

Préservation de la fertilité

Dr Faustine CHERRIERE
CECOS Rennes

Le 27 janvier 2018



► 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 2014-2016:

qualité de vie après le cancer

Indications de Préservation de la fertilité

- ▶ **Patiente de moins de 40 ans**
- ▶ **Traitement gonadotoxique ou atcds ttt gonadotoxique > 2 ans:** chimiothérapie/radiothérapie/chirurgie

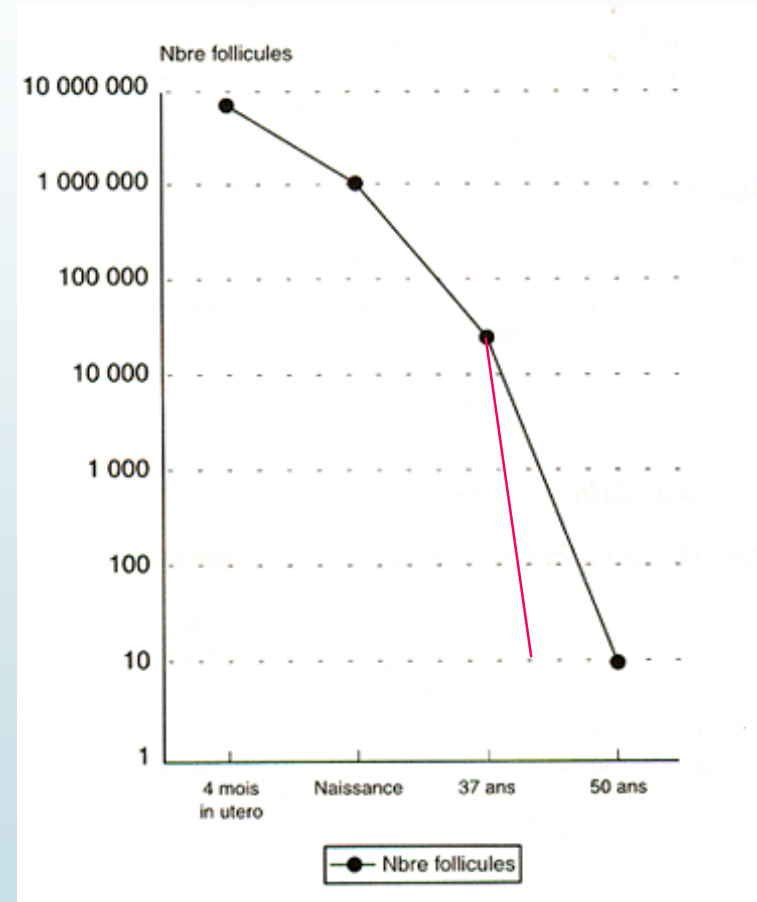
(ETUDVICAN14, 2014)

- ▶ Indications oncologiques+++
 - ▶ **Cancers du sein**
 - ▶ **Hémopathies:** leucémies aiguës, lymphomes
 - ▶ **Autres cancers :** colo-rectal...
 - ▶ **Tumeurs solides de l'enfant:** neuroblastomes, néphroblastomes, sarcomes..

Fertilité après traitement

Dépend

- Age
- Réserve ovarienne
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Chirurgie

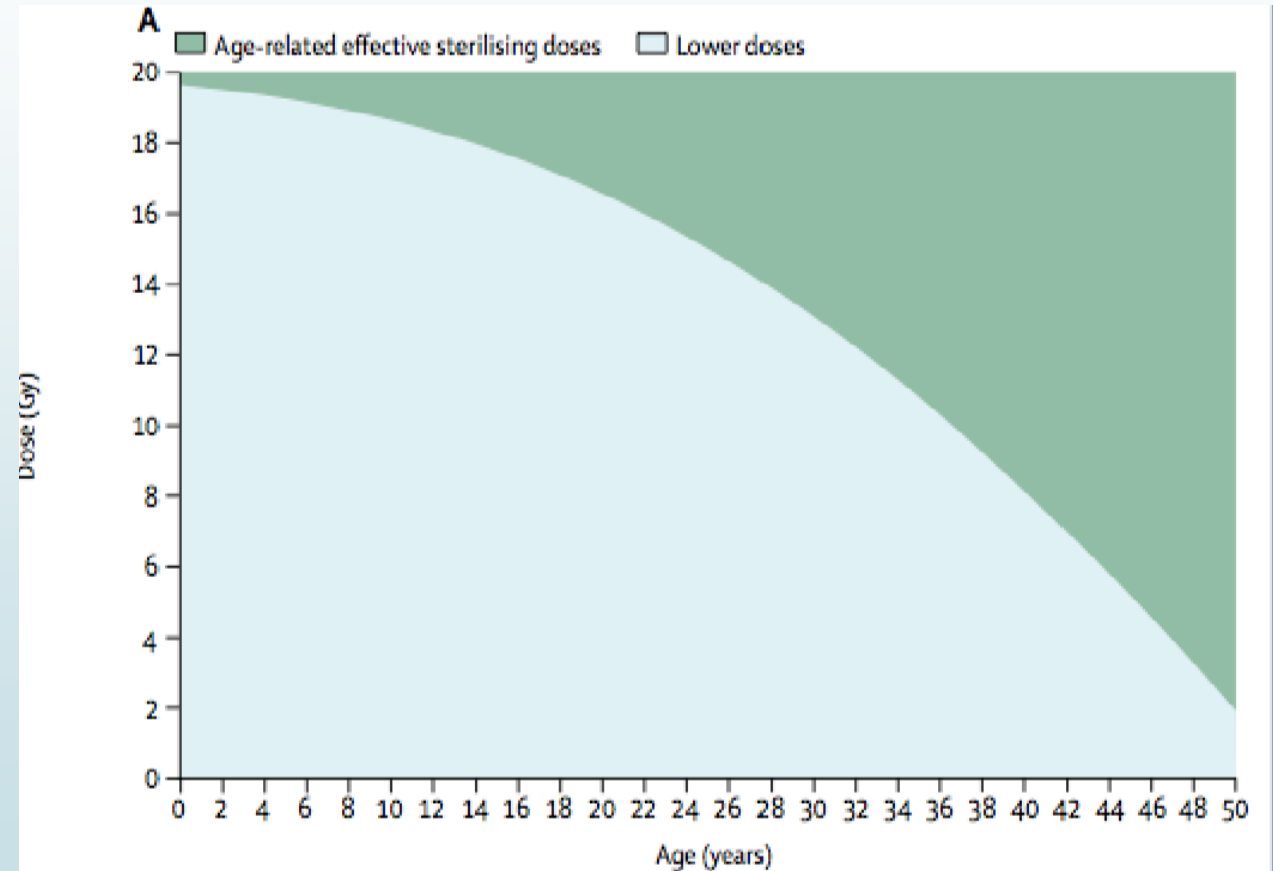


Toxicité chimiothérapie

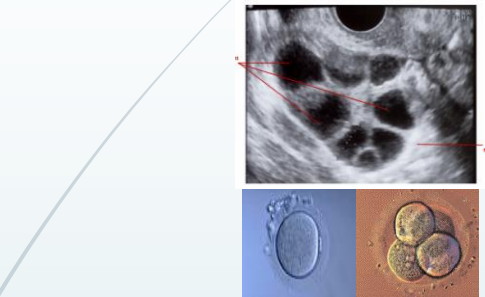
| Risque élevé | Risque moyen | Risque faible |
|--|---|--|
| Busulfan Chlorambucil Cyclophosphamide Ifosfamide Thiotepa Melphalan Dacarbazine Procarbazine | Doxorubicine Carboplatine Cisplatine | Vincristine Methotrexate Bleomycine |

