

COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

30^{èmes} Journées Nationales

Jeudi 27 et vendredi 28 janvier 2022

SAINT-MALO

PALAIS DU GRAND LARGE

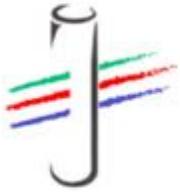
Préservation de la fertilité

Sophie Mirallié

Service de Médecine et Biologie de la Reproduction

CHU Nantes

Saint Malo Janvier 2022



COLLEGE NATIONAL DE BIOCHIMIE DES HÔPITAUX

30^{èmes} Journées Nationales

Jeudi 27 et vendredi 28 janvier 2022

SAINT-MALO

PALAIS DU GRAND LARGE

DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION RÉALISÉES POUR LE CNBH

Dr Sophie Mirallié

Exerçant dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

Petit historique sur la préservation de la fertilité en France :

Evolution en fonction du contexte légal et des avancées en cryobiologie

❑ **Loi de Bioéthique révisée le 6 août 2004** (décret d'application du 22 décembre 2006) : « en vue d'une réalisation d'aide médicale à la procréation, toute personne **peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de son tissu germinal [...] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée** » et révisée le 6 juillet 2011

❑ **Recommandations de l'INCA 2010**: proposition **systématique** d'une stratégie de préservation de la fertilité pour les adolescents (www.ecancer.fr)

❑ **CNGOF 2010** : informer **toute femme** < 40 ans

❑ **3 ème Plan Cancer 2013** : JP Vernant

- En cas de risque de stérilité secondaire aux traitements, aborder la question de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce, le cas échéant en l'absence du conjoint ou de la conjointe ou en l'absence des parents s'il s'agit d'un adolescent ou d'une adolescente.
- Rendre obligatoire la proposition de conservation de cellules germinales en cas de traitement stérilisant.
- En cas de non-préservation de la fertilité alors que celle-ci était consensuellement requise, rendre obligatoire pour l'équipe de l'établissement de santé la communication des justifications.

❑ Plan cancer 2014-2019

Objectif 8: Systématiser la prévention et la prise en charge des séquelles

Action 8.1 = assurer l'accès à la préservation de la fertilité

Identifier des sites, des équipes

Réduire les délais de prise en charge

Informers les patients sur l'existence de ces prises en charge



**Plateformes
d'oncofertilité**

❑ Loi de Bioéthique du 2 août 2021 : **préservation sociale**

« Art. L. 2141-12. – I. – **Une personne majeure** qui répond à des conditions d'âge fixées par un décret en Conseil d'Etat, pris après avis de l'Agence de la biomédecine, **peut bénéficier**, après une prise en charge médicale par l'équipe clinicobiologique pluridisciplinaire, **du recueil, du prélèvement et de la conservation de ses gamètes** en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation dans les conditions prévues au présent chapitre.

- les femmes entre leur **29 ème** et leur **37 ème** anniversaire
- les hommes entre leur **29 ème** et leur **45 ème** anniversaire

PF et cancer



PF hors cancer



PF sociale

Préservation de la fertilité : pourquoi ?

PF et cancer



PF hors cancer

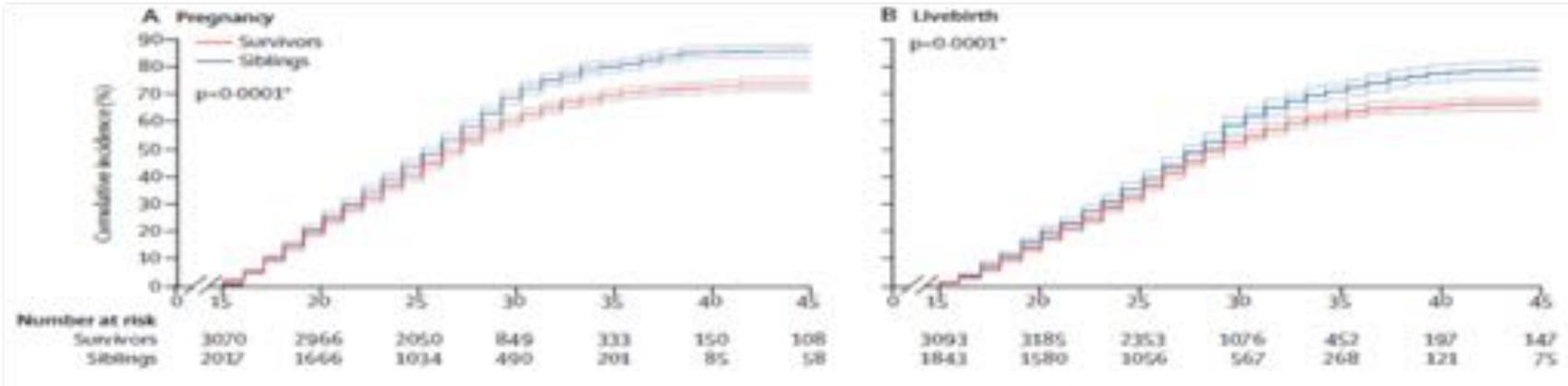


PF sociale



La fécondité peut-être altérée par les traitements chimio-radiothérapeutiques :

- **Risque majeur d'insuffisance ovarienne** après greffe de cellules souches
92 à 100% Meirow 2001, Teinturier 1998, **70 à 100 %** Carter 2006
- **Taux faible de conception** après allo ou autogreffe
0.6% Salooja 2001 : 37362 patientes, **3 à 8 %** Carter 2006
- **Diminution des naissances** si ttt avant 20 ans (sans RT) (n=10938) / à la fratrie (n=3949)
31,5% de naissances pour patients vs 55,7% dans la fratrie Chow *et al*, Lancet Oncol 2016



Toxicité de la chimiothérapie

Effets de la chimiothérapie variables selon la dose administrée et le protocole de traitement

TOXICITE DES ALKYLANTS sur la fonction ovarienne :

cyclophosphamide, chlorambucil, procarbazine ...

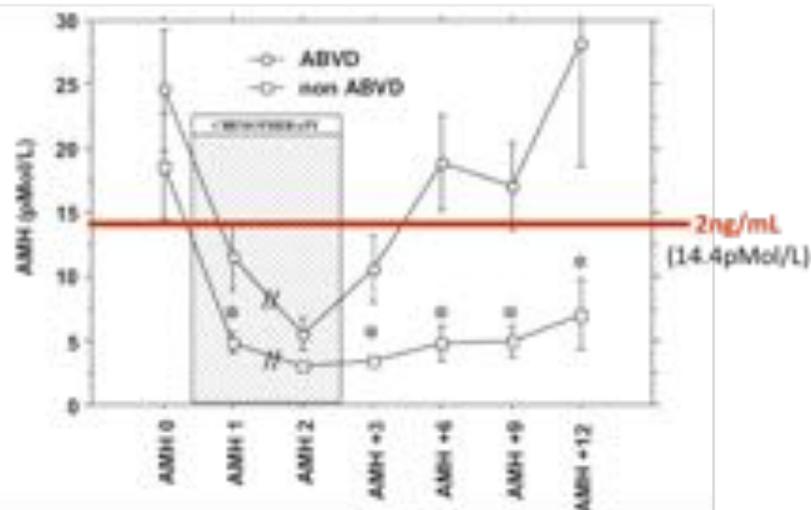
• Maladie de Hodgkin :

- ABVD : < 10 % risque IOP
- BEACOPP : 50% risque
- MOPP : 20 à 50 % risque
- Greffe : 70 à 100% risque

• Lymphome non hodgkinien :

- CHOP : 5% risque
- Hyper-CVAD : 14% risque
- Greffe : 70 à 100% risque

Carter et al., 2006, Elis et al., 2006, Seshadri et al., 2006, Kim et al., 2011 et ISFP 2012



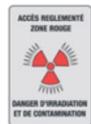
Decanter et al, RBM online 2009

Impact de l'âge (réserve ovarienne chez la femme)

Cyclophosphamide : Ménopause définitive si : (Koyama 1977)

- dose > 20,4 g chez la femme de 20 ans
- dose > 9,3 g de 30 ans
- dose > 5,2 g de 40 ans

Toxicité de la radiothérapie



- Risque IO intermédiaire entre 10 et 15 Gy
- Insuffisance ovarienne quasi constante au-delà de 15 Gy (abdo)
- DL 50 ovocytes <2 Gy
- Dose stérilisante 20,3 Gy à la naissance, 14,3 Gy à 30 ans
- Dose unique plus délétère que doses fractionnées
- Sensibilité individuelle , réserve ovarienne



- Pas de risque si < 0,1Gy
- Oligospermie ou azoospermie transitoire si < 12Gy
- Azoospermie définitive si > 12 Gy
- Pas de perturbation endocrinienne si < 20 Gy
- Doses fractionnées + délétères que dose unique
- Sensibilité individuelle



Toxicité de l'association chimio-radiothérapie



1048 femmes traitées pour un cancer avant 20 ans, 10% de celles qui ont retrouvé des cycles normaux sont ménopausées à 21-25 ans comparées à 1596 sœurs ou parentes (Byrne 1992):

- **Radiothérapie: RR = 3.66** (1.34-9.99)
- **Alkylants: RR = 9.17** (2.67-31.49)
- **Radiothérapie et alkylants: RR = 27.39** (12.42-60.35)

Risque mutagène

- 1 ère cause de **renoncement à la grossesse** par les couples après guérison (Shover 2009)
- Pas d'augmentation du risque chromosomique ou génétique
(suivi de cohortes : Byrne 1998, Li 1979, Boice 2003 (6000 enfants), Winther 2003, Longhi 2003)
- Contraception pendant le traitement
- **Pas de conservation de gamètes après le début de la chimiothérapie**
- Délai entre la fin des traitements et une éventuelle conception



Autres risques sur la fertilité

- Traitement des tumeurs céphaliques et atteintes hypophysaires : **RT crânienne > 30 Gy, installation d'une insuffisance gonadotrope**
- Radiothérapie pelvienne et atteintes utérines : fibrose, dévascularisation , diminution de l'élasticité: **14 à 30 Gy : irréversible**

