



PRESERVATION DE FERTILITE :

MODE D'EMPLOI MODE D'EMPLOI

Dr M.CORNUAU
Dr C. FRAPSAUCE



Service de médecine et biologie
de la reproduction CHRU de Tours - CECOS Centre

ETAT DES LIEUX



- Augmentation du nombre de cancers diagnostiqués en France entre 1980 et 2005
170 000 vs 320 000 [1-2]
- Amélioration de l'efficacité des traitements anticancéreux :
Actuellement 63% des patientes et 3/4 des enfants et adolescents qui ont un cancer, survivent.
- Augmentation du nombre de patients survivants du cancer
 - 1 jeune adulte /1000 a survécu à un cancer de l'enfance [3-4]
- Conséquences des traitements anticancéreux sur la qualité de vie et la fertilité

1. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005; Rev Epidemiol Sante Publique 2008
2. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011; Rapport technique INSERM 2011
3. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 INSERM
4. La situation de cancer en France en 2011 Institut National du Cancer

LOI DE BIOETHIQUE DU 06/08/2004

(révisée en 2011, révision prévue en 2018)



- « **Toute personne** exposée à une prise en charge médicale qui risque d'altérer sa fonction de reproduction **peut bénéficier d'une préservation des gamètes et des tissus germinaux.** »



- « L'information du patient sur les possibilités de préserver sa fertilité est une **OBLIGATION** pour le médecin. »
- Activité de préservation de fertilité est placée dans le cadre de l'AMP
 - Soumise à autorisation spécifique et évaluation annuelle

PLAN CANCER



OBJECTIF 8 : RÉDUIRE LES RISQUES DE SÉQUELLES ET DE SECOND CANCER

- **Systematiser l'information des patients, dès la consultation d'annonce**
- Développer de nouvelles recommandations sur les risques du traitements et les techniques de préservation de fertilité
- Assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes de préservation de la fertilité
- Favoriser la recherche

GRANDES DISPARITES

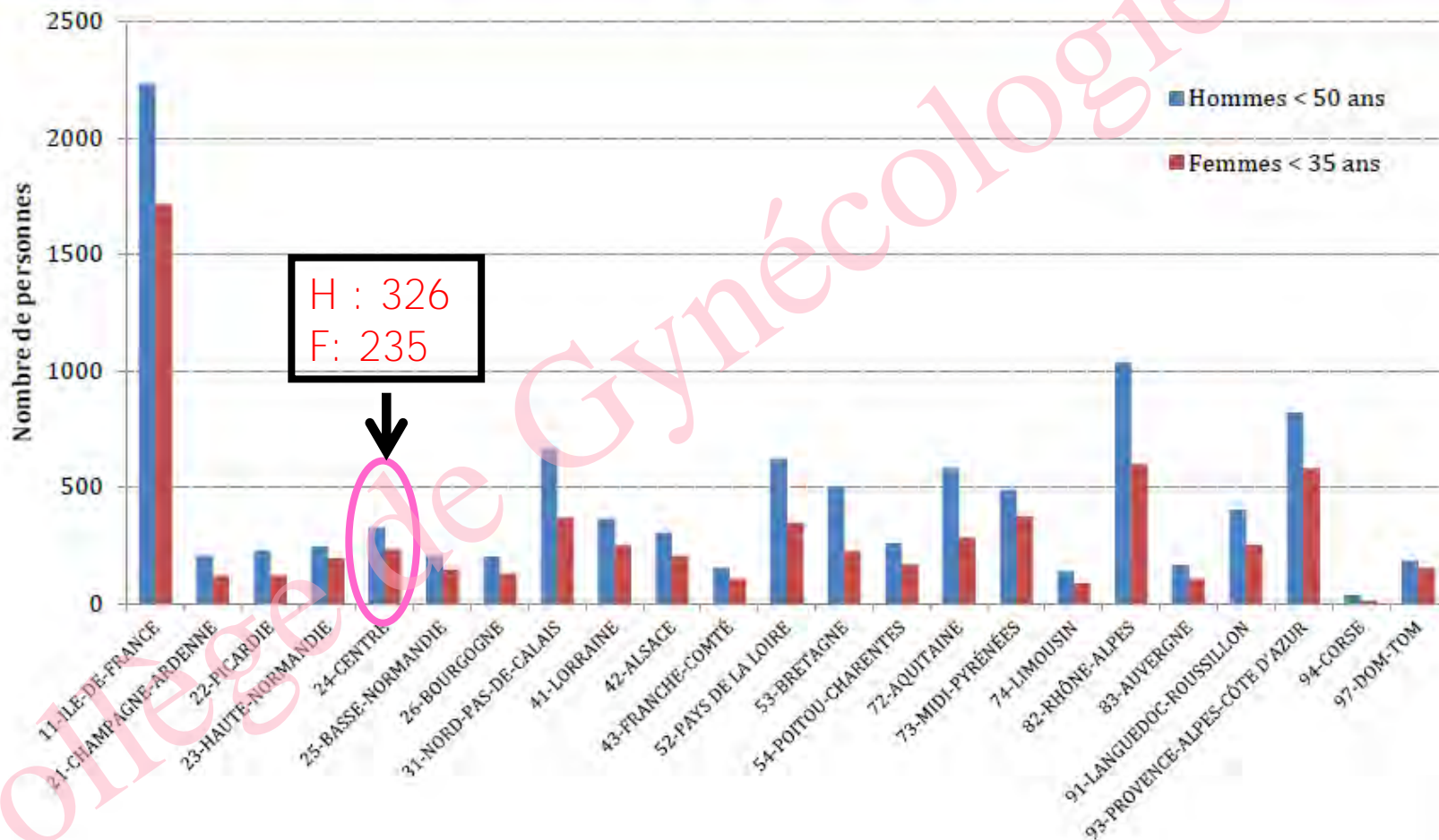


- Différences selon le sexe et l'âge du patient
 - Assez bien réalisée chez l'homme
 - Moins facile chez la femme et l'enfant
- Différences entre les régions
- Différences entre les équipes

GRANDES DISPARITES



FIGURE 1 Estimation du nombre de personnes par sexe dans chaque région



A Tours en 2017: Nb de cs en vue de préservation de fertilité H = 130 et F = 36

TRAITEMENTS :

QUEL IMPACT ?