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
- Chez fille: Risque utérus radique
 - Atrophie
 - Augmentation risque de FCS, MAP, RCIU
- Chez garçon: **Fractionnement** (plus la dose est fractionnée plus l'effet est important)

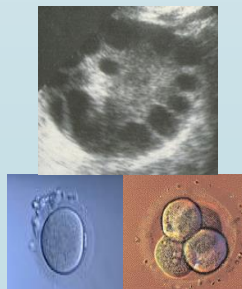


Techniques Préservation de la fertilité chez la fille



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

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



Préservation de cortex ovarien

Transposition de l'ovaire

Traitement médical



Choix de la technique

Age

Type de cancer

Réserve ovarienne

Type de traitement

Sensibilité / chimio

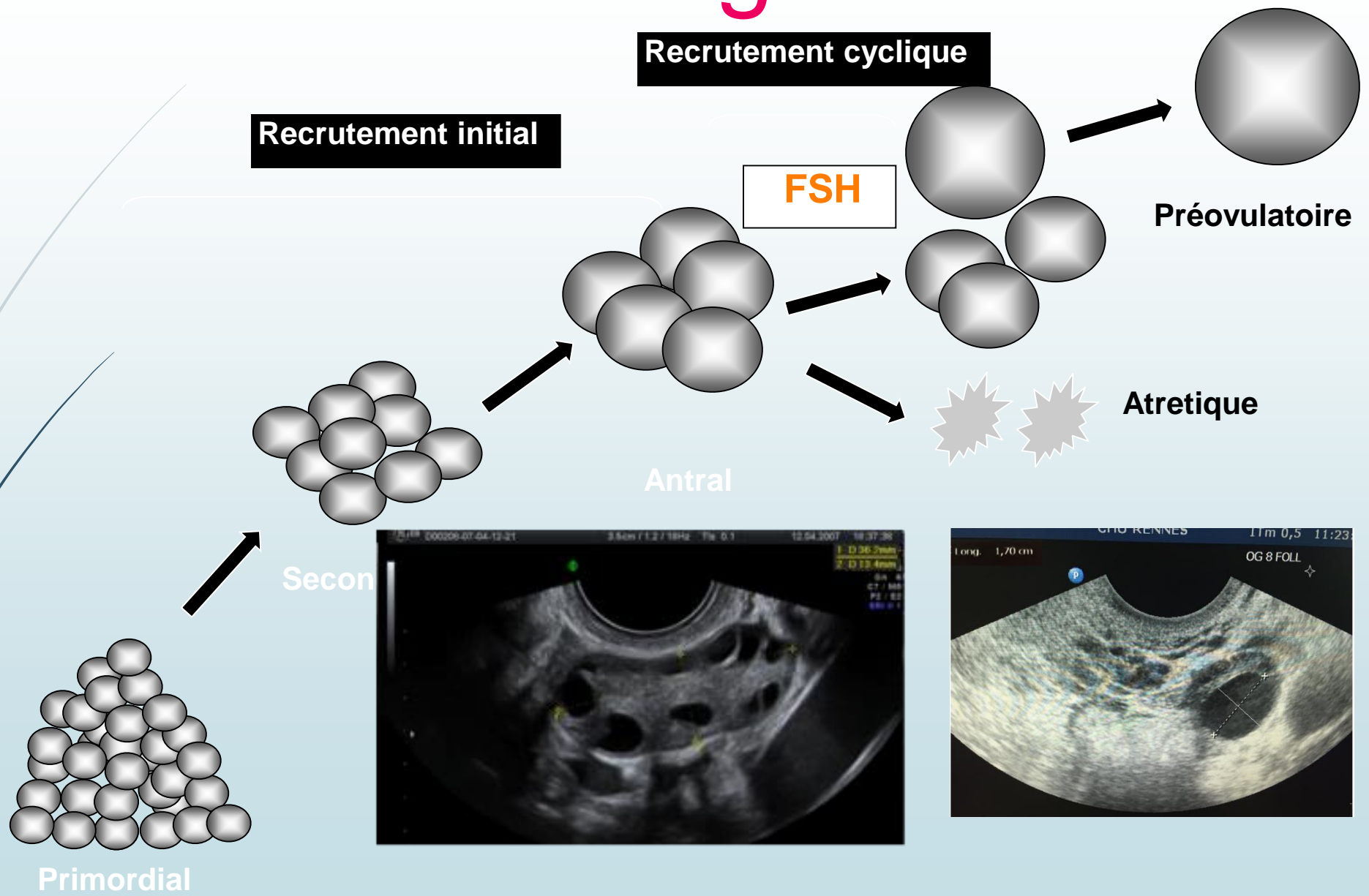
Doses



→ Stimulation de l'ovulation avec vitrification ovocytaire ou embryonnaire

= Technique de référence, non expérimentale

Folliculogénèse

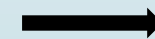
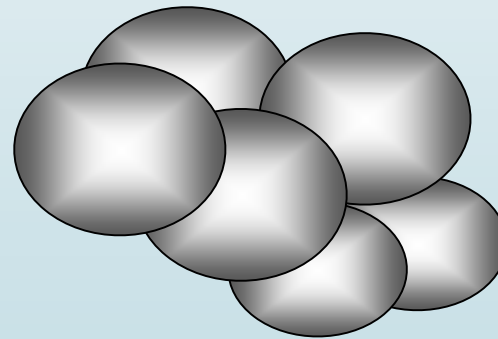
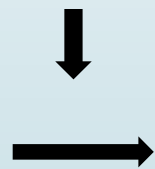
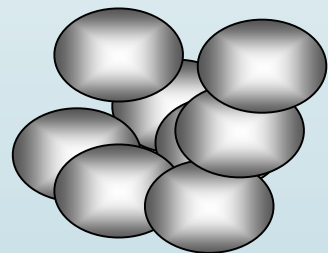


Cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne

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

Principe

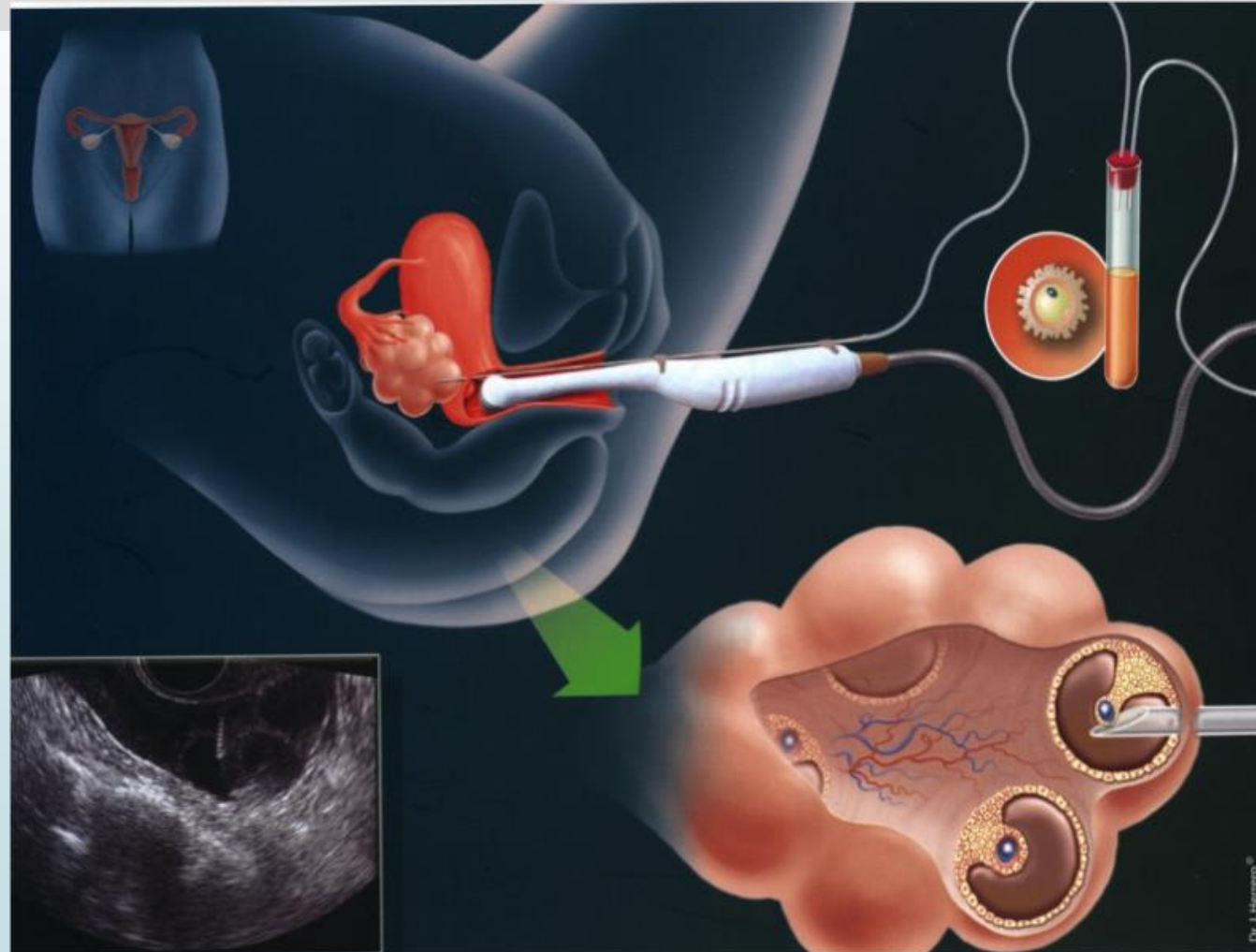
Administration
de FSH exogène



≈ 12 jours

Follicules préovulatoires

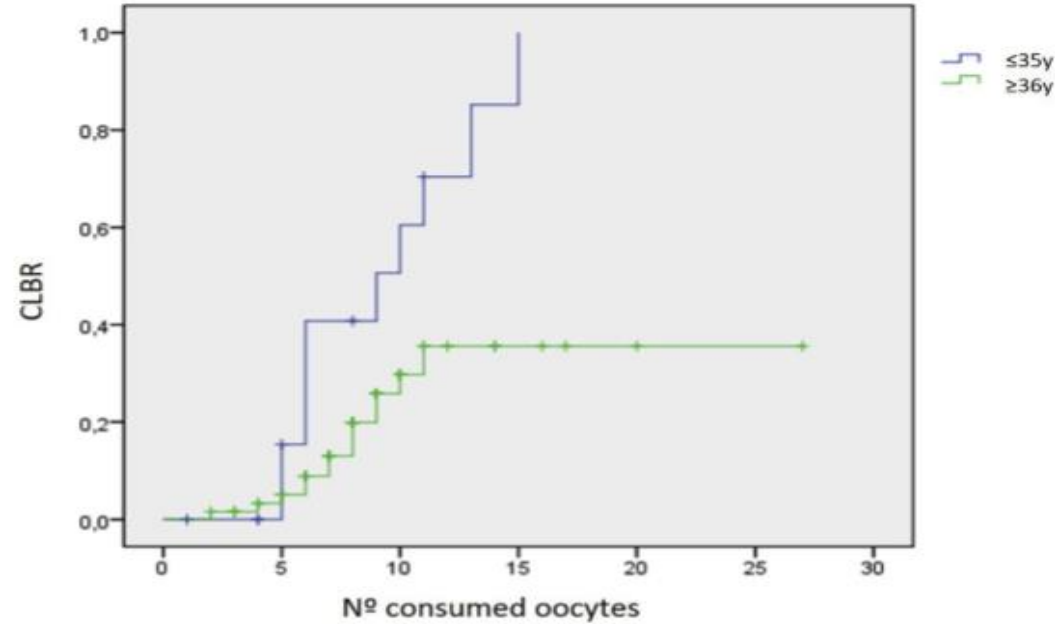
Cryoconservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne



Combien ovocytes pour avoir des chances de grossesses?

AGE++++

- ▶ Nomogramme de Sunkara et al. 2011:
 - ▶ 15 ovocytes :
 - ▶ 40% G < 35 ans
 - ▶ 36% G 35-37 ans
 - ▶ 27% G 38-39 ans
 - ▶ 16% G >40 ans
- ▶ Cobo et al. 2016 (PF hors oncologie) 1182 ovo, 148 cycles, 117 E transféré.
 - ▶ 50% VS 22,9% de live birth

FIGURE 2**CLBR according to age (≤ 35 vs ≥ 36) and N° oocytes consumed**

| ≤ 35 years old | | ≥ 36 years old | |
|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| N°oocytes | CLBR (IC95%) | N°oocytes | 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 (CI) when 5–15 oocytes were consumed, according to age.

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

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
- Pas amputation de la réserve ovarienne