Plateforme d'onco-fertilité

onco FERTILITÉ

Préservez leur capacité à concevoir un enfant



Je suis professionnel de santé
et j'accroche tous les jours
des patients atteints d'un cancer

un programme soutenu par **onco**

onco FERTILITÉ

Préservez votre capacité à concevoir un enfant



Je suis une femme

et j'ai un cancer

et je veux préserver ma capacité à concevoir un enfant

un programme soutenu par **onco**

onco FERTILITÉ

Préservez votre capacité à concevoir un enfant



Je suis un homme

et j'ai un cancer

et je veux préserver ma capacité à concevoir un enfant

un programme soutenu par **onco**

onco FERTILITÉ

Préservez sa capacité à concevoir un enfant



Je suis parent

et j'ai un cancer

et je veux préserver sa capacité à concevoir un enfant

un programme soutenu par **onco**

onco FERTILITÉ

Préservez sa capacité à concevoir un enfant



Je suis ado/cent(e)

ou jeune adulte

et je veux préserver ma capacité à concevoir un enfant

un programme soutenu par **onco**

Homogénéisation des pratiques
Accessibilité optimisée
Fiche de liaison demande de CS
Plaquettes d'information
Organisation de sessions d'information
Pochette pour les professionnels

PF médicale hors cancer :

- **Pathologies auto-immunes** devant bénéficier d'un traitement par cyclophosphamide :
 - Lupus
 - SEP
 - Vascularites ...
- **Pathologies hématologiques non malignes** avant greffe de cellules souches :
 - Drépanocytose
 - Thalassémie majeure
 - Thrombocytémie essentielle...
- **Chirurgie ovarienne à risque :**
 - Endométriomes
 - Atcd kystes dermoïdes
 - Atcd kystes border-line (rcp spécifique)
- **Risque génétique d'altération de la fertilité :**
 - Pré-mutation FMR1 (en attendant le DPI)
 - syndrome de Turner
 - Autres IOP familiales
 - Syndrome de Klinefelter
- **Conservation de gamètes avant transition de genre**
- **Conservation de sperme avant vasectomie, chirurgie colique ...**
- **Conservation de sperme dans les OATS sévères**

Évaluation des situations à risque

La première étape avant d'entreprendre le traitement d'un kyste ovarien chez une femme jeune est d'évaluer le risque de ce traitement sur la fertilité de la patiente. Si dans la majorité des situations le risque sera faible, il est certains cas où le problème de la préservation de la fertilité va se poser :

- kystes bilatéraux;
- kystes à fort potentiel récidivant (endométriomes);
- récidive de kyste sur un ovaire déjà opéré;
- geste chirurgical chez une patiente dont la réserve ovarienne est déjà basse:
 - antécédent de radio- et/ou chimiothérapie,
 - âge > 35 ans,
 - risque génétique d'insuffisance ovarienne prématurée.



PF sociétale :

La réserve ovarienne diminue avec l'âge :

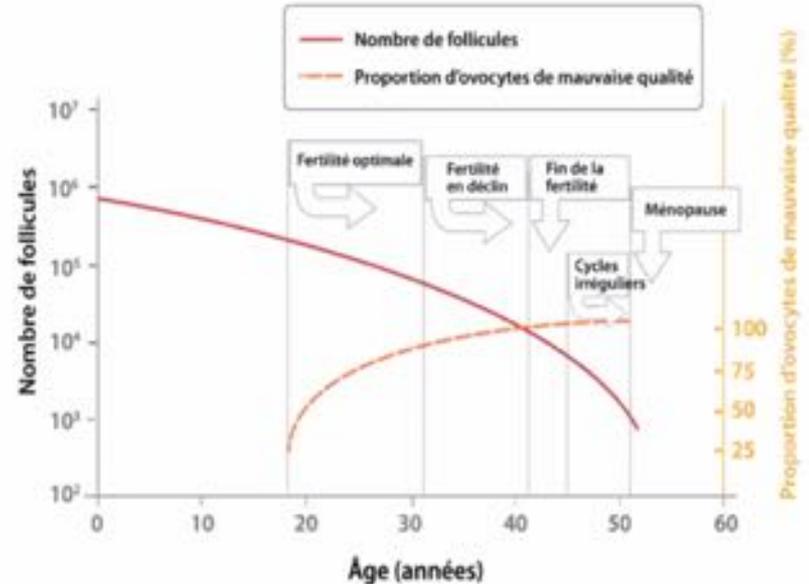
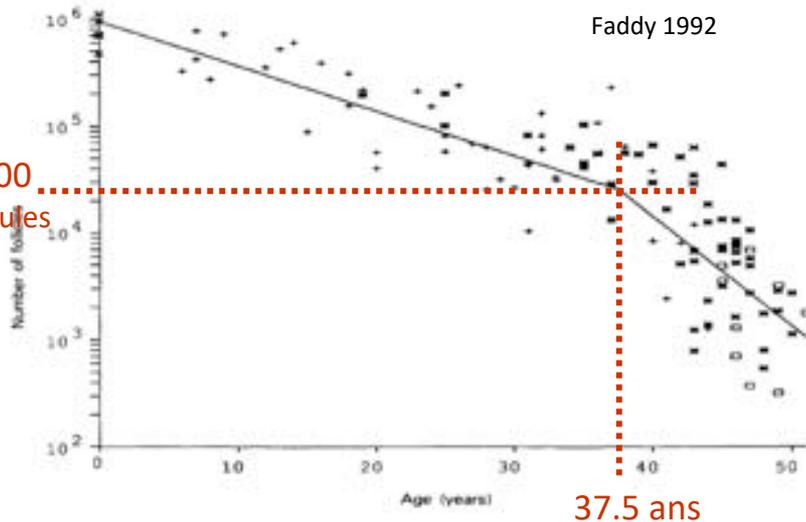
- L'accélération de la déplétion folliculaire (seuil 25000 follicules) précède d'environ 14 ans la ménopause
- A **25 ans**, il reste environ **20%** de la réserve folliculaire à **30 ans** seulement **10 %**

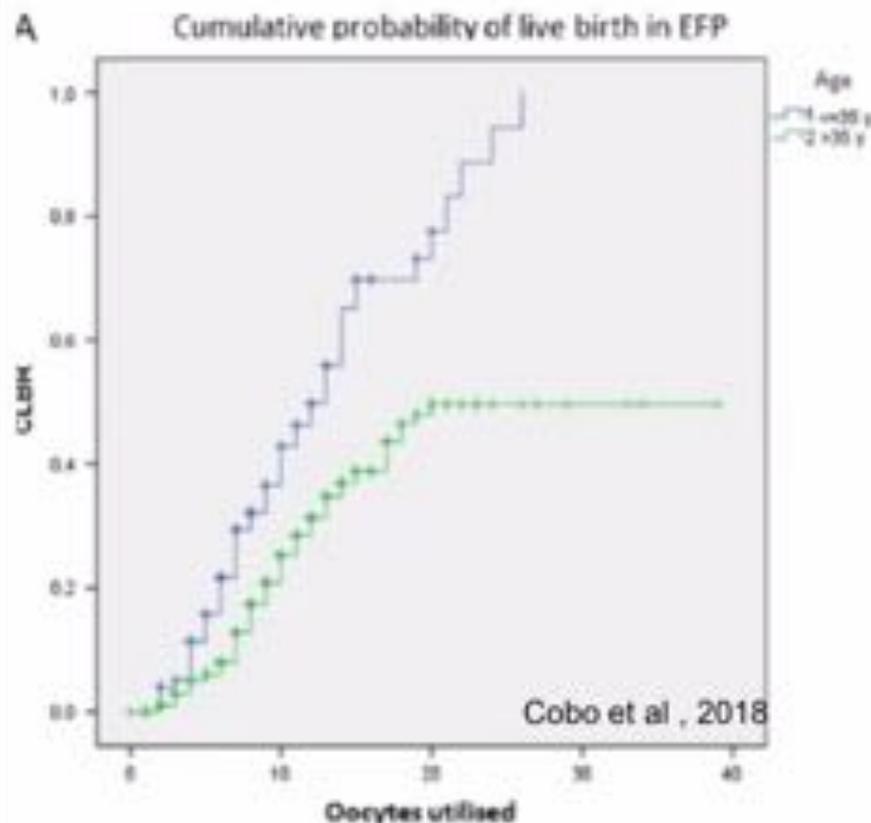
L'âge moyen au premier accouchement augmente :

30,8 ans en 2020 (INSEE mars 2021)
28,8 ans en 1994
24,0 ans en 1974

Broekmans et al, 2009

Nombre de follicules en fonction de l'âge





Attention à ne pas créer de faux espoirs

Conservation idéalement avant 35 ans
Taux cumulatif de naissance en fonction de l'âge à la conservation ovocytaire et du nombre d'ovocytes utilisés :

pour 15 ovocytes :

si <math>< 35 ans</math> : **69,8 %**

si $> 36 ans$: **38,8 %** (plateau à 20)



À 30 ans : 21,4% à 24,1 % de naissance si réchauffement de 2 à 6 ovocytes vitrifiés

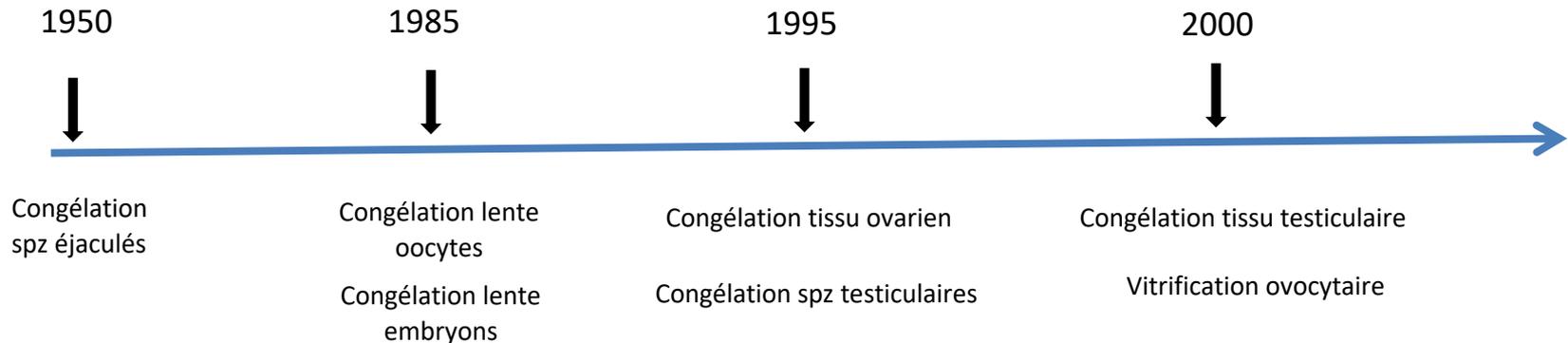
Cil et al, FS, 2013 : méta-analyse hors-cancer

À 30 ans : 9,1% à 10,5% de naissance si décongélation de 2 à 6 ovocytes en congélation lente



Préservation de la fertilité : Comment ?

