Préservation de la fertilité féminine chez la patiente pubère

Dr Blandine COURBIERE

Pôle Femmes-Parents-Enfants, AP-HM

CECOS Marseille

Plateforme régionale Cancer & Fertilité Oncopaca Corse

Pas de conflits d'intérêt à déclarer en lien avec le sujet de la communication

blandine.courbiere@ap-hm.fr
oncofertilite@ap-hm.fr
CECOS = 04 91 38 29 00

Article L. 2141-11 de la loi de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004 modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011

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

«Toute prise en charge susceptible d'altérer la fertilité »

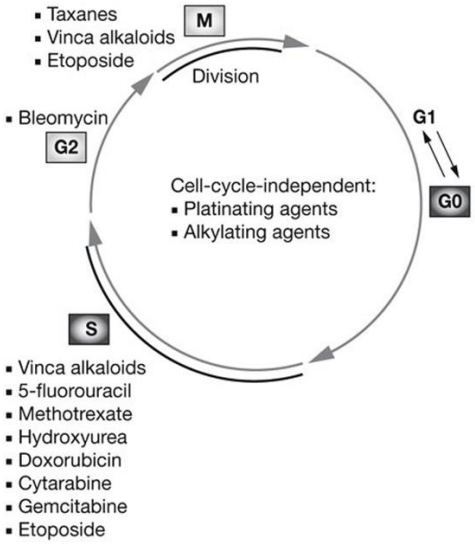
« Toute personne dont la fertilité risque d'être prématurément altérée »

Indications TRES TRES larges….

Traitement anti-cancéreux

Agents ovariotoxique (Alkylants +++)

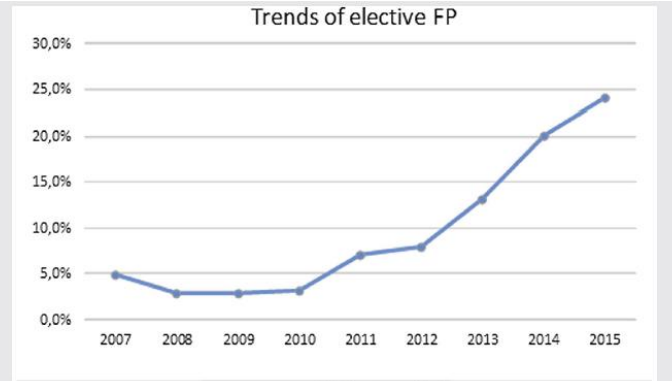
Radiothérapie pelvienne



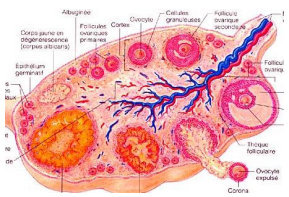
Seiwert *et al.* 2007

Pathologies bénignes

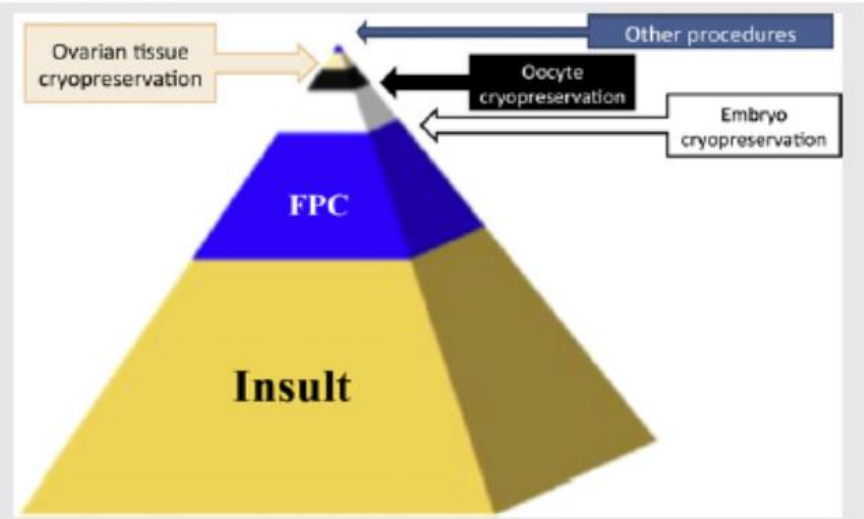
- Chirurgie itérative de kystes ovariens (endométriomes, tératomes…)
- IOP familiale
- Pathologies génétiques à risque d'IOP : Mosaïque Turner, pré-mutation FMR1



Cobo et al., sous presse



Les techniques de préservation de la fertilité féminine



"Pyramid" of fertility preservation. Medical interventions including chemotherapy, radiotherapy, and surgery act as insults to ovarian reserve and may result in premature ovarian failure and infertility. However, of all the patients at risk for premature ovarian failure, only a fraction will be referred to fertility preservation consultation (FPC) (5). Of those even a smaller fraction will be undergoing fertility preservation due to social, economic, or technical hurdles. Of all techniques offered, embryo cryopreservation is most commonly used, followed by oocyte cryopreservation, ovarian tissue freezing, and other methods, in that order.