= > Etat des lieux difficile à établir

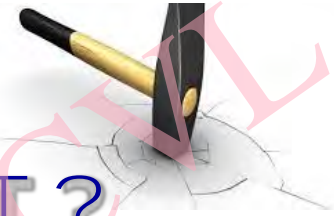
- Toxicité des traitements anti cancéreux constatée à postériori ...
- Expérimentation animale ...
- Quid chez l'Homme ?
- Mais
 - Évolution très rapide des traitements et techniques
 - Nombreuses associations médicamenteuses
 - Effet dose

 - Influence de la situation de départ (sexe, âge, réserve ovarienne, ...)
 - Influence de la pathologie, AEG avant traitement
 - Susceptibilité individuelle

 - Difficultés de mesurer la fonction de reproduction résiduelle
 - Confusion Fonction endocrine normale et fonction de reproduction normale !!!

TRAITEMENTS :

QUEL IMPACT ?



Effet CYTOTOXIQUE



↘ fertilité

- cellules gonadiques : ↘ quantitative
↘ qualité des gamètes
- utérus: ↘ implantation, FCS

Effet GENOTOXIQUE



Transmission d'une mutation

- FCS, anomalies fœtales

RAPPORT BENEFICE / RISQUE ?



CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Collège de Gynécologie

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Collège de Gynécologie

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



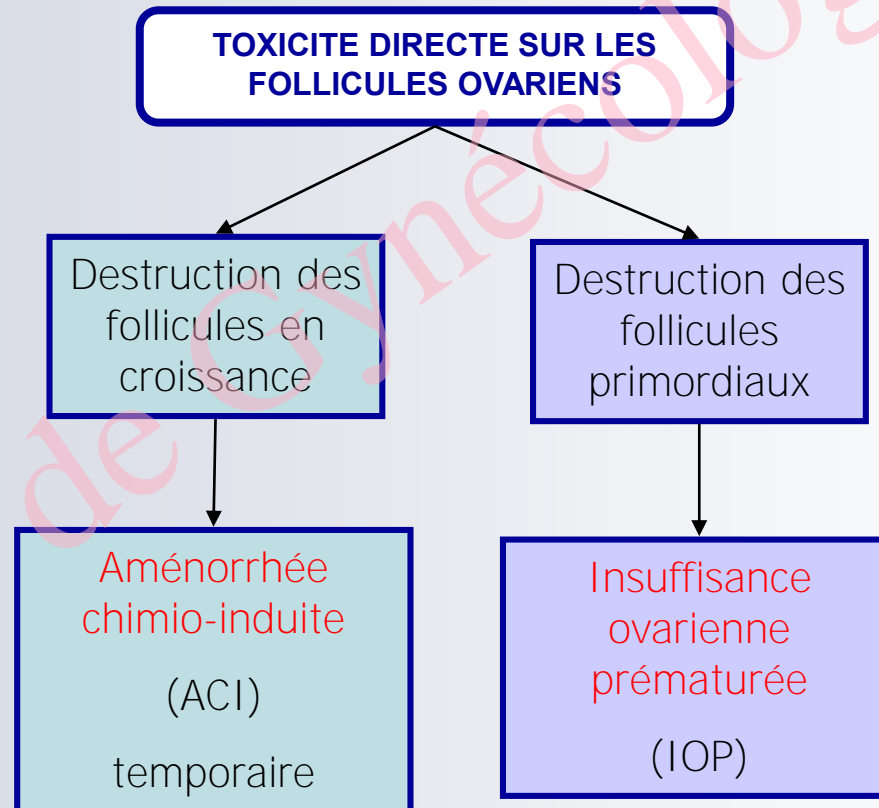
CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

Levine, 2010

| Risque élevé > 80 % ACI | Risque modéré 30-70 % ACI | Risque faible < 20 % ACI |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ Agents alkylants Cyclophosphamide Busulfan Melphalan Ifosfamide Chlorambucil■ Protocoles avec Procarbazine (MOPP, COPP, MVPP, BEACOPP)■ F > 39 ans <p>Information patiente indispensable +++</p> | <ul style="list-style-type: none">■ Adriamycine■ Cis Platine■ Age : 30-39 ans | <ul style="list-style-type: none">■ Protocoles sans alkylant (ABVD)■ Anthracycline■ Cytarabine■ Méthotrexate■ 5 FU■ Vincristine■ Bléomycine, Taxanes■ Age <30 ans |

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CHIMIOOTHERAPIE :



QUEL IMPACT ?

CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

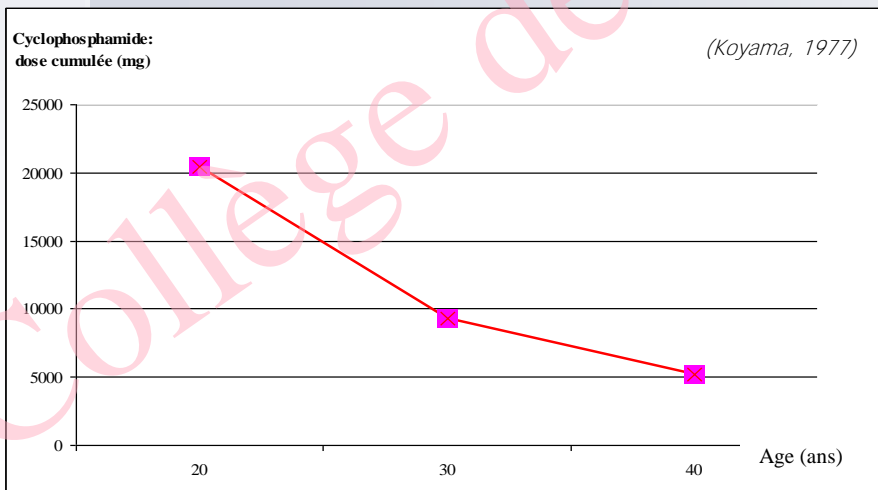


ÂGE

Influence majeure +++

Pas d'influence de l'âge

↘ Âge ovarien de 10 ans / Âge biologique



Dose provoquant une
aménorrhée définitive

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE



DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES ++

De manière générale, la sévérité et la fréquence des effets irréversibles ↗ avec la dose cumulée.

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Collège de Gynécologie

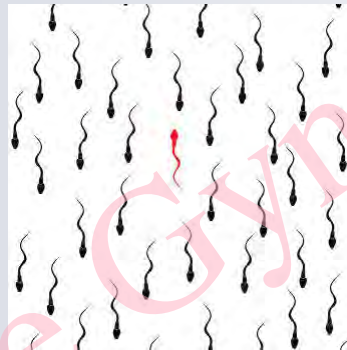
Quelles autres indications ?

- Les indications chirurgicales
- Les traitements mutagènes/térogènes au long court
- L'IOP ?

QUELLES STRATEGIES ?



- cryoconservation de sperme
(éjaculé ou testiculaire)



ADULTE



- congélation de cortex ovarien
- cryoconservation ovocytaire



- cryoconservation d'embryons

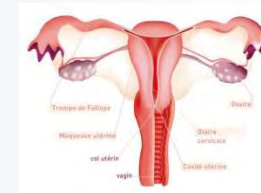


cryoconservation de tissu germinale

TESTICULE



OVAIRE

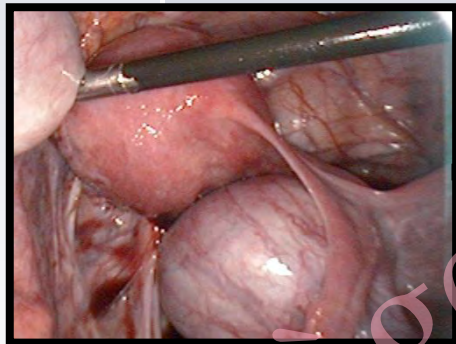


ENFANT

Congélation de cortex ovarien



- o **Enfants** ou **jeune adulte** (<30 ans) nécessitant un traitement **URGENT !!!**
- o Stratégie **EXPERIMENTALE** → <100 naissances dans le monde (*Donnez, 2015*)



Ovariectomie partielle
ou totale
sous coelioscopie

Transport au
laboratoire



Dissection de la
corticale en fragments



Congélation en présence de
cryoprotecteurs dans
l'azote liquide

Congélation de cortex ovarien



Ovariectomie partielle ou totale par coelioscopie

Congélation de la corticale ovarienne

Greffes orthotopiques (ou hétérotopiques)

Maturation in vitro



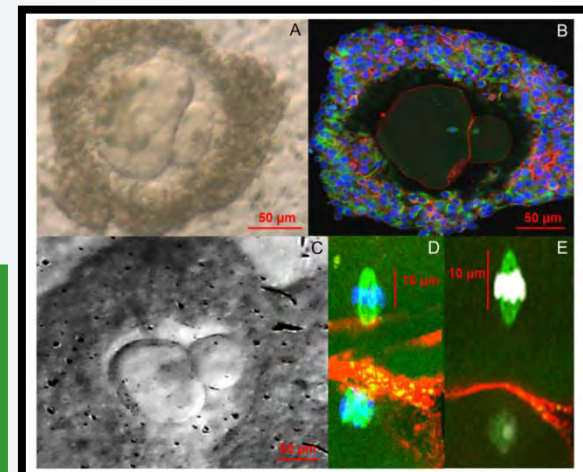
AVENIR ????

Grossesse spontanée

Stimulation hormonale
FIV
+++

Impossibilité de greffes dans certaines pathologies (leucémies, neuroblastomes, ...)

=> Risque de réintroduction de cellules malignes



Congélation de cortex ovarien



AVANTAGES



- Patientes pubères ou non
- Sans délai
- Quelque soit le moment du cycle
- Préservation de bcp de follicules

INCONVENIENTS



- Geste chirurgical sous AG
- Stratégies invasives
 - ↳ 50% du stock folliculaire
- Problématique de la réutilisation des fragments congelés
- Taux de réussite faible

Stratégie à n'utiliser que lorsque le traitement doit débuter de manière urgente et lorsque le traitement prévu est très gonadotoxique.

Vitrification ovocytaire matures

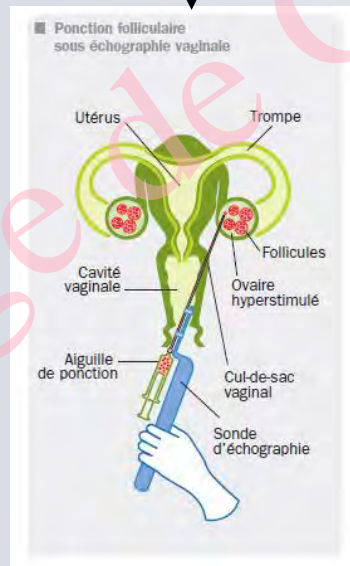
Stimulation hormonale des ovaires

≈ 2 semaines



Monitoring échographique et sanguins réguliers

Ponction folliculaire sous guidage échographique



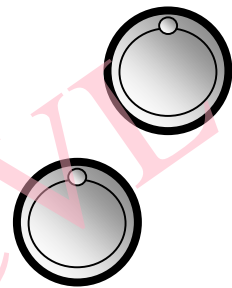
Recherche des ovocytes dans le liquide folliculaire



