ans) => 12 N spontanée

Pensez à réadresser les patientes +++

- Réévaluation de la réserve ovarienne vers 17- 18 ans ou 2 ans après la fin des chimiothérapies
- Possibilité de plusieurs de cycles de stimulation de « rattrapage » pour vitrification ovocytaire
- Permet de ré-explique l'impact des traitements à froid ++++

Proposition parcours de soins

Pubère

Prise de contact:
- par tél: 02 99 26 59 11
- par fax : 02 99 26 59 12
fiche oncofertilité

RDV
Gynéco/Biologiste/Anesthésiste:

Courrier : pathologie, ttt précédent, projet thérapeutique

- Stimulation 10 jours+ponction
- Ponction de MIV
- Congélation lente de fragments de cortex ovarien

Non Pubère

Prise de contact:
- par tél: 02 99 26 59 11
- par fax : 02 99 26 59 12
fiche oncofertilité

RDV
Gynéco/Biologiste/Anesthésiste:

Courrier : pathologie, ttt précédent, projet thérapeutique

RDV chirurgie pédiatrique

Congélation lente de fragments de cortex ovarien

ONCOLOGIE | ONCOFERTILITE | CHIRURGIE | STAFF PLURIDISCIPLINAIRE

Rédacteur oncologue

Diagnostic

Traitement déjà réalisé

Traitement prévu

Anesthésie générale prévue
- ☐ oui
- ☐ non

Geste prévu

Date prévue

Traitement gonadotoxique
- ☐ oui haut risque
- ☐ oui risque intermédiaire
- ☐ oui bas risque
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Information concernant la fertilité au patient
- ☐ oui
- ☐ non

Si mineur, information concernant la fertilité aux parents
- ☐ oui
- ☐ non

Proposition de préservation de la fertilité
- ☐ faite et acceptée
- ☐ faite mais refusée
- ☐ faite, en réflexion
- ☐ non faite

Délai
- ☐ urgent <48H
- ☐ semi-urgent < 15 jours
- ☐ pas d'urgence

Sérologies prélevées (VIH,VHC,VHB,syphilis)
- ☐ oui
- ☐ non

Patiente réglée
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Patiente vierge
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Patient puberté
- ☐ oui
- ☐ non

Patient éjaculation
- ☐ oui
- ☐ non
- ☐ ne sait pas

Conclusion oncologue

Avis de l'oncologue sur la préservation de la fertilité
- ☐ favorable
- ☐ défavorable
- ☐ ne sait pas

Commentaire oncologue

Déroulement d'une consultation gynécologue

- Moyenne 1H
- En présence des parents systématique
  - Avec l'enfant si possible (sauf < 6 ans)
  - Systématique pubère avec stimulation
- Données importantes
  - Antécédents
  - Type de K
  - Puberté
  - Type de traitement +++ / Délai +++
  - Chimiothérapie débutée?
- Informations : principe de RO et altération de la RO ➔ aucun marqueurs « fiables »pour prévenir fertilité et la RO post K (RO ≠ fertilité)

PUBERTE +

- Âge de la ménarche, régularité des cycles
- Vie sexuelle entamée?
- Echographie pelvienne si vierge / endovaginale si non vierge

- Si stimulation ovarienne : evaluation de la maturité de la patiente, explication stimulation, surveillance et ponction ➔ accord ++ AJA
- Si cortex : explication coelioscopie/enjeu/ tenter de regrouper les gestes/ reutilisation accord ++ AJA ➔ adressé au chir ped si moins de 16 ans
- Contraception +++

PUBERTE NEG

- Si cortex : explication coelioscopie/enjeu/ tenter de regrouper les gestes/ reutilisation (peu de recul dans les pré pubères)

Déroulement d'une consultation biologiste

- Moyenne 30 minutes
- Explication modalités technique de congélations
- Conditions légales de réutilisation des gamètes
  - Vivant
  - Autorisation de l'oncologue
  - Jusqu'à 43 ans ovocytes / 45 ans cortex ovarien à visée exocrine / 49 ans visée endocrine
  - Relance annuelle (poursuite/destruction/don à la recherche)
  - Destruction en cas de Décès de l'AJA

- Si mineur : consentement à la congélation signé par les parents puis le mineur à sa majorité devra resigner le consentement à la congélation de ses gamètes

Proposition parcours de soins

Pubère

Prise de contact:
- par tél: 02 99 26 59 11
- par fax : 02 99 26 59 12
fiche oncofertilité

RDV
Gynéco/Biologiste/Anesthésiste:

Courrier : pathologie, ttt précédent, projet thérapeutique

- Stimulation 10 jours+ponction
- Ponction de MIV
- Congélation lente de fragments de cortex ovarien

Non Pubère

Prise de contact:
- par tél: 02 99 26 59 11
- par fax : 02 99 26 59 12
fiche oncofertilité

RDV
Gynéco/Biologiste/Anesthésiste:

Courrier : pathologie, ttt précédent, projet thérapeutique

RDV chirurgie pédiatrique

Congélation lente de fragments de cortex ovarien

Consultation Rennes

	0-18	18-25
2018	12(4)	27(2)
2019	12(6)	27(2)
2020	4 (2)	39 (1)
2021	4(3)	44(1)

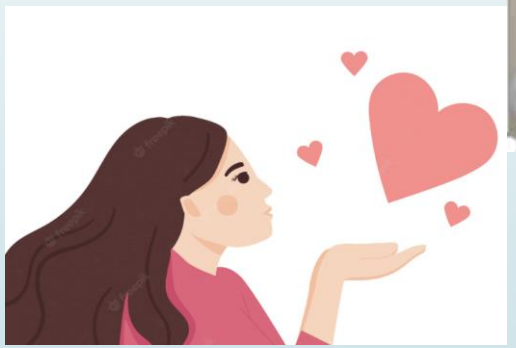
TAKE HOME MESSAGE

- Adressé tous les patients à risques
- Technique ref chez garçon : autoconservation spz
- Prélèvement tissu testiculaire : recherche

- Technique ref chez fill pubère : stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire
- Technique ref chez fille pré pubère : prélèvement ovaire

- PENSEZ A ADRESSER les patientes ayant eu un chimiothérapie vers 18-20 ans pour réévaluer la RO





Merci de votre attention