Bedoschi. Fertility preservation by embryo cryopreservation. Fertil Steril 2013.

Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

2013

Seules la vitrification ovocytaire et la congélation embryonnaire sont considérées comme des techniques « non expérimentales »

Vitrification ovocytes matures

Garcia-Velasco et al., 2013

Congélation embryonnaire

Courbiere et al., 2013
Barcroft et el., 2013

Cryoconservation tissu ovarien

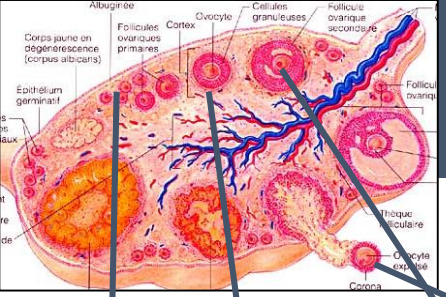
Dolmans et al., 2013

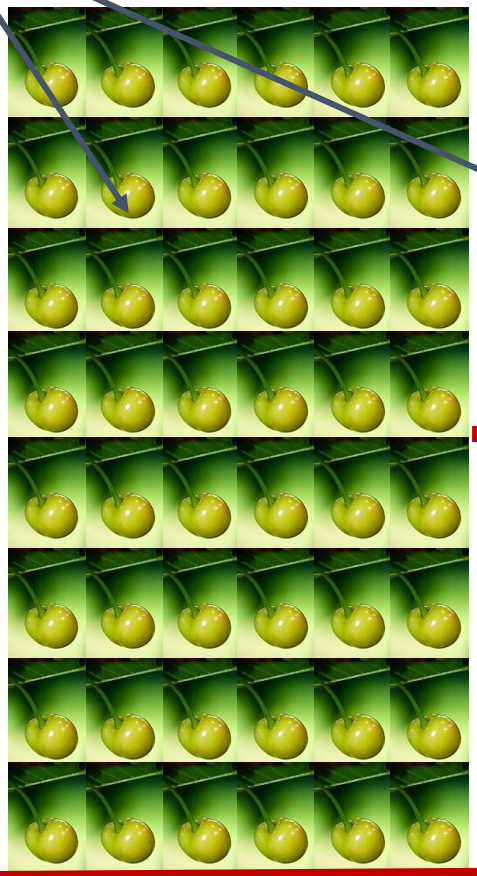
Maturation ovocytaire in Vitro

Grynberg et al., 2013

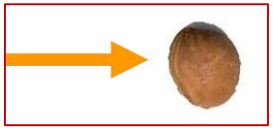
Comment expliquer la physiologie ovarienne et les techniques de préservation de la fertilité aux patientes?

L'ovocyte n'est pas un spermatozoïde





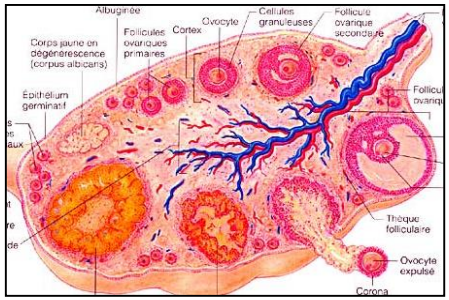
14 jours

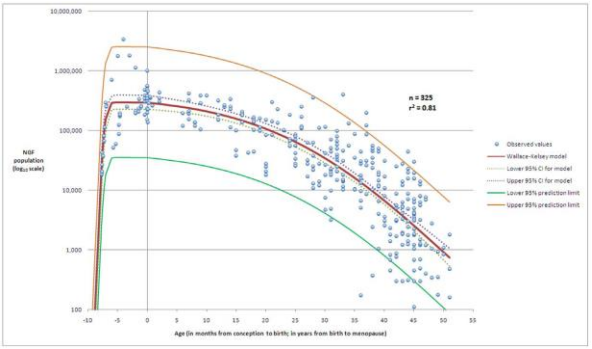


1 seul ovocyte mature par mois

6 mois

La fertilité et la réserve ovarienne diminuent avec l'âge…
Conditionnant les possibilités de préservation des gamètes…