Techniques de cryobiologie



❖ Chez l'homme et le jeune garçon : 

Problématique différente en fonction de l'âge, du statut pubertaire , de la possibilité ou non de recueillir du sperme éjaculé

- Congélation de sperme éjaculé ou de spermatozoïdes testiculaires
- Congélation de tissu testiculaire pré-pubère

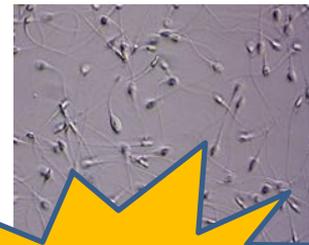
❖ Chez la femme et la petite fille : 

Problématique différente en fonction de l'âge, du statut pubertaire , de l'existence ou non d'un conjoint

- Congélation de tissu ovarien
- Congélation ovocytaire
- Congélation embryonnaire

1. Congélation de sperme éjaculé

- + Technique ancienne et efficace (1950)
- + Durée théoriquement illimitée de la conservation
- + Proposable dès 12 ans en fonction du développement pubertaire
- + Réalisable sans délai
- Contraintes du prélèvement : annonce de la maladie, urgence et stress
- Parfois difficile à aborder chez le jeune adolescent ... et ses parents



**PAS APRES LE DEBUT
DE LA CHIMIO**



En pratique :

- Consultation avec un biologiste (explication du recueil, de la réutilisation)
- Sérologies réglementaires (HIV, VHB, VHC, Syphilis)
- Réalisation du prélèvement de sperme par masturbation
- Evaluation de la qualité du prélèvement :

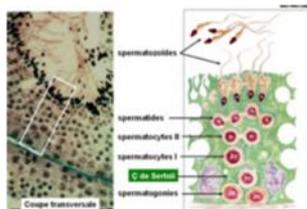
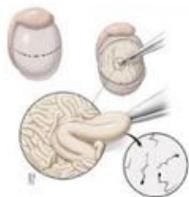
Volume, Numération des spermatozoïdes, Mobilité des spermatozoïdes

- **Traitement du sperme :**

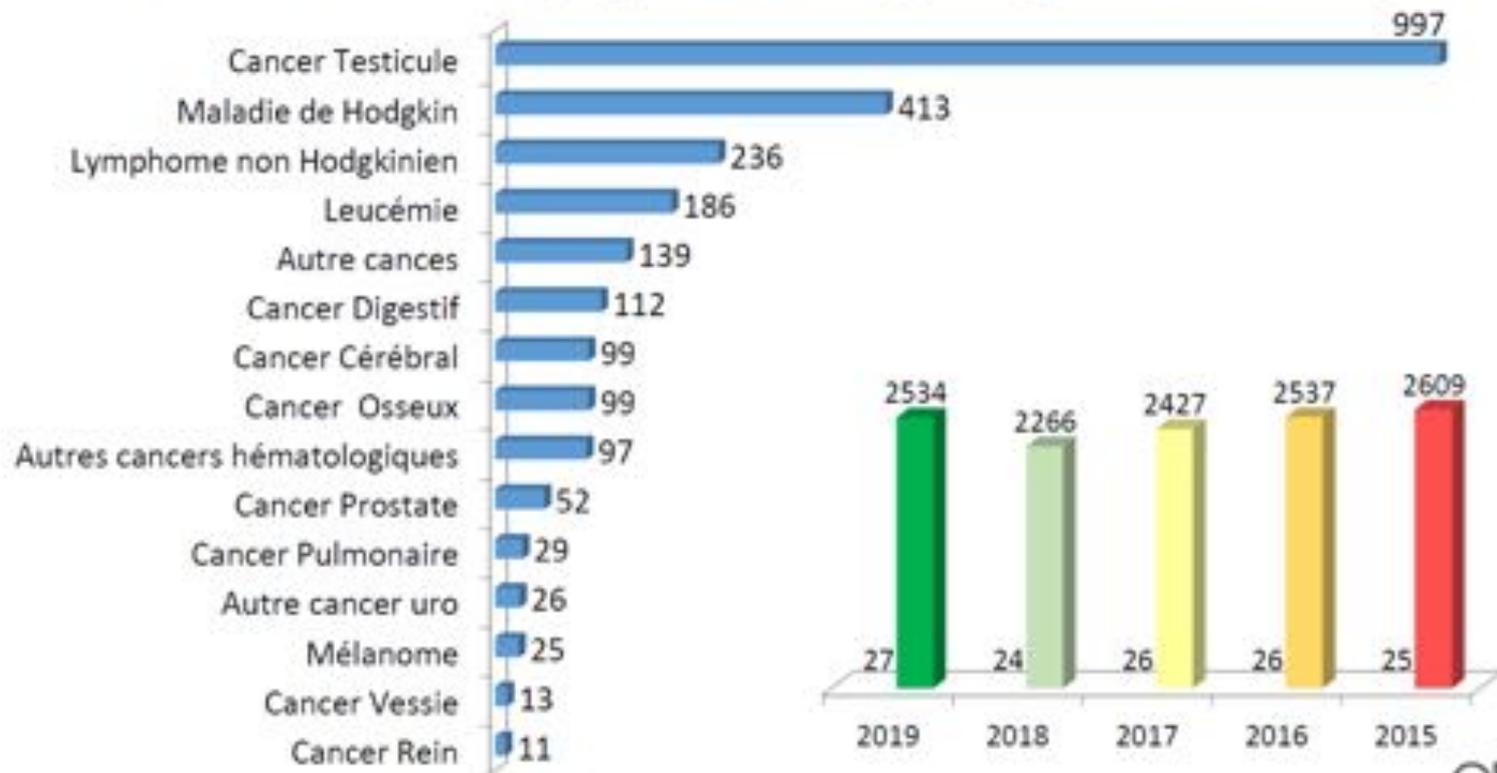
- Dilution ?
- Nombre de paillettes?
 - **Si sperme OATS : utilisation en ICSI** (utilisation d'1 seule paillette à chaque fois) → une dizaine de paillettes
 - **Si sperme normal** et volume ++ ou possibilité de nouveau prélèvement : **utilisation en IIU** (utilisation de 2-3 paillettes à chaque fois)
→ le plus possible
- Congélation lente dans congélateur programmable



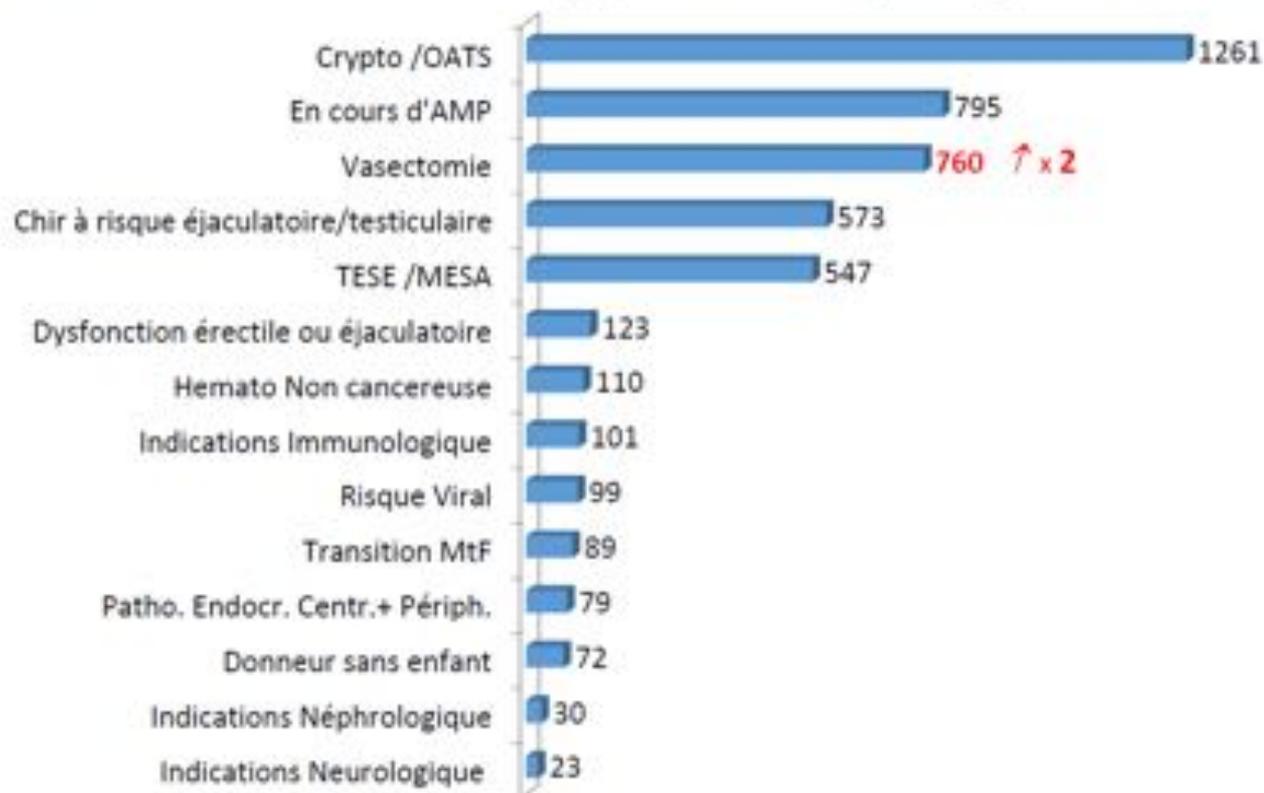
Possibilité de recourir à une électro-éjaculation sous AG en cas d'échec de prélèvement chez l'adolescent pubère ou de réaliser un prélèvement chirurgical de spermatozoïdes