Congélation par vitrification



Vitrification ovocytaire matures



AVANTAGES



- Possible chez les femmes célibataires
- Pas de risque de réintroduction de la maladie résiduelle
- Résultats satisfaisant en taux de **grossesse depuis l'autorisation de la vitrification en France (2011)**

INCONVENIENTS

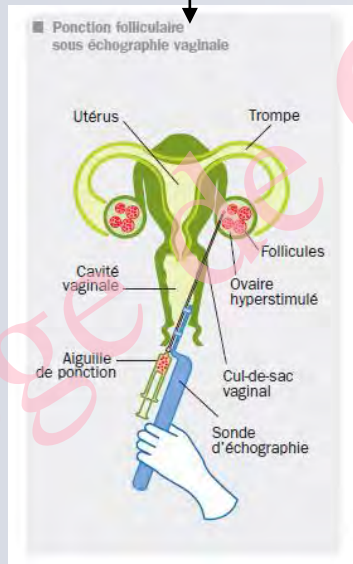


- Délai nécessaire de 2 ou 3 s
- Stimulation hormonale des ovaires OBLIGATOIRE (parfois CI dans certaines pathologies)
- Réponse parfois médiocre et décevantes aux traitements
- Nécessiter de débuter le traitement en fonction du cycle

Vitrification ovocytaire matures après MIV

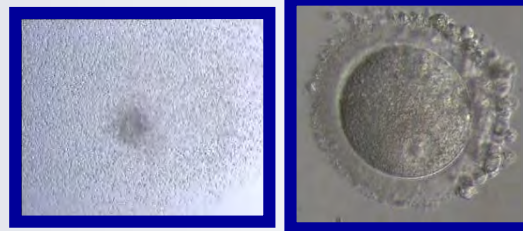
Pas de stimulation hormonale des ovaires

Déclenchement hcG



Ponction folliculaire sous guidage échographique

Recherche des ovocytes dans le liquide folliculaire



Maturation in vitro

Congélation par vitrification



Vitrification ovocytaire matures après MIV

AVANTAGES



- Possible chez les femmes célibataires
- Pas de risque de réintroduction de la maladie résiduelle
- Pas de délai
- Pas de stimulation hormonale

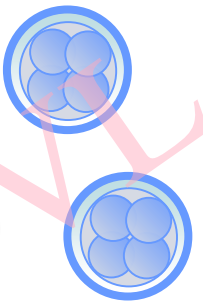
INCONVENIENTS



- Ponction folliculaire difficile (environ 45 minutes) sous AG
- Taux de maturation des ovocytes in vitro variable (en moyenne 60 %)
- Peu de recul sur les taux de fécondation, la qualité embryonnaire et les taux de grossesse

En pratique, qq centres en France pratiquent la MIV.

Congélation d'embryons

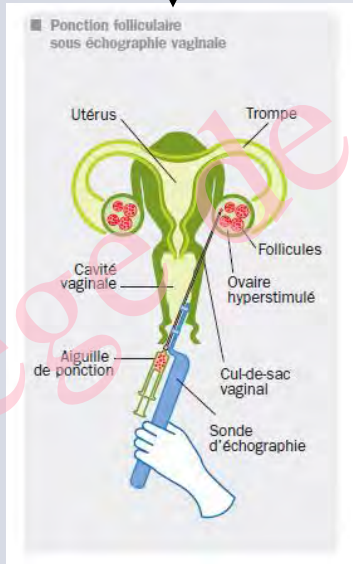


Stimulation hormonale des ovaires

≈ 2 semaines



Monitoring échographique et sanguins réguliers



Recherche des ovocytes dans le liquide folliculaire

Spermatozoïde du conjoint



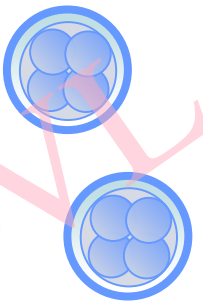
ICSI

Congélation embryonnaire



Ponction folliculaire sous guidage échographique

Congélation d'embryons



AVANTAGES



- Taux de réussite + + +
- Technique de routine pour le centre d'AMP
- Pas de risque de réintroduction de la maladie résiduelle



INCONVENIENTS



- Délai nécessaire de 2 ou 3 s
- Stimulation hormonale des ovaires OBLIGATOIRE (parfois CI dans certaines pathologies)
- Réponse parfois médiocre aux traitements
- Nécessiter de débiter le traitement en fonction du cycle
- Pas accessible aux femmes célibataires

Préservation de la fertilité du couple !!!

En résumé...

| | Congélation de cortex ovarien | Vitrification ovocytaire | Vitrification embryonnaire |
|--|---|--|--|
|  | Même chez la petite fille Sans délai Sans stimulation | Préservation de la fertilité de la patiente seulement Taux de réussite + | Taux de réussite ++ |
|  | Faible taux de réussite | Délai Stimulation | Délai Stimulation Préservation de la fertilité du couple |

Autres techniques.....

Collège de Gynécologie CVL

Les agonistes de la LH-RH

- Hypothèse: « mise au repos des ovaires » par ↓ de la perte folliculaire en inhibant **l'entrée** en croissance des follicules.
- Résultats des études controversés
- Quelques études randomisées avec de faibles effectifs montrent une diminution du risque **d'aménorrhée** post-chimiothérapie et reprise des cycles plus rapides (Bedaiwy et al., 2011)
- Del Mastro, *et al.* (2017): méta-analyses (incluant 12 essais randomisés) : ↑ taux de grossesse dans le groupe des patientes traitées par aGnRH

**Administration préventive des agonistes de la LH-RH
actuellement non recommandée**

En pratique, au CHU de Tours....