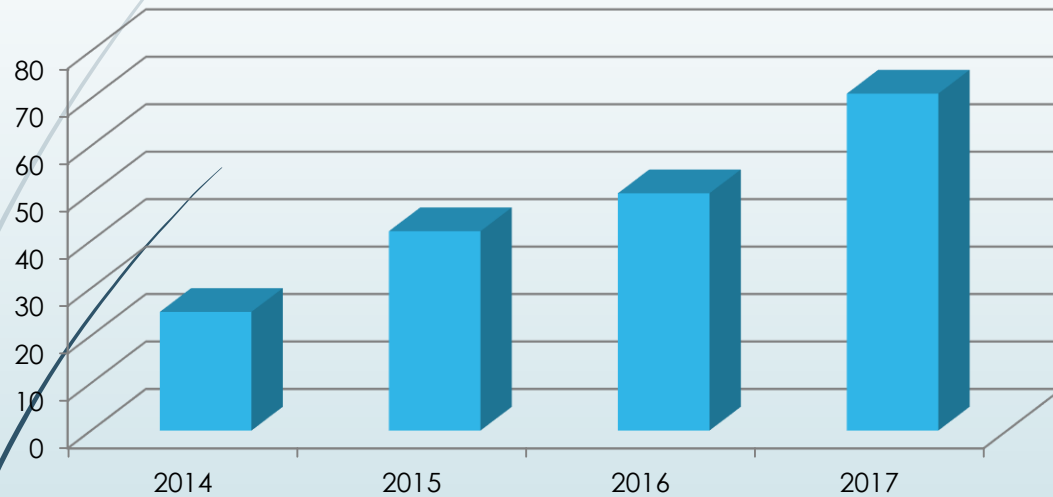
Inconvénients



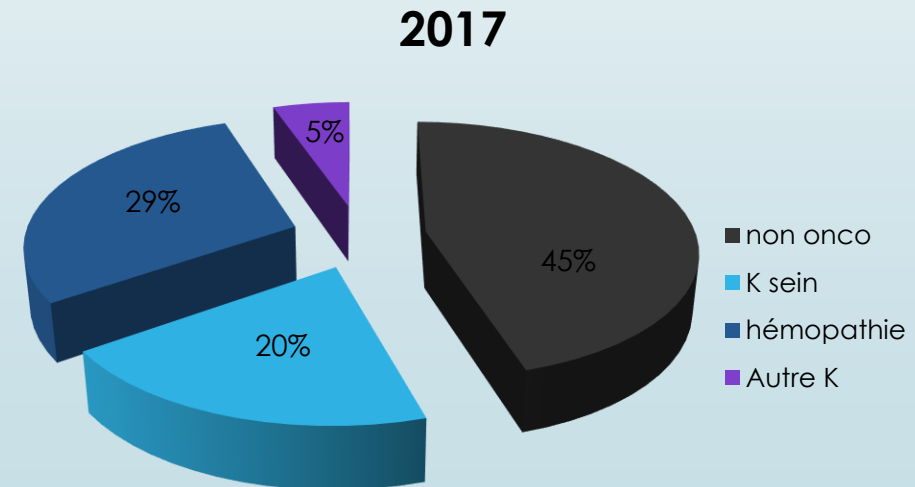
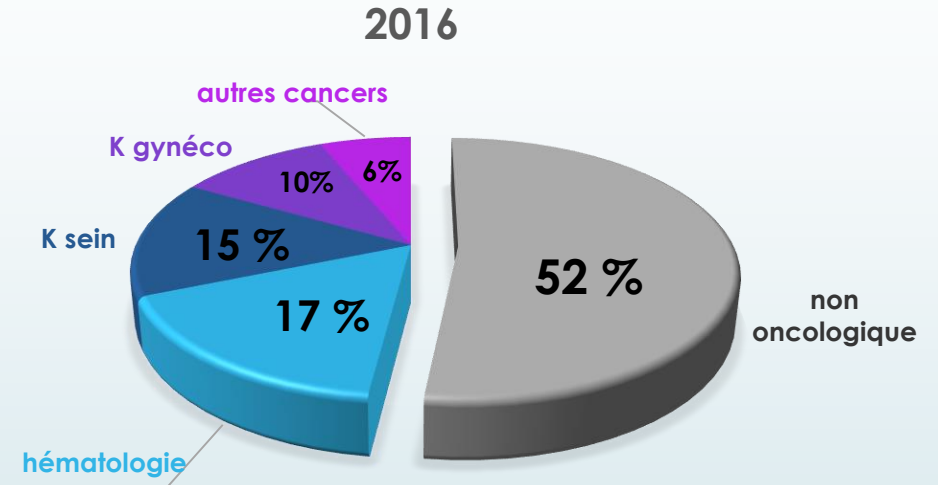
- Nécessite un **délai**
- **Hyperestradiolémie: possible en cas de cancer hormono-dépendant ?**
- Nombre d'ovocytes congelés limités

Résultats à Rennes

nombre de vitrification



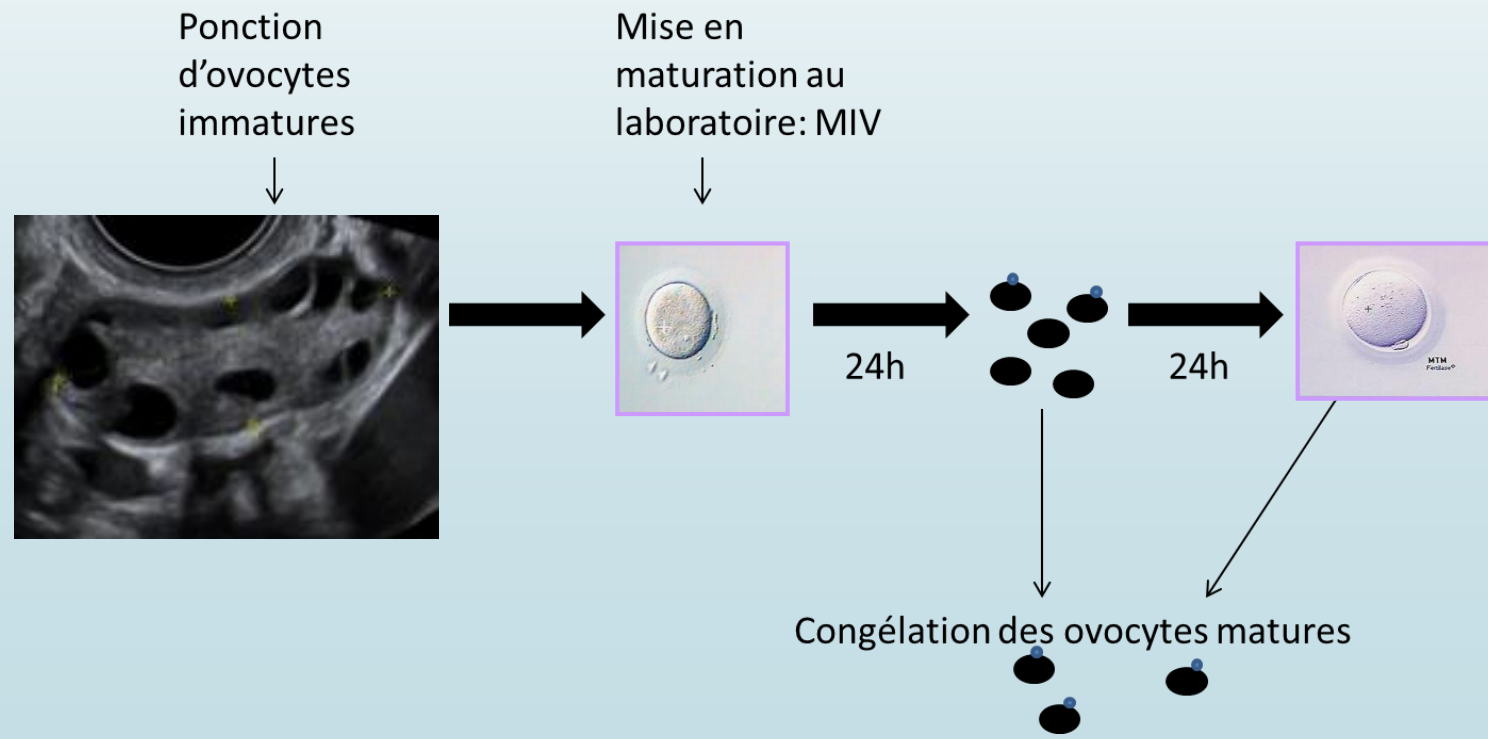
- Age moyen: 25 ans +/- 6,8 ans
- Nombres ovocytes récupérés: 7
- Nombres ovocytes congelés: 6,3