Indications oncologiques PFM (congélation de sperme)



Indications non-oncologiques PFM (congélation de sperme)



2. Congélation de tissu testiculaire pré-pubère (2000)

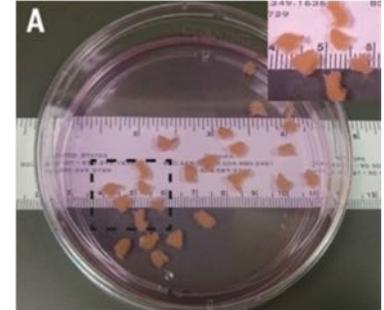
- + Durée théoriquement illimitée de la conservation
- + Proposable sans âge limite avant la puberté
- + Pas de risque d'échec de prélèvement



- Contraintes du prélèvement : chirurgie, association avec geste nécessitant une AG (myélogramme , pose de site...)
- Efficacité future non garantie mais résultats encourageants chez l'animal

En pratique :

- Consultation avec un biologiste avec parents et enfant : informations sur ré-utilisation potentielle
- CS chirurgien pédiatre , Cs anesthésie
- Sérologies réglementaires
- Prélèvement chirurgical : bilatéral (hétérogénéité, aspect) , 1/3 testicule
- Tissu testiculaire dans milieu de culture , transport rapide au laboratoire, fragments 2-3 mm
- Congélation lente dans congélateur programmable
- Conservation azote liquide



Utilisations potentielles

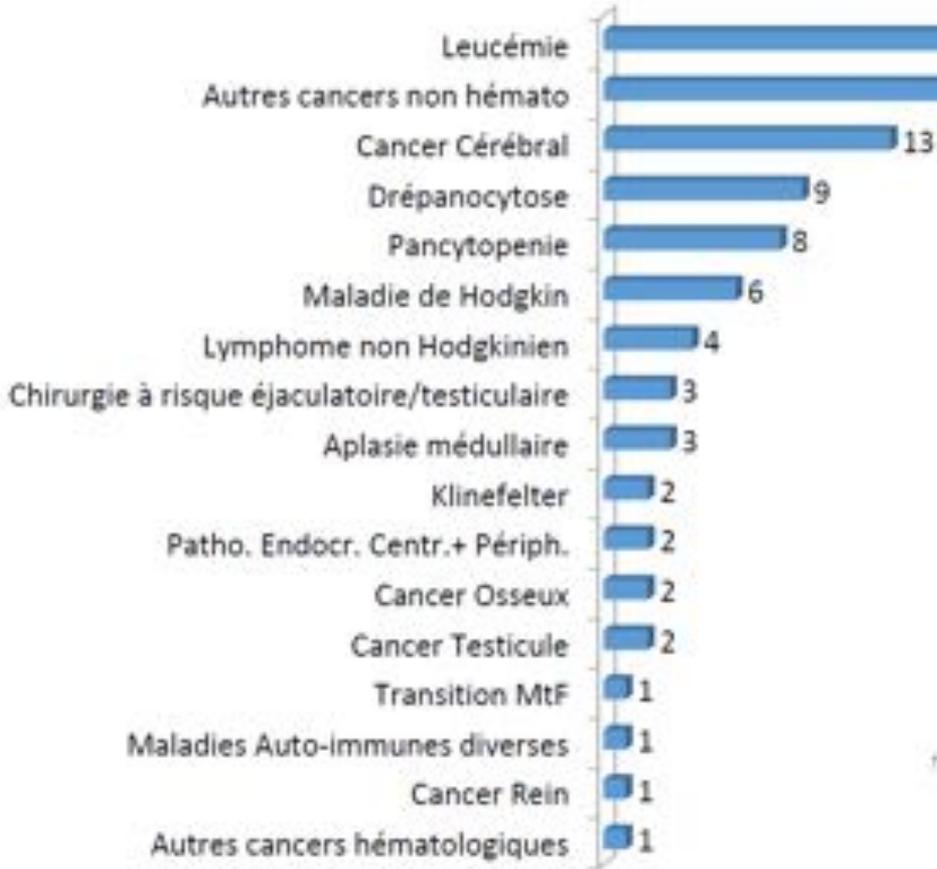
- **Transplantation d'une suspension cellulaire ou greffe de fragments testiculaires** (Shinohara *et al* 2002) **après congélation** permettent une spermatogénèse complète chez la souris (Avarbock *et al* 1996) et dans d'autres espèces (rat, chèvre, poulet, rhésus macaque) et la restauration de la fertilité chez la souris (Kanatsu-Shinohara *et al* 2003)

La greffe SC autologue d'un testicule de singe pré-pubère cryoconservé permet d'obtenir **des spermatozoïdes** et une progéniture (Fayomi, Science 2019)

- Risque de transmission de la maladie
- Développement de techniques de tri cellulaire

- **Xénogreffe** : greffe de tissu testiculaire chez des souris immunodéficientes
 - Naissances chez le lapin (Shinohara *et al* 2002) et le porc (Nakai *et al* 2010) après ICSI avec les spermatozoïdes obtenus
 - Spermatogénèse complète dans d'autres espèces (Honaramooz, 2002) mais pas chez l'humain
 - Problèmes éthiques
- **Culture *in vitro*** : réaliser une spermatogénèse *in vitro* à partir de cellules souches testiculaires et utiliser les spermatozoïdes en ICSI pour éviter le risque de transmission de la pathologie et la maturation dans une autre espèce : naissances chez la souris après ICSI (Sato *et al* , 2011), dans l'espèce humaine spermatogénèse *in vitro* (Perrard *et al* , 2016) mais pas encore de naissance.

Indications de cryoconservation du tissu testiculaire



15 centres ont réalisé une CTT en 2019 : 160 cas (mais transmission incomplète des indications)



3. Congélation de tissu ovarien (2000)



- + **> 200 naissances** (Dolmans ISFP 2021) publiées dans le monde après greffe orthotopique , **35 en France** (Bilan Grecot 2020) (Donnez et Dolmans, FS, 2015, Van den Ven et al, HR,2016, Meirow et al, FS, 2016)
- + Première naissance publiée en 2004 (Donnez et al , 2004), 9 ans après la première conservation en France
- + **30% à 40%** des femmes greffées ont conçu (Donnez et Dolmans , 2015, Meirow et al , 2016, Van den Ven et al, HR,2016, Dolmans et al , 2021)
- + Réalisable en urgence et à tout moment du cycle
- + Possible après le début de la chimiothérapie (résultats rassurants : Meirow et al, 2016, Shapira et al,2020)
- + Seule technique possible chez la petite fille
- Intervention chirurgicale (reprise 1/500)
- Risque de regreffer la maladie (Oktay 2001) :
- Non recommandé si BRCA1 et BRCA2 (risque K ovaire)
- Ré-utilisation initialement dans protocole de recherche en France : DATOR et maintenant « en routine »

Risque de localisation ovarienne
LA et neuroblastomes >11%
K utérus et sein 0.2 à 11%
Hodgkin et LMNH < 0.2%

Le prélèvement d'un ovaire avant 30 ans :

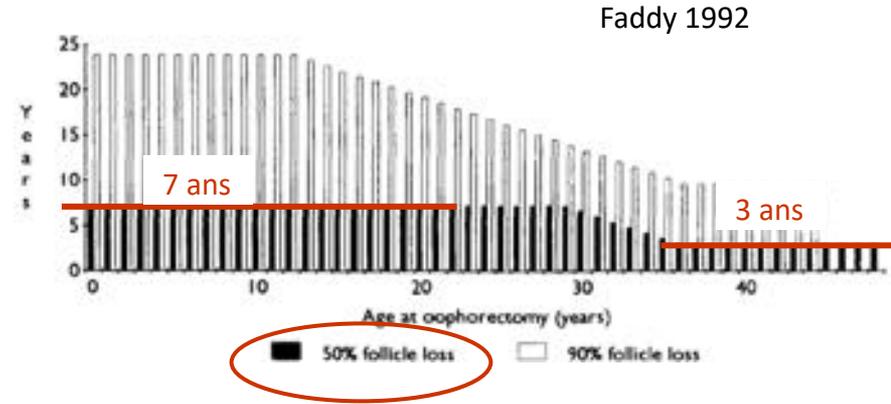


ne diminue pas le nombre de follicules sous le seuil de 25000

induirra une **avancée de l'âge de la ménopause de 7 ans** (44 ans vs 51 ans en moyenne)

qui pourra être retardée grâce à la greffe

Evaluation du nombre d'années « perdues » de cycles menstruels en fonction de l'âge auquel le stock folliculaire est réduit



En pratique :

- Consultation avec un médecin centre AMP, informations sur ré-utilisations potentielles
- CS chirurgien , anesthésiste
- Évaluation réserve ovarienne (**pas de prélèvement après 35 ans**) , sérologies réglementaires
- Prélèvement chirurgical : un ovaire chez la petite fille , volume selon indication chez femme
- Tissu ovarien dans milieu de culture , transport rapide au laboratoire, fragments 2-3 mm
- Congélation lente dans congélateur programmable
- Conservation azote liquide

Utilisations potentielles

Autogreffe de fragments ovariens

- **Greffe orthotopique** : restauration de la fertilité
- **Greffe hétérotopique** : restauration de la fonction hormonale