**En cas de traitement risquant d'altérer
la fertilité de votre patiente**



Plateforme de préservation de
la fertilité



02 47 47 39 38



mbdr@chu-tours.fr

Conditions de prise en charge des
patientes:

- Age < 38 ans
- Quelque soit le statut familial et le nb d'enfants
- Avant tout TRAITEMENT (pour la
cryoconservation d'ovocytes et d'embryons)



Un RDV sera fixé avec votre patiente
en URGENCE dans les 72h




En pratique, au CHU de Tours....

Afin de ne pas faire perdre de temps à votre patiente



Contactez-nous dès que le diagnostic est posé



Envoyez-nous un résumé du dossier  (mail ou fax)
(indications, traitements, dose, **délai**, statut marital, contraception,...)

Plus de bilan à réaliser en amont du RDV

Ne pas arrêter la contraception sans avis svp...

Si CO enchaîner les plaquettes



En pratique, au CHU de Tours....

Cs biologiste

Cs gynécologue

Cs réalisée en binôme

Explication des différentes techniques de préservation de la fertilité

Echographie ovarienne

→ Evaluation de la réserve ovarienne initiale

Bilan sanguin

Cs psychologue

→ Systématiquement proposé

ORIENTATION VERS

Congélation tissu ovarien

Vitrification ovocytaire

Congélation d'embryons

Pas de PEC



Pour plus d'informations...

Plateforme Régionale de Préservation de la Fertilité



www.oncocentre.org

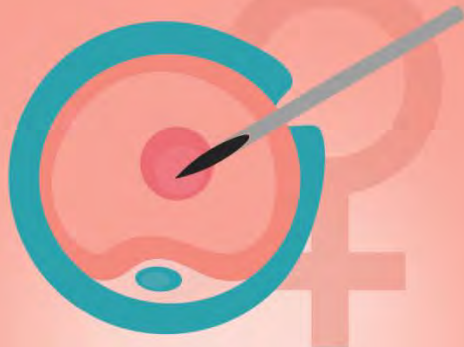


www.chu-tours.fr/medecine-et-biologie-de-la-reproduction/

02 47 47 39 38



PRÉSERVATION FERTILITÉ DE LA FEMME



CECOS

CHRU
HÔPITAUX DE TOURS



02 47 47 39 38

Du lundi au vendredi de 9h00 à 17h00



mbdr@chu-tours.fr

En dehors des horaires d'ouverture

RENDEZ-VOUS FIXÉ DANS LES 72H



Si la patiente est sous
contraception orale :

NE PAS L'ARRÊTER

et enchaîner les plaquettes

(sauf contre-indication liée à la pathologie).

- AVANT TOUT TRAITEMENT POTENTIELLEMENT STÉRILISANT
- ÂGE < 40 ANS
- QUEL QUE SOIT LE NOMBRE D'ENFANTS OU LE STATUT FAMILIAL

COMMENT ?

Technique envisageable :

- Conservation d'ovocytes
- Conservation d'embryons
- Conservation du cortex ovarien

LA CONSULTATION EN 2 MOTS

La consultation est réalisée en binôme (gynécologue + biologiste).

Une consultation avec notre psychologue peut être proposée si besoin. Nous sommes disponibles pour rencontrer votre patiente, même si une prise en charge n'est à priori pas possible, afin de répondre à ses questions.

VOUS N'AVEZ RIEN À PRESCRIRE

Tous les examens seront réalisés sur place le jour de la consultation.

MERCI DE NOUS COMMUNIQUER

Indications, traitements envisagés, coordonnées de la patiente, coordonnées du cancérologue, délai maximum avant traitement, **date des dernières règles**, durée des cycles, statut familial, **prise ou non d'une contraception**.

Enquête pré-DPC

Collège de Gynécologie CVL

Cas N°1

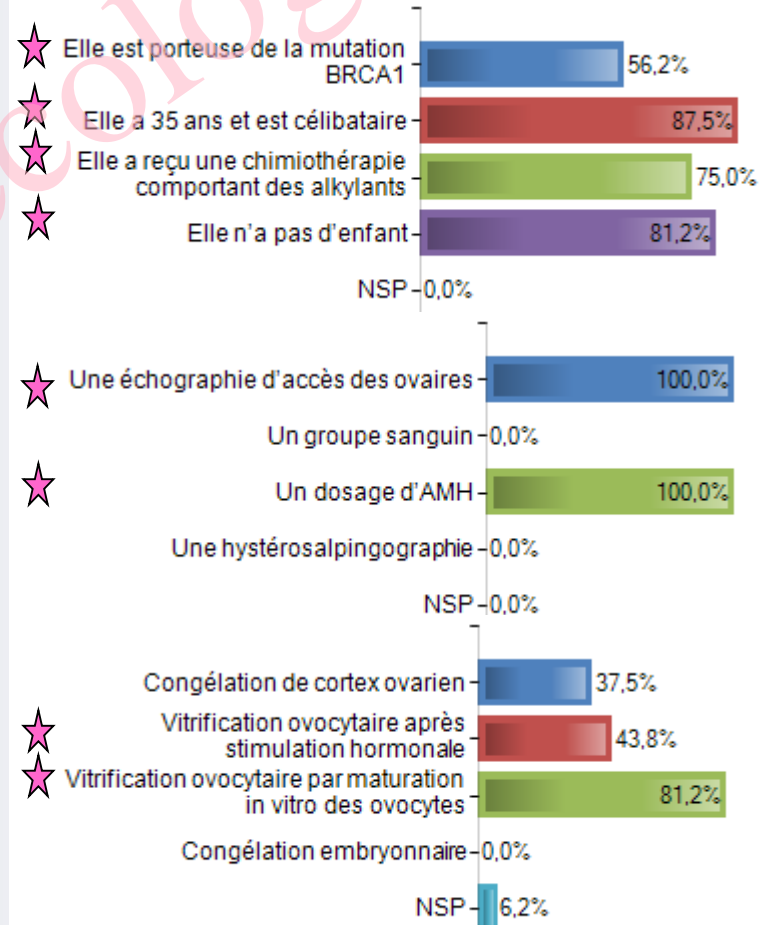
- Madame G a 35 ans et est reçue à sa demande en consultation de préservation de fertilité en Juillet 2018.
- La patiente est en rémission d'un cancer du sein gauche hormono-dépendant qui a été diagnostiqué en 2010 et qui a été pris en charge à l'institut Curie par une chimio-thérapie néoadjuvante (4 FEC + taxotère) suivie d'une tumorectomie puis hormonothérapie pendant 4 ans. Elle n'avait pas pu bénéficier d'une préservation de fertilité à l'époque. Elle est porteuse de la mutation BRCA1.
- Elle est célibataire depuis peu et a un désir d'enfant.