Wallace et Kelsey, 2010

20 ans

38 ans

> 50 ans

Autoconservation ovocytaire « raisonnable » jusqu'à 37 ans étant donné la diminution de la réserve ovarienne et l'augmentation du risque d'aneuploïdie…

Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Vitrification ovocytaire

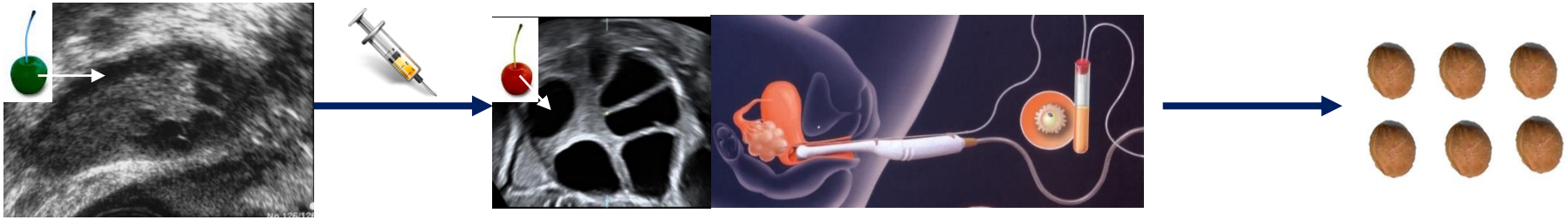
Technique de référence pour l'autoconservation des gamètes

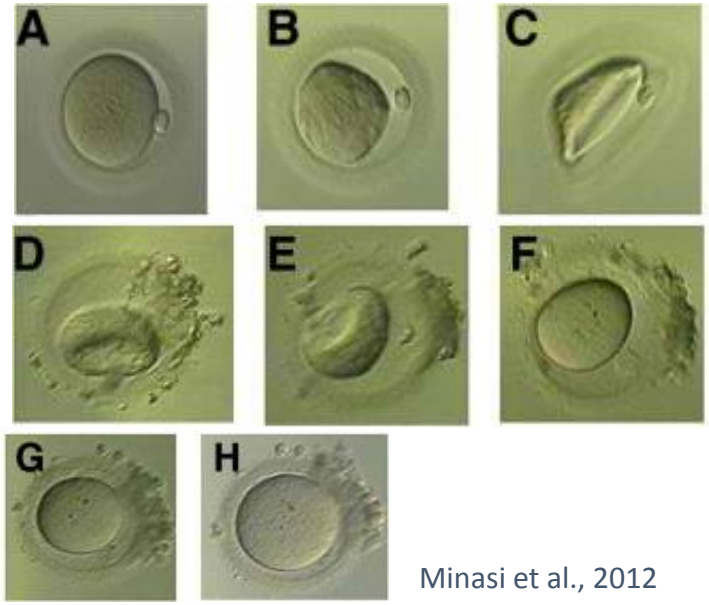
Fertil Steril 2013

1er enfant né après vitrification ovocytaire en 1999 (Kuleshova et al., 1999)
Technique autorisée en Juillet 2011 en France
1er enfant né en France en Mars 2012

- Technique adaptée à toutes les indications ?
- Quel recul en 2016 de l'autoconservation ovocytaire dans les indications médicales ?
- Technique rencontrant des limites techniques pratiques (sans parler des limites liées à l'âge de la femme / à une réserve ovarienne diminuée)

Vitrification des ovocytes matures





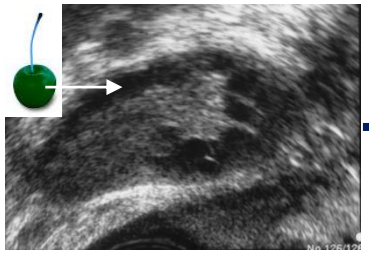
Minasi et al., 2012

- Délai de 2 semaines avant traitement anticancéreux
- Réponse parfois médiocre à la stimulation ovarienne (lymphomes, atcd de chimiothérapie)

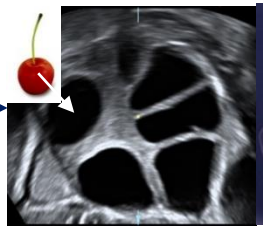
→ Peu de données disponibles à long terme dans le cadre de l'oncofertilité

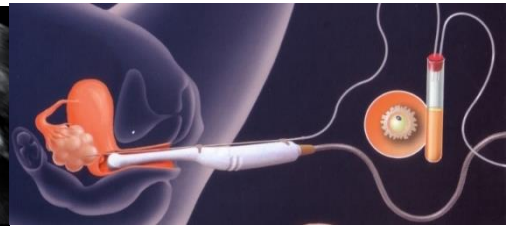
« La congélation peut aussi être proposée (…) avant traitement potentiellement stérilisant dans le cadre de la préservation de la fertilité. » Arrêté du 11 Avril 2008

- Couple avec projet parental préexistant à l'annonce de la maladie / ayant déjà un enfant



11,2 jours
± 2,5





- Problème éthique du devenir de l'embryon si séparation/ décès d'un des membres du couple

La congélation embryonnaire sera-t-elle obsolète dans le futur en biologie de la reproduction?