Risque de réintroduction de la maladie



Demeestere Hum
Reprod Update 2009

- Apparition de follicules **entre 4.5 et 5 mois après greffe** (Donnez 2010, Schmidt 2011, Janse 2011)
- Fonctionnement ovarien **6 à 86 mois** (Janse 2011, Schmidt 2011)
- Patientes **mauvaises répondeuses en FIV** (Dolmans 2009, Schmidt 2011)
- 2 cas publiés **d'induction de la puberté** après greffe (Poirot 2012 et Ernst 2013)
- 1 naissance après greffe de tissu congelé avant la puberté (Demesteere 2015)

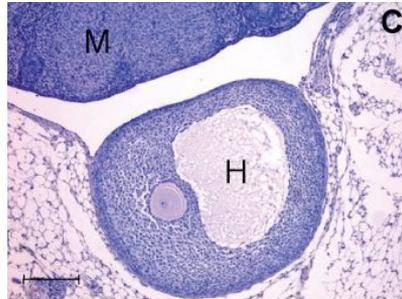
Techniques alternatives à la greffe

- maturation folliculaire *in vitro* :

- qqs ovocytes humains en métaphase II ont été obtenus (Telfer et al , 2018)
- Naissances de sujets fertiles chez la souris avec tissu ovarien frais (Xu, 2006) ou congelé (Wang, 2011)

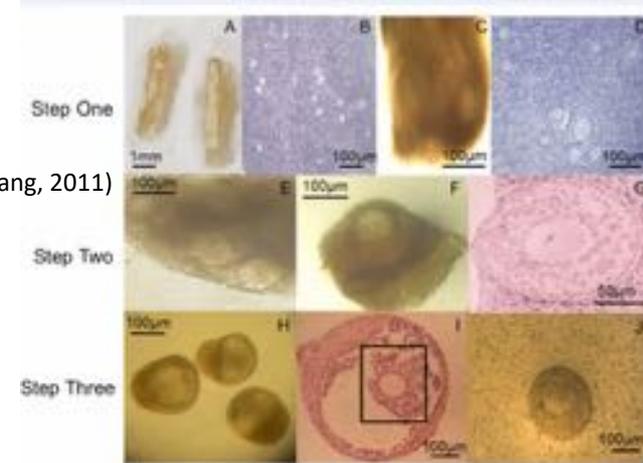
- Xénogreffe :

- Observation d'ovocytes en métaphase II (Gook, 2005)
- Suivis (5 mois) de follicules isolés (Dolmans, 2008)
- Problèmes éthiques en clinique
- Intérêt pour étude de la maladie résiduelle

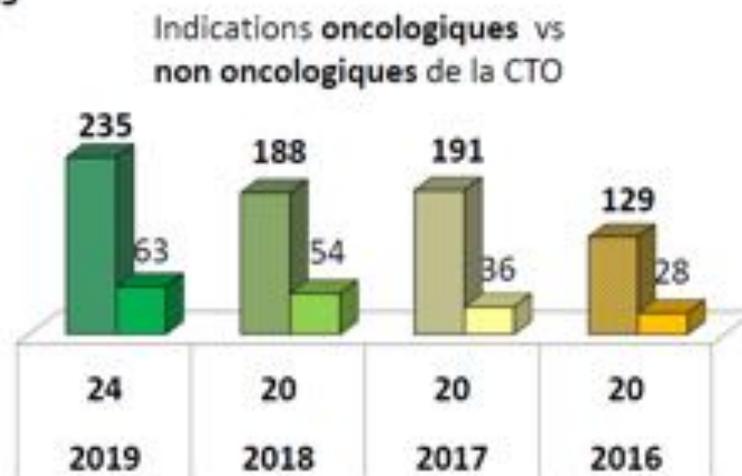
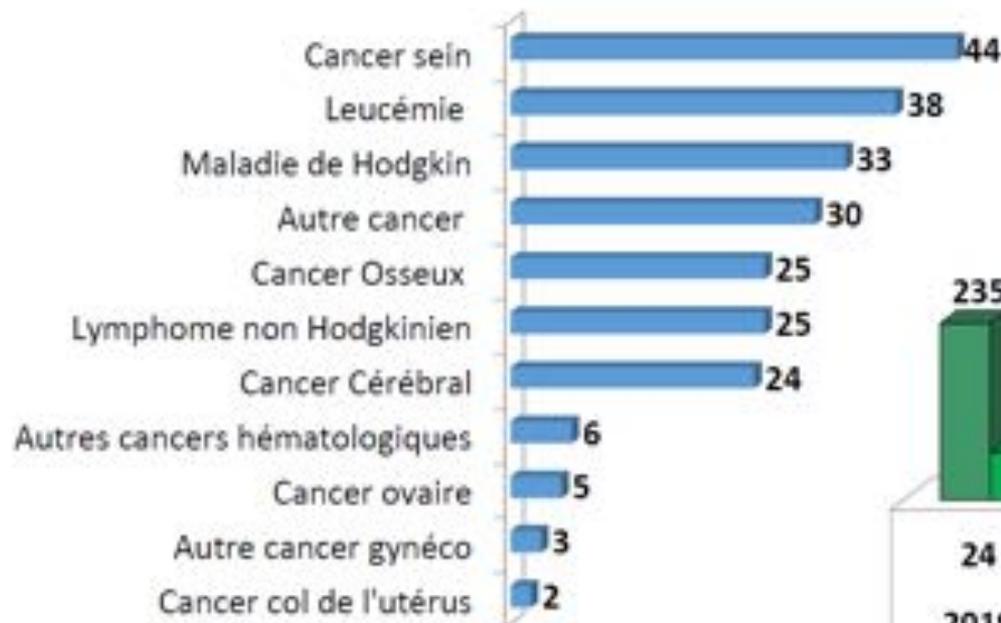


- Greffe de follicules isolés , concept d'ovaire artificiel

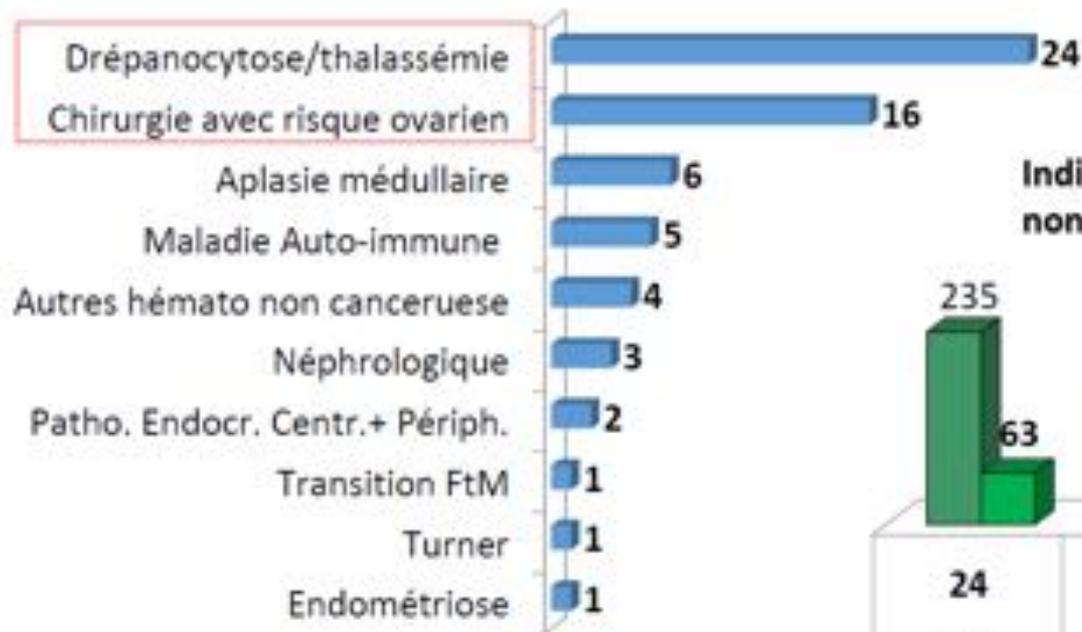
- Matrice (alginate, fibrinogène)
- Follicules isolés enzymatiquement (Vanacker 2011)
- Cellules stromales + cellules endothéliales (Dath 2011)



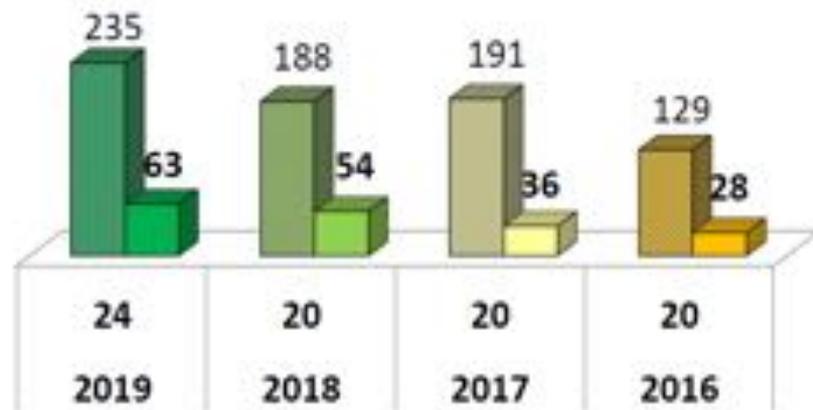
Indications oncologiques de CTO



Indications non-oncologiques de CTO



Indications oncologiques vs non oncologiques de la CTO



4. Vitrification ovocytaire (2000)



- + proposable chez la jeune fille pubère et la jeune femme depuis 2011 en France
- + conservation des gamètes de la femme (à la différence de la conservation embryonnaire)
- + Résultats comparables /ovocytes frais : **5% de naissance par ovocyte mature**
- Efficacité dépend de l'âge de la femme et de sa réserve ovarienne
- Nécessité d'une stimulation de l'ovulation pour les ovocytes matures (K hormono-dépendants?)
- Délai de pec pour la réalisation de la stimulation (2 à 3 semaines)
- Monitoring échographique par voie endovaginale chez la jeune fille
- Nombre moyen d'ovocytes élevé pour obtenir une grossesse : **20-22 ovocytes**