Elle souhaite réaliser rapidement une préservation de fertilité.

Quels sont les arguments en faveur d'une prise en charge ?

Quel bilan peut nous aider à évaluer la faisabilité de la préservation de fertilité ?

Quelles techniques de préservation de fertilité peut-on lui proposer ?



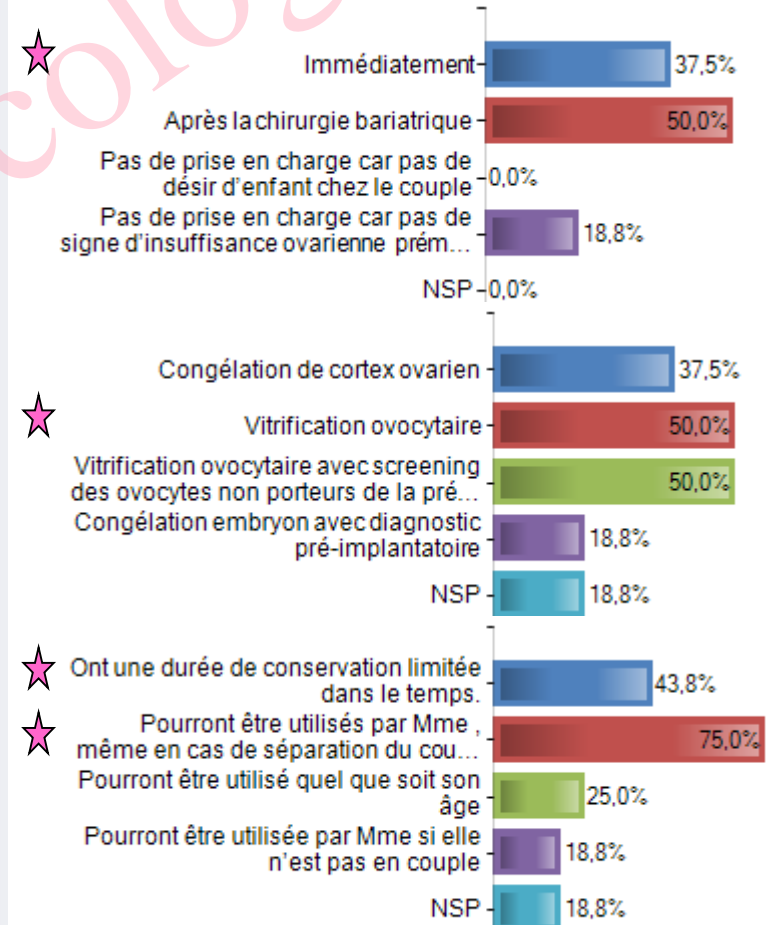
Cas N°2

- Madame N. est en consultation avec son conjoint. Elle a 27 ans. GOP0.
- Elle est très anxieuse car elle se sait porteuse d'une pré-mutation FMR1 (59 répétitions) qui a été découverte dans le cadre d'une étude familiale (suite IOP à 30 ans chez une cousine).
- Son conjoint ne souhaite pas avoir d'enfant pour le moment. En parallèle, elle envisage la réalisation d'une chirurgie bariatrique en janvier 2019 (BMI actuel : 42).
- Elle souhaite réaliser une préservation des ovaires devant le risque d'IOP dû à la pré-mutation FMR1

Quand est-il préférable de réaliser la prise en charge chez cette patiente ?

Si une prise en charge est envisagée quelle(s) technique(s) pourraient lui être proposée(s) ?

Les ovocytes issus de cette congélation dans le cadre de la préservation de fertilité