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 (%) | Nombre d'ovocytes matures/embryon congelés |
|-------------------------|--|------------------------------|----------------------|--|
| Lee et al., 2014 | Ovocytes immatures vitrifiés (<i>n</i> =69) | | 63,8 | |
| | Ovocytes matures vitrifiés (<i>n</i> =27) | | 33,3 | |
| Shalom-Paz et al., 2010 | Cancer du sein (<i>n</i> =66) | | | |
| | Ovocytes congelés (<i>n</i> =35) | 11,4±8,8 | 64,2 | 7,9±6,6 |
| | Embryons congelés (<i>n</i> =31) | 9,7±6,4 | 53,2 | 5,8±2,7 |
| Maman et al., 2011 | Phase lutéale (<i>n</i> =5) | 12,8±8,4 | 48,6±18,3 | 6,4±6,6 |
| | Phase folliculaire (<i>n</i> =13) | 17,3±13,5 | 57,8±29,2 | 7,8±7,5 |
| Moria et al., 2010 | Cancer du sein (<i>n</i> =87) | 9 (6–16) | 50 (40–62,5) | 8 (4–17) |
| | Hémopathie maligne (<i>n</i> =16) | 8 (5–21) | 61,2 (33,3–79,2) | 12 (0–24) |
| Grynberg et al., 2012 | Phase folliculaire (<i>n</i> =60) | 8,4±5,0 | 79,2±2,5 | 6,9±3,7 |
| | Phase lutéale (<i>n</i> =42) | 9,2±6,7 | 78,7±2,0 | 7,4±5,2 |

pf : phase folliculaire.

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.

2 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.

TABLE 2

Clinical outcomes following vitrification of oocytes obtained from ovarian stimulation (OS) and in vitro maturation (IVM) cycles.

| | OS group | IVM group | P value |
|---|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| Patients who underwent thawing and embryo transfer | 38 | 20 | |
| Mature (MII) oocytes retrieved | 399 | 6 | |
| Immature (GV) oocytes retrieved | 91 | 290 | |
| Oocyte maturation rate after IVM (\pm SD) | 70.3 \pm 20.0 | 67.3 \pm 19.3 | NS |
| Oocytes matured in vitro | 64 | 209 | |
| MI I oocytes vitrified and thawed (mean per patient \pm SD) | 463 (12.2 \pm 5.7) | 215 (10.8 \pm 5.9) | NS |
| Oocytes survived (mean % \pm SD) | 383 (81.4 \pm 22.6) | 148 (67.5 \pm 26.1) | < .001 ^a |
| Oocytes fertilized (mean % \pm SD) | 287 (75.6 \pm 22.5) | 96 (64.2 \pm 19.9) | < .05 ^a |
| Embryos transferred (mean \pm SD) | 133 (3.5 \pm 1.1) | 64 (3.2 \pm 1.5) | NS |
| Cumulative embryo scores (mean \pm SD) | 38.4 \pm 23.3 | 20.0 \pm 13.8 | < .05 ^a |
| Implantation per embryo (mean % \pm SD) | 25/133 (19.1 \pm 25.8) | 4/64 (9.6 \pm 24.1) | .07 ^a |
| Pregnancy rate per cycle started (%) | 19 (50) | 4 (20.0) | NS ^b |
| Biochemical pregnancy | 2 | 0 | |
| Clinical pregnancy rate per cycle started (%) | 17 (44.7) | 4 (20.0) | NS ^b |
| Miscarriages | 2 | 0 | |
| Singleton pregnancies | 9 | 4 | |
| Twin pregnancies | 5 | 0 | |
| Triplet pregnancies | 1 | 0 | |
| Live-birth rate per cycle started (%) | 15 (39.5) | 4 (20.0) | NS ^b |
| Newborns | 22 | 4 | |

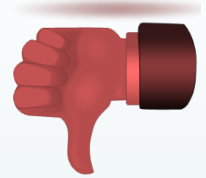
Chian R-C, Huang JYJ, Gilbert L, Son W-Y, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril* 2009;91:2391-8.

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

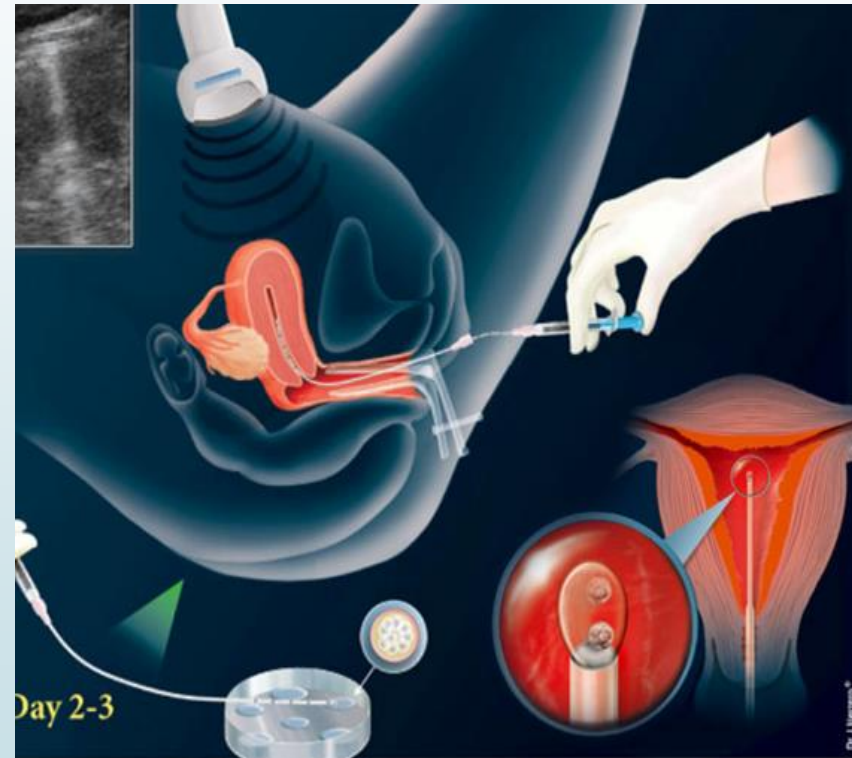
Inconvénients



- **Nombres d'ovocytes recueillis imprévisible**
- **Difficulté opératoire**
- Devenir des ovo MIV congelés ?
- **Qualité des ovocytes congelés ?**