Naissance vivante par ovocyte mature vitrifié **en fonction de l'âge** (128 cycles de réchauffement) : Doyle et al ,2016

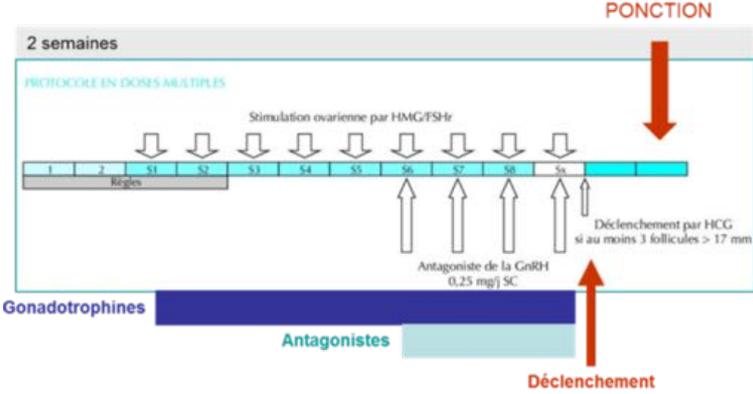
30-34 ans : **8,2%**

35-37 ans : **7,3%**

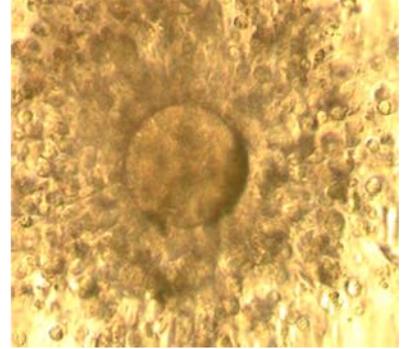
38-40 ans : **4,5%**

41-42 ans : **2,5 %**

6,4% de naissance par ovocyte vitrifié



Recueil ovocytaire



Complexe cumulo-ovocytaire



Ovocyte à vitrifier

En pratique :

- Consultation avec médecin/biologiste centre AMP
- CS anesthésiste
- Bilan réserve ovarienne, sérologies réglementaires
- Stimulation multi-folliculaire de l'ovulation
- Ponction ovarienne
- Vitrification ovocytaire après décoronisation
- Conservation azote liquide



Alternative possible à la stimulation de l'ovulation : **maturation ovocytaire *in vitro*** puis vitrification des ovocytes

(Grynberg et al, HR, 2016, Maman et al, FS, 2011)

Technique actuellement pratiquée par peu d'équipes

Pas de stimulation (pas d'hyper-oestrogénie, délai + court) ponction des petits follicules puis maturation *in vitro* 24 à 48 heures des complexes cumulo-ovocytaires

65% de maturation
Environ 6 ovocytes vitrifiés en moyenne par patiente

Cette technique peut être **combinée avec une conservation de tissu ovarien post-ponction** en prélevant un fragment de l'ovaire le plus riche en follicules à l'échographie

Résultats MIV et PF : ASRM 2021 prudence

Diminution des taux de survie lors du réchauffement ovocytaire (Cohen et al , 2018)
Diminution des taux de grossesse / ovo MIV non congelés (Kedem et al,2018)

Table II Comparison of *in vitro* maturation results according to the phase of the cycle during which egg retrieval was performed.

	Follicular phase group (n = 127)	Luteal phase group (n = 121)	P
Age (years)	31.9 ± 0.4	31.0 ± 0.4	NS
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 0.4	22.1 ± 0.5	NS
Antral follicle count	21.4 ± 1.0	22.9 ± 1.2	NS
Serum anti-Müllerian hormone levels (ng/ml)	4.44 ± 0.4	5.03 ± 0.5	NS
Serum progesterone levels on the day of hCG (ng/ml)	0.2 ± 0.1	6.7 ± 0.2	<0.0001
No. of cumulus oocyte complexes recovered	9.3 ± 0.7	11.1 ± 0.8	NS
Oocyte recovery rate (%) ^a	43.1 (1–100)	47.8 (7.7–100)	NS
No. of <i>in vitro</i> matured oocytes	5.9 ± 0.4	6.8 ± 0.5	NS
Maturation rate (%)	66.7 (20–100)	64.5 (0–100)	NS
No. of oocytes cryopreserved	6.2 ± 0.4	6.8 ± 0.5	NS

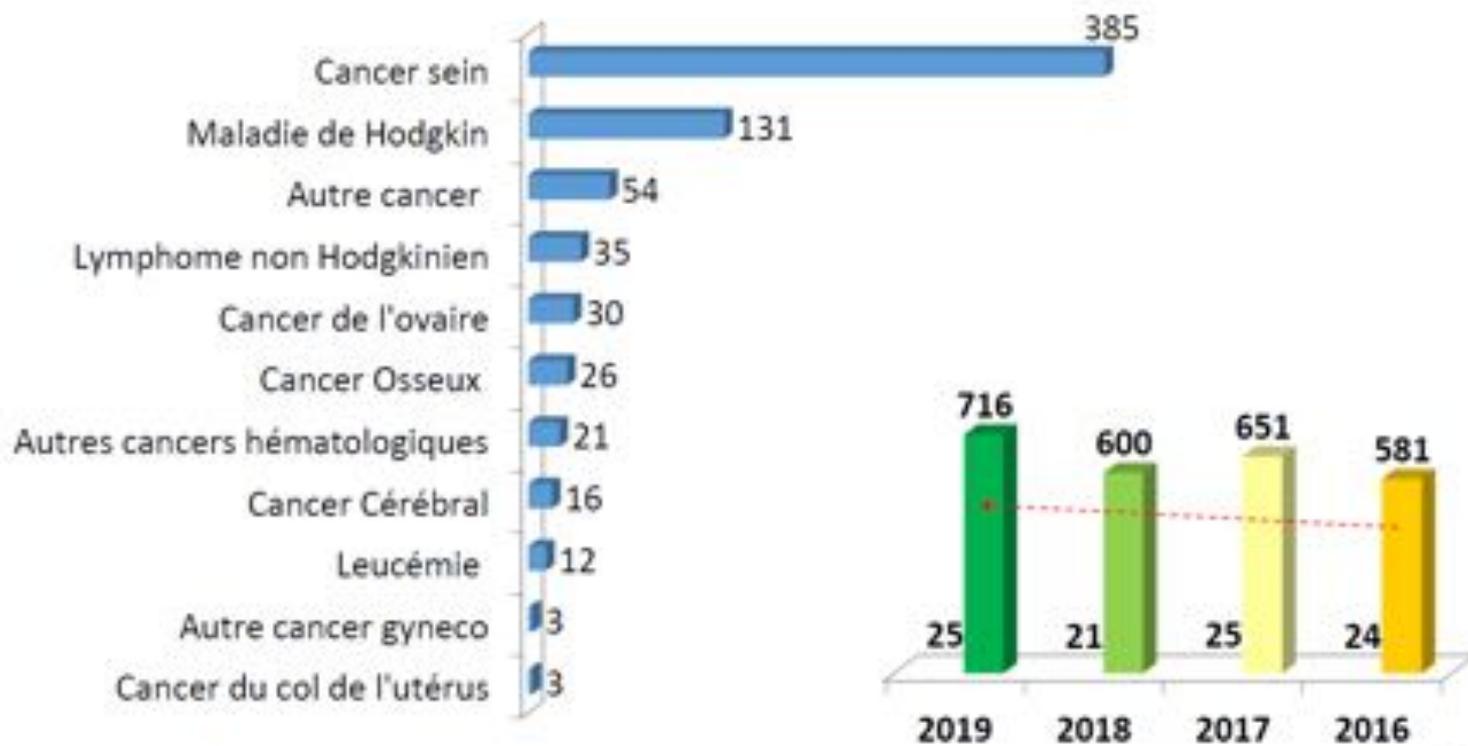
Data are mean ± SEM or median (range).

NS, not significant (P > 0.05).