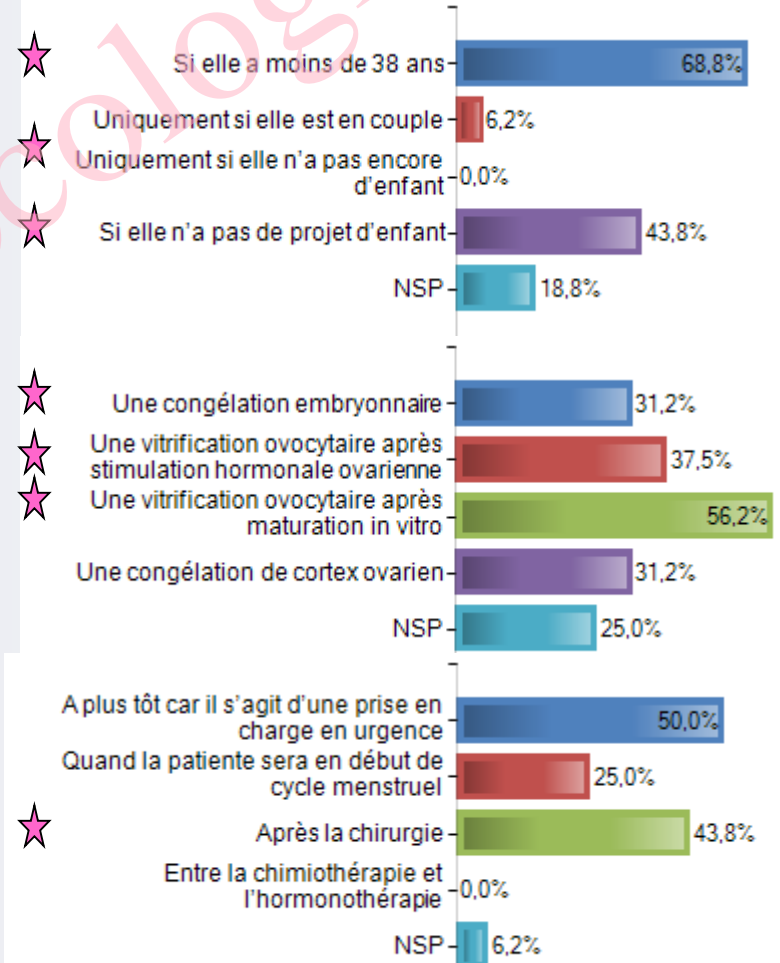
Cas N°3

- Vous recevez en consultation Mme L, 30 ans chez qui un diagnostic de carcinome canalaire infiltrant du sein G avec atteinte ganglionnaire vient d'être posé. Mme V est en couple, elle est G2P2 (2 enfants en bonne santé).
- La prise en charge proposée comporte une tumorectomie puis chimiothérapie adjuvante suivie d'une hormonothérapie pendant 5 ans.
- Vous abordez avec elle la question de la préservation de fertilité et vous souhaitez l'adresser dans un centre spécialisé.

Il est possible d'adresser une patiente pour une
préservation de fertilité :

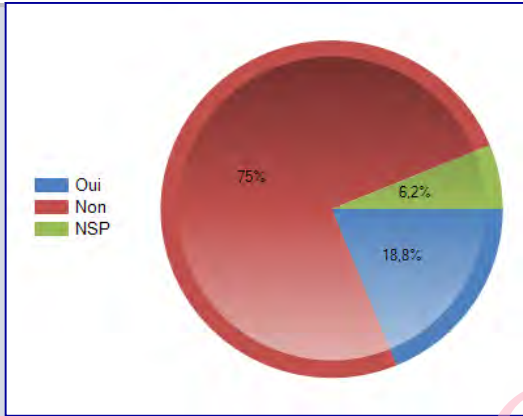
Quelle technique de préservation de la fertilité pourra lui être proposée ?

A quel moment de la prise en charge oncologique de la patiente peut-on envisager de programmer une préservation de fertilité ?

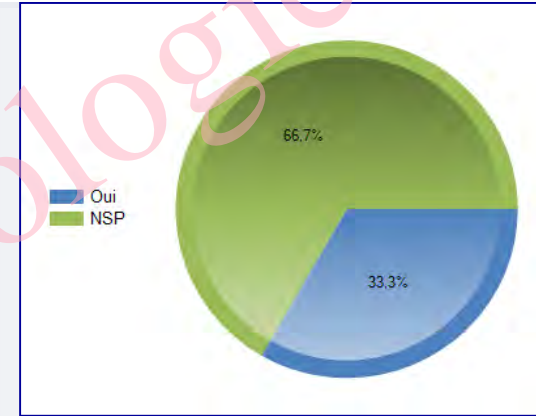


Congélation ovocytaire de convenance

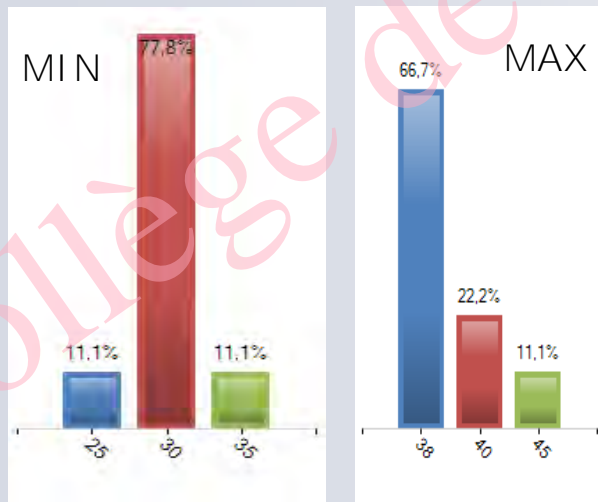
Avez-vous déjà eu des demandes de patientes pour la congélation ovocytaire de convenance ?



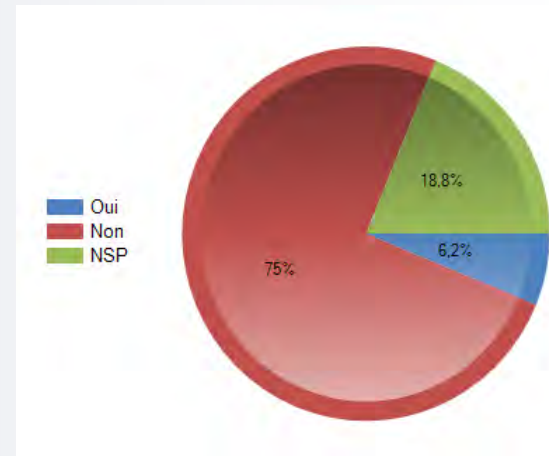
Si oui, certaines de ces patientes ont-elles poursuivi leurs démarches à l'étranger ?



Si oui, quelles limites d'âge fixeriez-vous pour la prise en charge ?