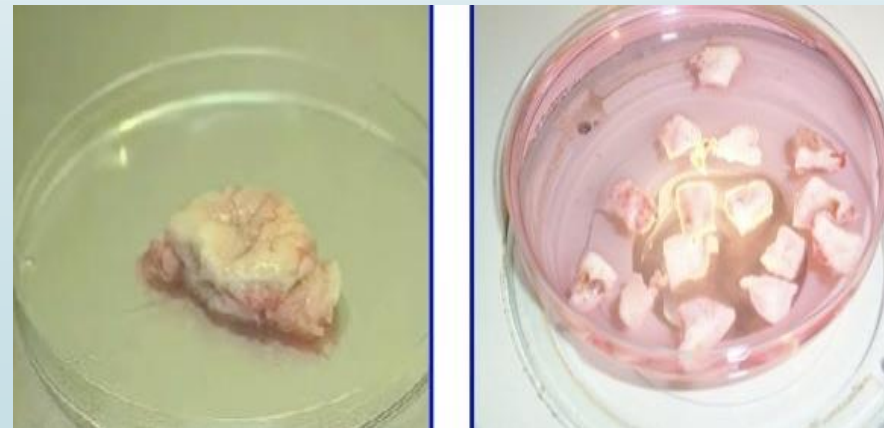
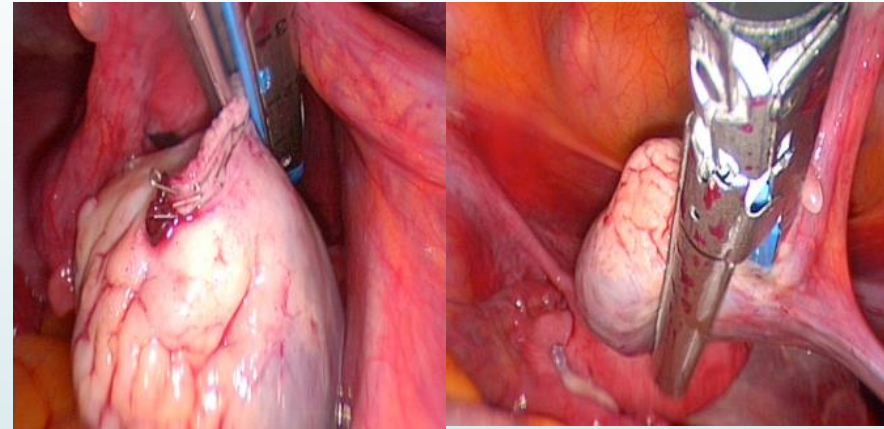
Réutilisation ovocytes/E

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

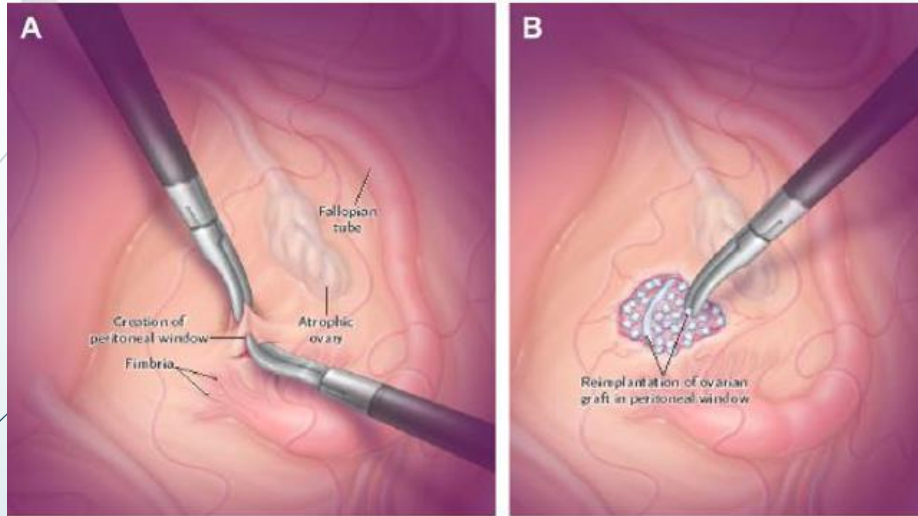


Cryconservation de tissu ovarien

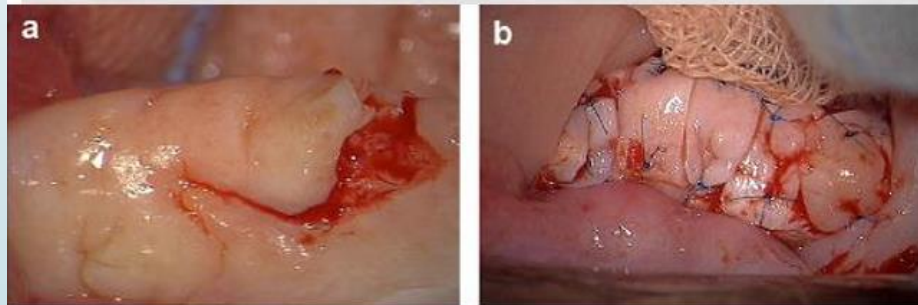
- **Technique expérimentale**
- **Risque élevée IOP > 50%**
- **Prélèvement chirurgical d'un fragment de cortex ovarien ou un ovaire entier par coelioscopie**
Donnez et al 2013
- **Seule technique chez pré pubères et après le début de la chimiothérapie**



Transplantation ultérieure

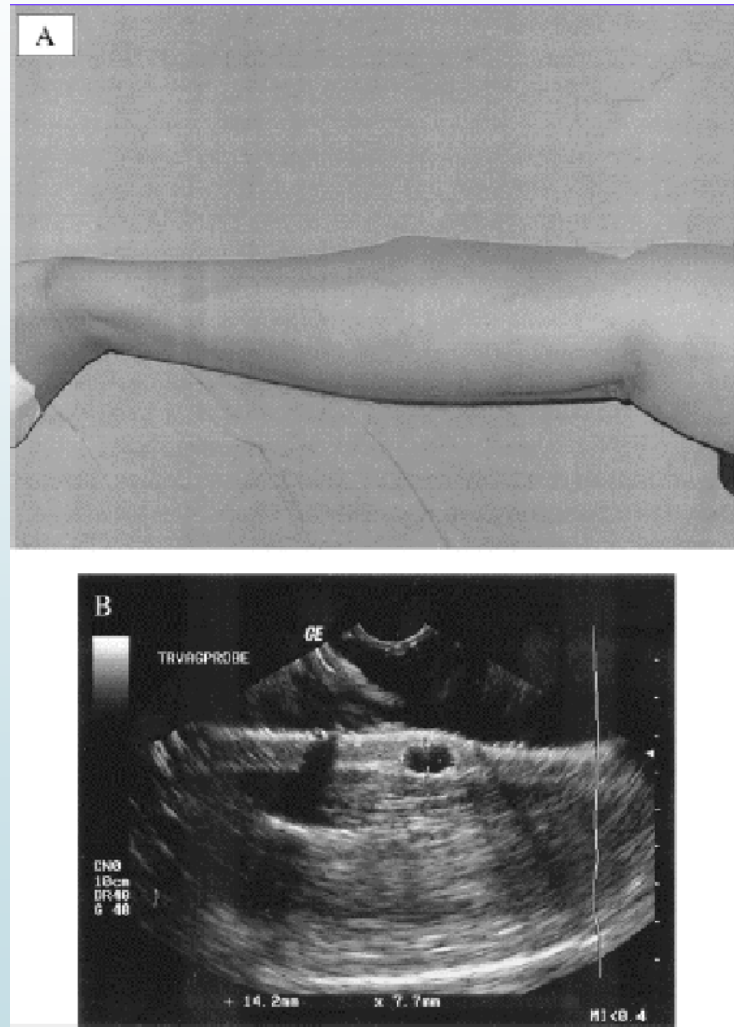


(1) Greffe de fragments au niveau d'une fenêtre péritonéale



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

Transplantation ultérieure



Résultats

- 1^{er} prélèvement en 1995
- 1^{er} autogreffe en 1999 (Oktay et al.)
- 1^{er} **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



► **60 grossesses dans le monde**
(Donnez et al, 2013)

- 50% spontanée
- Plus prélèvement jeune plus les résultats sont bons

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

► Possibilité induire une puberté (Anderson et al, Poirot et al)

► Durée moyenne entre 6 et 54 mois.

Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation

Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^a Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^b Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^c Cesar Diaz-Garcia, M.D.,^c Maria Sanchez Serrano, M.D.,^c Kristen Tryde Schmidt, M.D., Ph.D.,^d Erik Ernst, M.D., Ph.D.,^f Valérie Luyckx, M.D.,^b and Claus Yding Andersen, M.Sc., D.M.Sc.^e

TABLE 1

Series of ovarian cortex cryopreservation in children.

| Authors | Patients | | Age (y) | | Patients < 16 y | | Patients < 10 y | |
|----------------------|----------|----------|---------|----|-----------------|----|-----------------|--|
| | n | Range | Mean | n | % | n | % | |
| Feigin et al. (22) | 23 | 5–17.5 | 13.5 | NA | NA | NA | NA | |
| Poirot et al. (16) | 47 | 0.8–15 | 6.1 | 47 | 100 | 38 | 81 | |
| Anderson et al. (21) | 36 | 5–35 | 19.2 | 11 | 31 | 3 | 8 | |
| Revel et al. (23) | 19 | 5–20 | 15.3 | 8 | 42 | 2 | 11 | |
| Oktaç and Oktem (24) | 26 | 4–21 | 14.3 | 9 | 35 | 6 | 23 | |
| Borgstöm et al. (25) | 57 | 8–19.8 | 14.4 | 40 | 70 | 4 | 7 | |
| Jadoul et al. (20) | 58 | 0.8–15.8 | 10.4 | 58 | 100 | 21 | 36 | |

Note: Adapted from Jadoul et al. (20).

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013.



Risque à la réimplantation?

| | 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)

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 ?

A RETENIR

- Adressé les patientes avant tout traitement gonadotoxique en âge de procréer jusqu'à 40 ans ou atcds de ttt > 2 ans sans PF au moment du diagnostic
- Référence: Cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne.



En pratique

- ▶ « fiche de liaison »
 - ▶ Fax: 02 99 26 59 12
 - ▶ Mail: ide-preservation-fertilite@chu-rennes.fr
- Contact direct: 02 99 26 59 52**
- ▶ En cas urgence: convocation patiente dans les 48h pour débuter le traitement le plus rapidement possible



Pôle Femme-Enfant

Département Gynécologie Obstétrique Reproduction Humaine

FICHE DE LIAISON PRÉSERVATION DE FERTILITÉ

Référent médical : Dr Solène DUROS – Mail : solene.duros@chu-rennes.fr

NOM étiquette

PRENOM

DATE de NAISSANCE

TEL.

ONCOLOGUE

MEDECIN REFERENT

TEL.

FAX

PATHOLOGIE :

TRAITEMENT ENVISAGE :

Chimiothérapie Molécule

Dose

Radiothérapie Champ.....

Dose

Hormonothérapie

Date prévue du début de traitement.....Délai.....

Désir de grossesse oui non

Autorisation à la stimulation ovarienne oui non

Pose chambre implantable lors de la ponction oui non

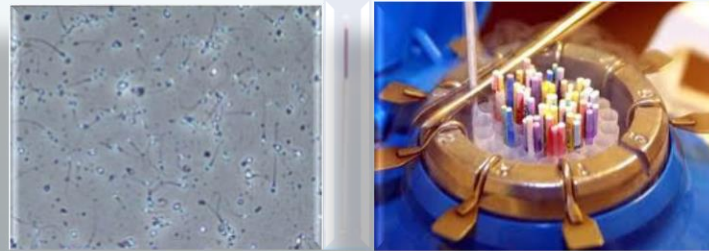
- Contact direct du médecin
- **Type et Délai du début de la ttt**

Techniques

Préservation de la fertilité chez l'homme



Conservation de spermatozoïdes



Conservation de pulpe testiculaire



Historique

XIV^{ème}

Arabes

IA juments

1780

1789

Lazzaro Spallanzani

(prêtre, scientifique italien)

Fécondation ovules/spz

1^{ère} d'IA chien

1940

Glycérol

cryoprotecteur

1953

Spz congelés

1^{ère} grossesse

John Hunter

(chirurgien écossais)

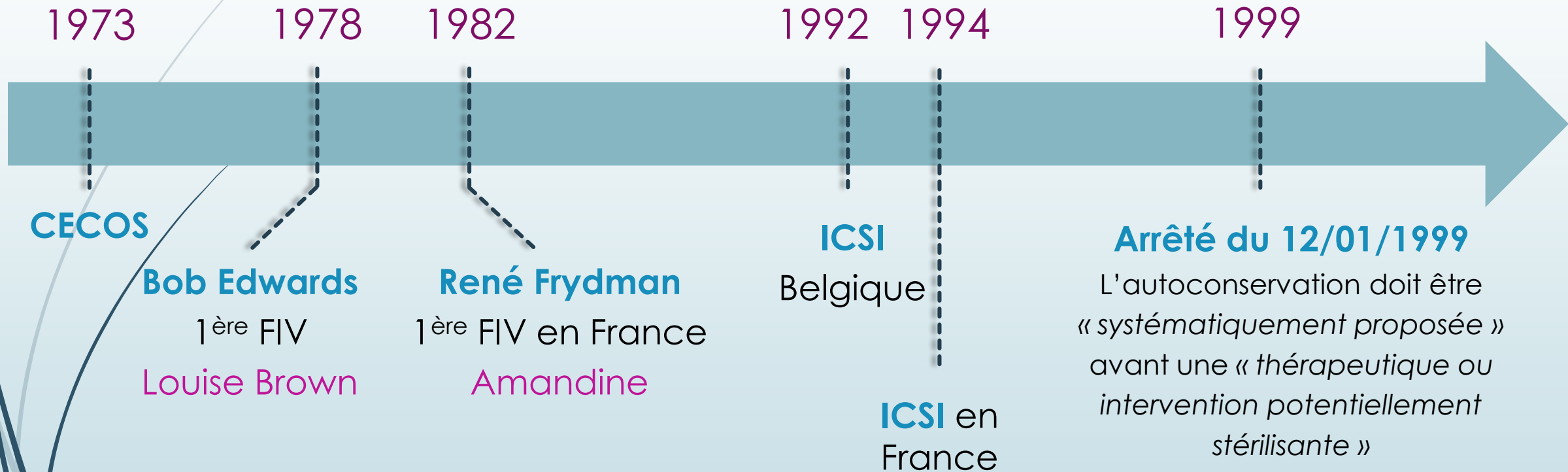
1^{ère} IA (IIU) :