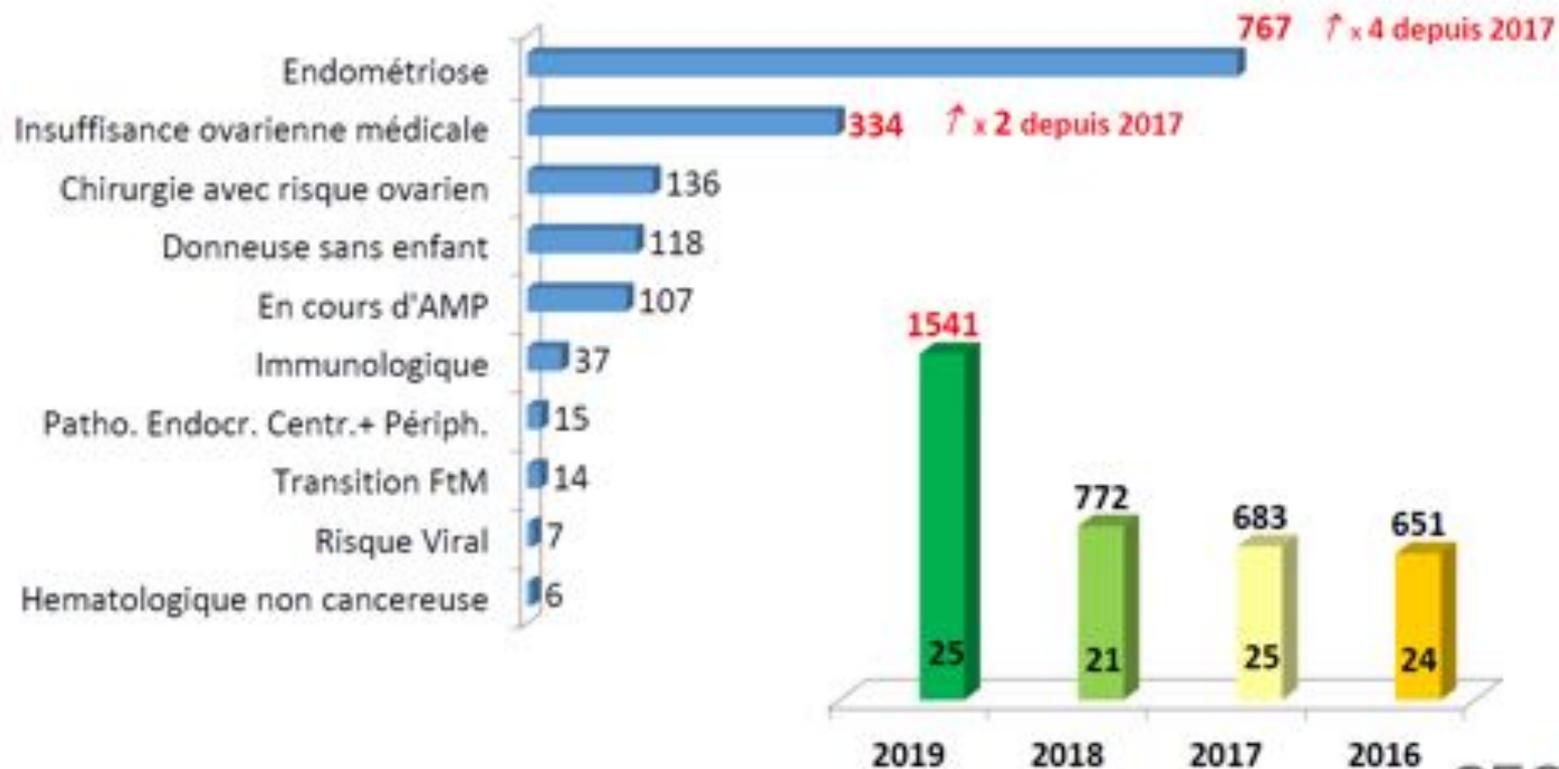
^aNo. of COCs recovered × 100/Antral follicle count.

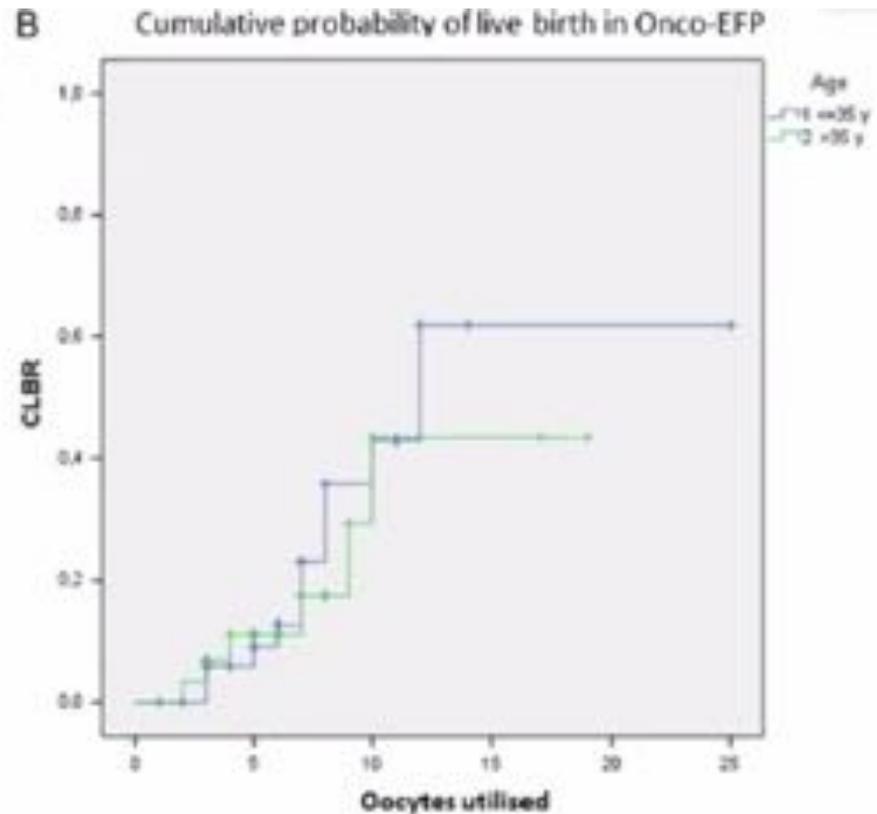
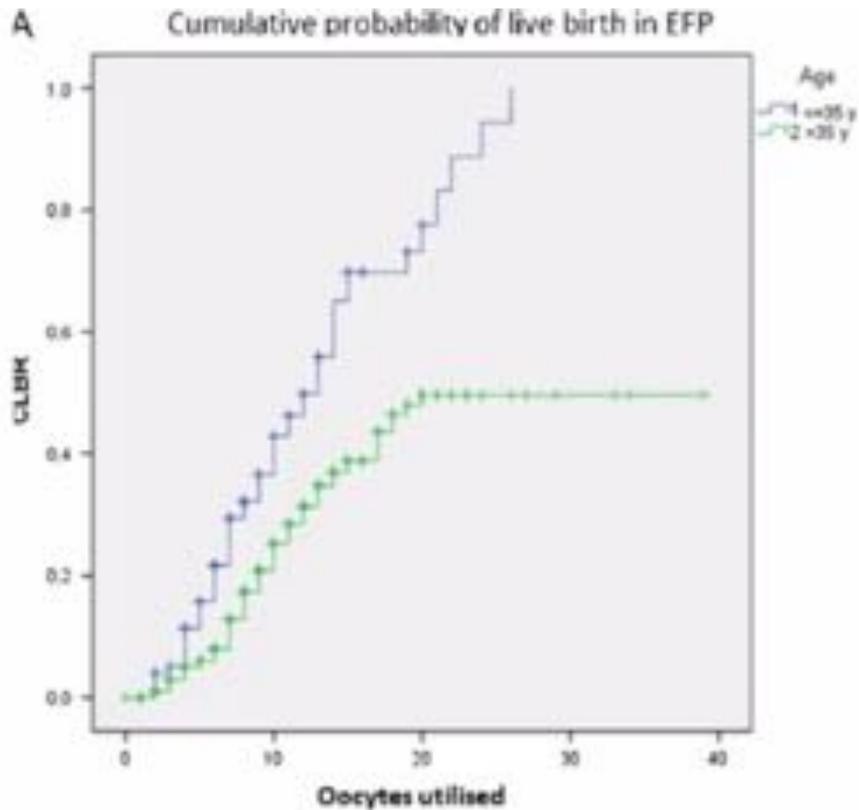
Grynberg et al, HR, 2016

Indications oncologiques PFF (vitrification ovocytaire)



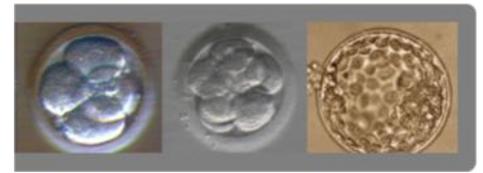
Indications non-oncologiques PFF (vitrification ovocytaire)





Cobo et al , 2018 : 641 et 80 cycles de réchauffement ovocytaire

5. Vitrification embryonnaire



- + technique ancienne réalisable dans tous les centres d'AMP (1985 congélation lente)
- + taux d'accouchement : **17% par dévitrification**
- Mêmes contraintes que pour vitrification ovocytaire (temps, stimulation , âge , réserve ovarienne)
- Nécessité d'un couple stable (législation AMP)
- Réutilisation des embryons liée à la pérennité du couple :
 - pas une vraie préservation de fertilité de la femme :**
 - proposition de vitrifier systématiquement 8 ovocytes** puis fécondation des « surnuméraires ».

En pratique :

- Consultation avec médecin/biologiste centre AMP
- CS anesthésiste
- Bilan réserve ovarienne, bilan masculin, sérologies réglementaires des deux membres du couple
- Stimulation multi-folliculaire de l'ovulation
- Ponction ovarienne
- Vitrification ovocytaire après décoronisation, insémination (ICSI) , culture embryonnaire, vitrification embryonnaire
- Conservation azote liquide

PF avant traitement gonadotoxique : **urgence**

Ne doit pas retarder la pec oncologique

Si échec de traitement chez la femme : **pas de deuxième chance**

Importance de la collaboration avec le laboratoire d'hormonologie : AMH, E2, LH , P

Critères habituels de choix d'un protocole de stimulation :

BHJ3 : FSH, LH, E2, AMH (enfin inscrit à la NABM ...)