Pensez-vous que la congélation ovocytaire de convenance devrait être remboursée par l'Assurance Maladie ?



Pour plus d'informations...

Plateforme Régionale de Préservation de la Fertilité



www.oncocentre.org



www.chu-tours.fr/medecine-et-biologie-de-la-reproduction/

02 47 47 39 38



Collège de Gynécologie CVL

RADIOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



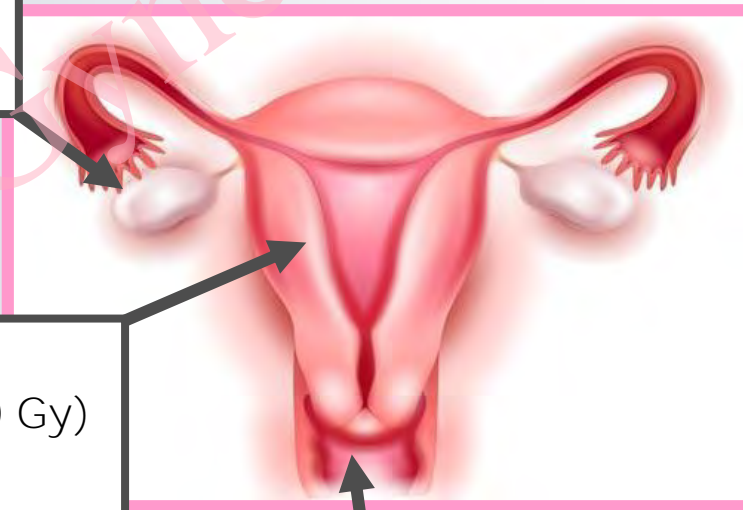
OVAIRE

déplétion du stock follicules I x
=> ↘ « fenêtre de fertilité », IOP

- ↗ avec la dose, le fractionnement
- Facteur déterminant : **ÂGE**
↗ avec l'âge de la patiente
- Dose=2 Gy : ↘ 50% du pool ovocytaire¹

Atteintes

hypothalamo-hypophysaires



UTERUS

lésions type fibrose (si dose 14-30 Gy)

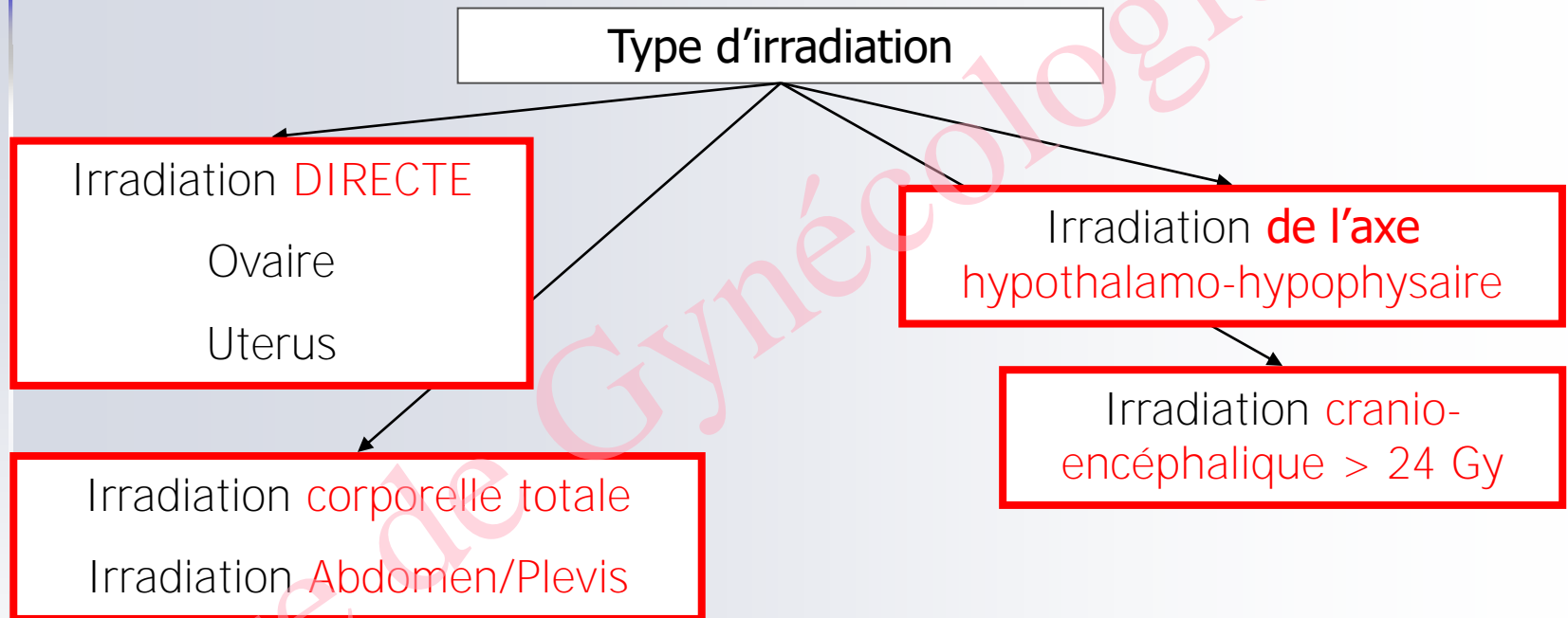
- ↘ avec l'âge de la patiente
- ↘ vascularisation, élasticité
- lésions irréversibles, ne répondant pas aux tts
- FC, RCIU, acc prématurés

Atteintes vulvo-vaginales

¹ Wallace WHB, THOMSON AB, Saran F, Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after irradiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncol Bio Phys* 2005, 62,3 738-44.

RADIOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



Effets de l'irradiation fonction de
Dose
Fractionnement
Age