Homme

Insémination Artificielle: IA

Insémination Intra-Utérine : IIU

Historique

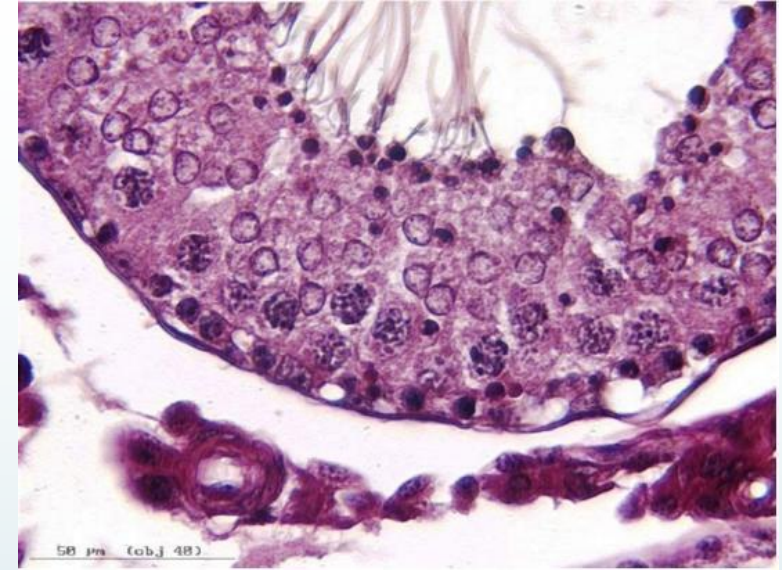


FIV : Fécondation *In Vitro*

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (spz)

Spermatogénèse

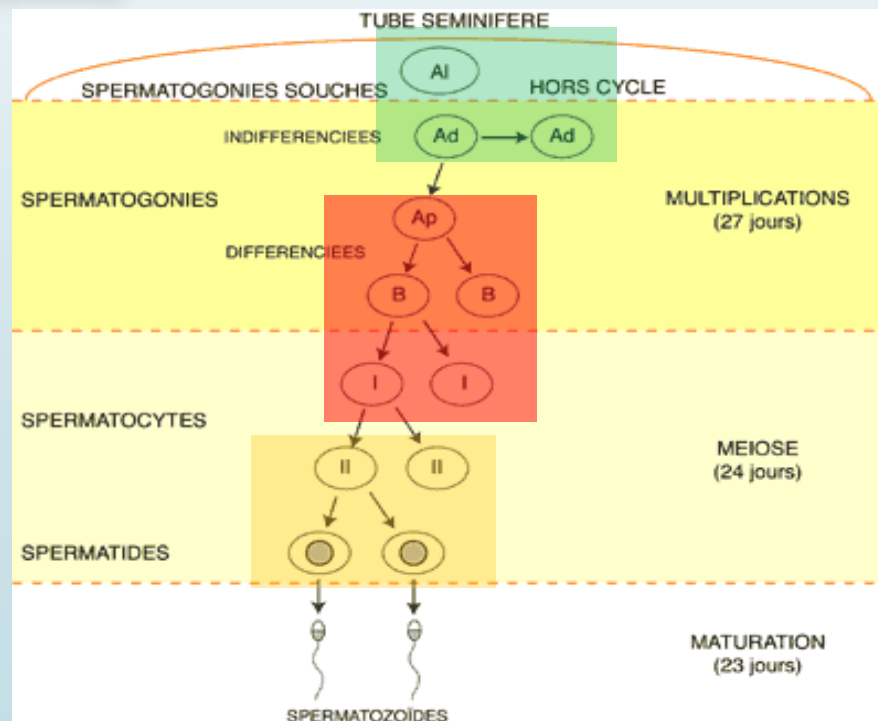
- ▶ Fonction testiculaire :
 - ▶ Fonction endocrine: cellules de Leydig (testostérone)
 - ▶ Fonction exocrine :
 - ▶ Spermatogénèse dans les tubes séminifères
 - ▶ Dès la puberté, renouvelée en permanence, dure 3 mois
- ▶ Puberté :
 - ▶ Maturation des cellules de Sertoli (multiplication pré-natale → 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



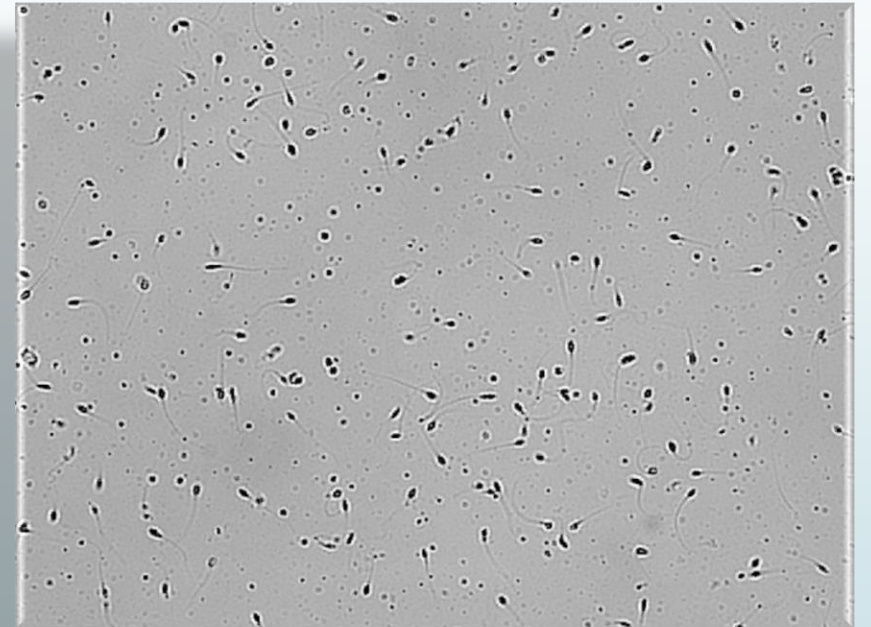
Cellules les plus résistantes

Cellules relativement résistantes

Cellules les plus sensibles: division active

Conservation de spermatozoïdes

- Garçon pubère après début de la masturbation
- **Technique de référence**
- Rapidité de mise en œuvre +++
- Congélation en quelques minutes
- Décongélation en quelques secondes

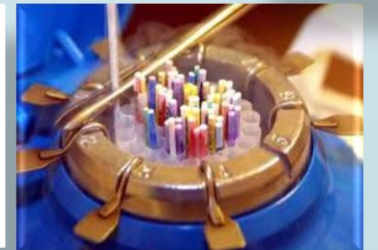


Conservation de spermatozoïdes

- 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 : IUI et FIV

Inconvénients



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

Parcours : Autoconservation de spermatozoïdes

Secrétaires
Oncologues

Prise de contact:
- par téléphone
- par fax : 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

Conservation de Pulpe Testiculaire

- Garçon quelque soit l'âge
- Chirurgie
- **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)

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**

Autoconservation de pulpe testiculaire

Secrétaires
Oncologues

Prise de contact:
- par téléphone
- par fax : fiche oncofertilité

24 heures

Biologiste
IDE
Anesthésiste
Psychologue

Consultation pluridisciplinaire:
- Informations réglementaires et techniques
- Bilan pré opératoire
- Suivi psychologique

24/48 heures

Pédiatres
Anesthésiste

Prélèvement testiculaire au bloc opératoire*

Le jour même

Biologiste

Préparation des milieux de transport, de préparation et de congélation

Le jour même

Biologiste

Réception et prise en charge du fragment*

Le jour même

Biologiste

Congélation lente du tissu testiculaire