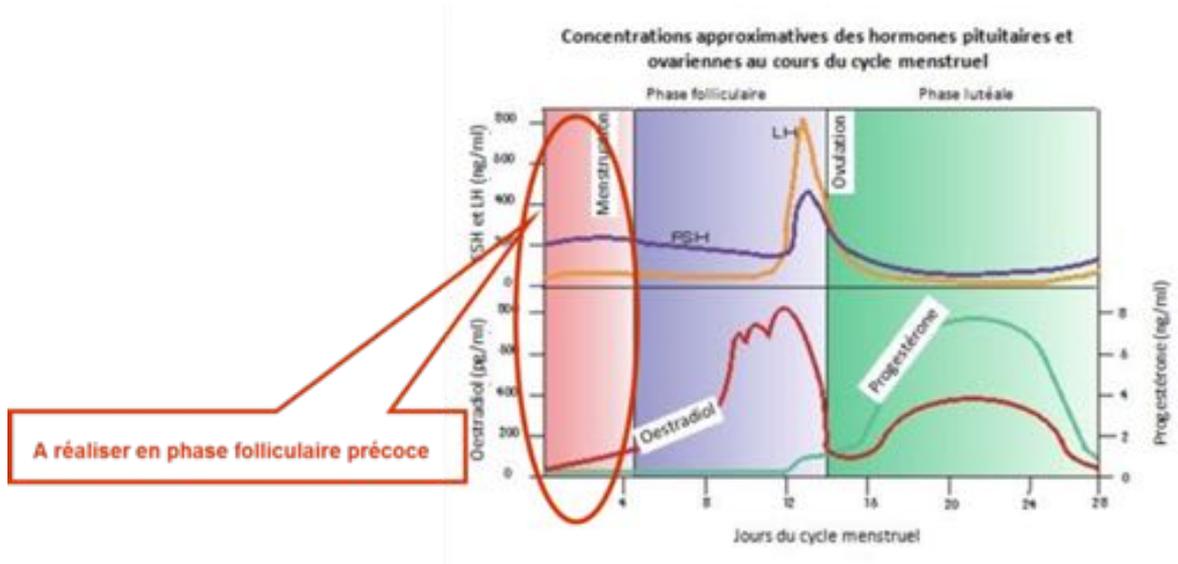
CFA

Âge

Poids

Tabagisme

Analyse des stimulations antérieures



En pratique : BHJ3 rarement réalisable en f° du moment du cycle à la CS , patiente pouvant être sous contraception

❑ **AMH : intérêt +++ des résultats en urgence** (technique rapide depuis 2016 au CHU de Nantes) **et CFA seuls interprétables**

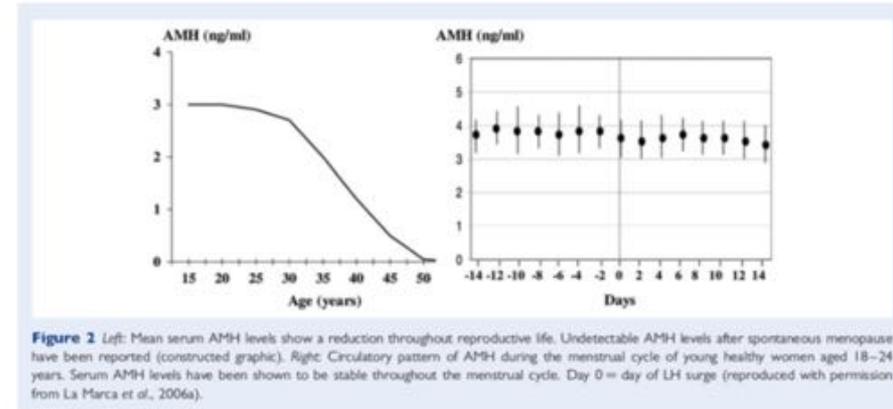
critère de choix ++ du protocole et de la dose

Table V Comparison of characteristics of the most widely used markers of ovarian reserve

Characteristics for a good marker	Age	AMH	FSH	AFC
Prediction of poor response	+	+++	++	+++
Prediction of hyper response	+	+++	-	++
Low inter-cycle variability	+++	++	-	++
Low intra-cycle variability	+++	++	-	++
Blinded to the operator	+++	+++	+++	-
Applicable to all patients (a)	+++	+++	+	+
Cheapness	+++	-	-	-

(a) FSH and antral follicle count (AFC) are not informative in patients on hormonal contraception or GnRH agonist treatment. Moreover the count of antral follicles may be difficult in women with ovarian cysts or with previous pelvic surgery.

Variations intra cycle négligeables



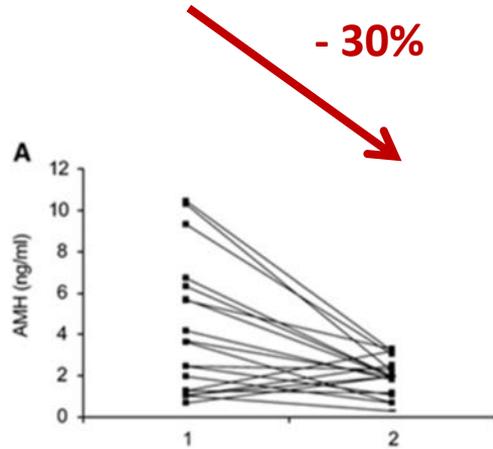
La Marca et al, HR,2010.

Evidence is accumulating suggesting that AMH is the best currently available test in terms of sensitivity and specificity as opposed to AFC, FSH, E2 and inhibin B concentrations or various ovarian challenge tests (Practic Committee ASRM, 2012).

Influence de la contraception hormonale sur l'AMH

Dolleman et al, 2013

Influence de la CO sur le taux d'AMH



Arbo et al , HR, 2007

Median (p50) AMH values in subgroups

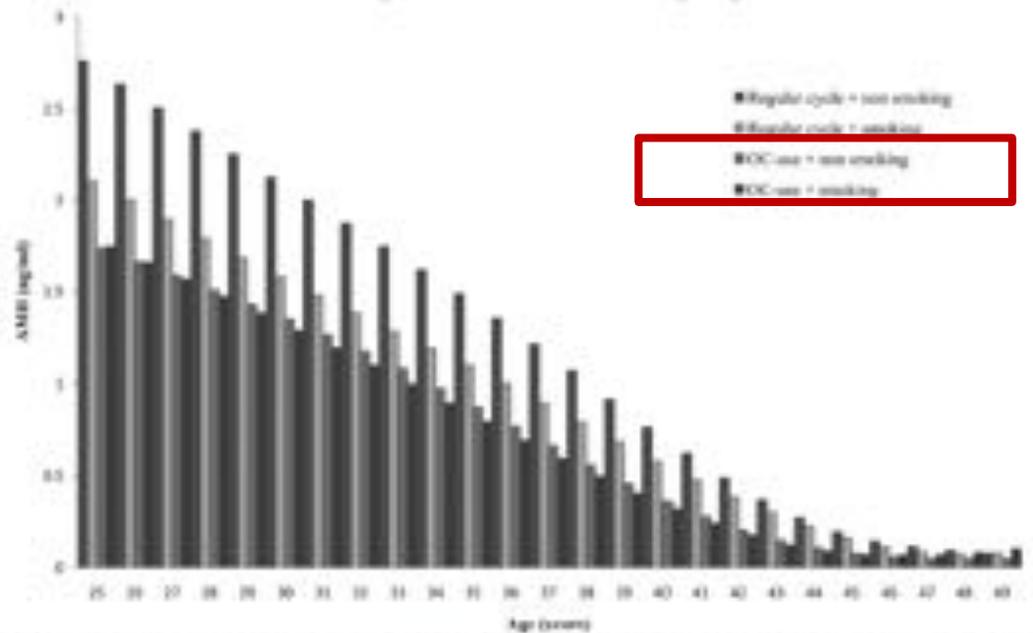


Figure 2. Bar graph showing mean (p50) AMH values with increasing age according to the CG-LMS model for women in 4 subgroups.

Action réversible à l'arrêt de la CO (Shaw et al,2011, Kristensen et al , 2012)

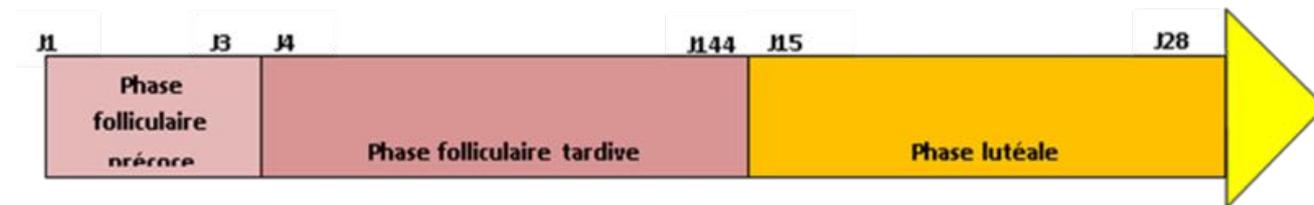
□ E2 , LH et P rapides associés à l'échographie pour **choisir le moment du début du traitement**

Définition de 3 types de protocoles de stimulation selon la phase du cycle de la patiente pour débuter le plus rapidement possible dans **protocole PRESAGE** de préservation dans le cancer du sein (en cours de publication) :

Phase folliculaire précoce (J1 à J3) : début de stimulation classique

Phase folliculaire tardive (J4 à J14) : qd follicule dominant déclenchement de l'ovulation puis début en phase lutéale en associant antagonistes et FSH

Phase lutéale (J15 à J28 et plus) : début de stimulation en associant antagonistes et FSH pendant tout le ttt



En **adjuvant** le temps médian entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie est de :

6,2 semaines : 43 jours

En **néoadjuvant** le temps médian de la première cs oncologue /à la chimiothérapie est de :

3,6 semaines : 25 jours



Pas de pénalisation de la prise en charge

Conclusions

- De **nombreuses techniques** sont disponibles pour tenter de préserver la fertilité avant traitement potentiellement stérilisant ou dans différentes situations à risque pour la fertilité
- Il est important (indispensable) que les patients et/ou leurs parents **soient informés** qu'ils peuvent en bénéficier (idéalement avant tout traitement)
- La consultation spécialisée (**toujours possible en urgence**) permet la mise en place de la préservation mais aussi d'aborder les possibilités de fertilité future et **d'envisager l'avenir**
- Même si la proposition de préservation n'est pas retenue par le patient ou médicalement non réalisable, **les éventuelles solutions alternatives** (don d'ovocytes, don de spermatozoïdes, adoption) seront évoquées.
- Dans le cas de traitements « au long cours » garder à l'esprit la **diminution physiologique** de la fertilité liée à l'âge chez la femme (cancer du sein et hormonothérapie) qui s'ajoute à celle liée aux traitements

- La **vitrification ovocytaire** peut-être envisagée chez certaine patientes, à distance de la fin des traitements, pour leur permettre de décaler plus sereinement leur éventuel projet de grossesse
- La **préservation sociétale** est désormais possible pour toutes les femmes et tous les hommes en fonction de critères d'âge définis par la loi
- La réutilisation des gamètes ou tissus est limitée par l'âge d'accès à l'AMP : avant 45 ans chez la femme et 60 ans chez l'homme
- Les praticiens des services de médecine et biologie de la reproduction **sont à la disposition de vos patients avant, pendant et après leur prise en charge pour répondre à leurs questions et les accompagner dans leurs projets.**