Reproductive BioMedicine Online (2014) 29, 567–572

ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com

ARTICLE

Oocyte versus embryo vitrification for delayed embryo transfer: an observational study

Leyre Herrero [a], Sandra Pareja [a], Marina Aragonés [a], Ana Cobo [b], Fernando Bronet [a], Juan Antonio Garcia-Velasco [a,c,*]

Table 2 Outcome per oocyte vitrification cycle and per embryo vitrification cycle.

Group 1	First transfer (oocyte warming)	Second transfer (first cryopreserved embryo transfer)	Third transfer (second cryopreserved embryo transfer)	Total embryo transfers
N	50	16	8	74
Biochemical pregnancy rate	26 (52.0)	6 (37.5)	4 (50.0)	36 (48.6)
Clinical pregnancy rate	22 (44.0)	5 (31.3)	4 (50.0)	31 (41.9)
Twin pregnancy rate	8 (36.4)	1 (20.0)	1 (25.0)	10 (32.2)
Clinical miscarriage rate	1 (4.5)[a]	0	2 (50.0)	3 (9.7[b])
Implantation rate	30/92 (32.6)	6/28 (21.4)	5/14 (35.7)	41/134 (30.6)

Group 2	First cryopreserved embryo transfer	Second cryopreserved embryo transfer	Third cryopreserved embryo transfer	Total embryo transfers
N	46	19	3	68
Biochemical pregnancy rate *n* (%)	24 (52.2)	7 (36.8)	2 (66.7)	33 (48.5)
Clinical pregnancy rate *n* (%)	23 (50.0)	7 (36.8)	2 (66.7)	32 (47.1)
Twin pregnancy rate *n* (%)	5 (21.7)	2 (28.6)	0	7 (21.9)
Clinical spontaneous abortion rate *n* (%)	7 (30.4)[a]	0	0	7 (21.9)[b]
Implantation rate *n* (%)	28/80 (35.0)	9/33 (27.3)	2/5 (40.0)	39/118 (33.1)

[a]$P = 0.0007$ (group 1).
[b]$P = 0.04$ (group 2).

Oocyte vitrification achieved the same live birth rate as embryo vitrification.

Les indications « faciles » d'autoconservation ovocytaire en oncologie

Table 1
Cytotoxic agents according to degree of gonadotoxicity.

High risk	Intermediate risk	Low/no risk
Cyclophosphamide	Adriamycin (Doxorubicin)	Methotrexate
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil
Cholarambucil		Actinomycin D
Dacarbazine		Mercaptopurine
Procarbazine		Vincristine
Ifosfamide		
Thiotepa		
Nitrogen mustard		

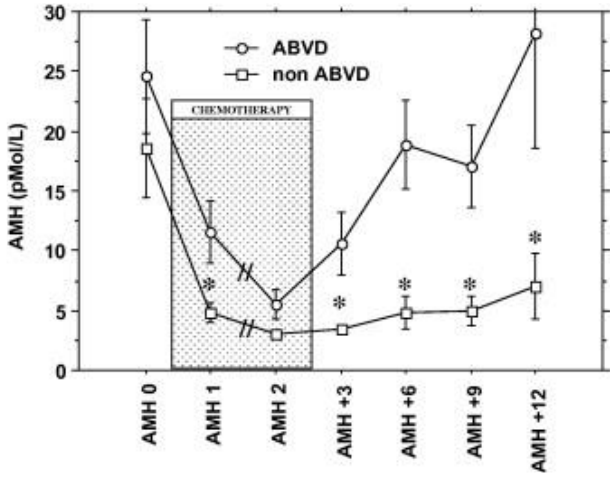
Donnez et al., 2010

Avant chimiothérapie avec alkylants ou si risque de rechute / intensification:

- Lymphomes ++++
- Sarcomes
- Après chirurgie d'une TBL

A distance d'une chimiothérapie avec alkylants (1 an?)

→ Protocoles de cumul ovocytaire +++

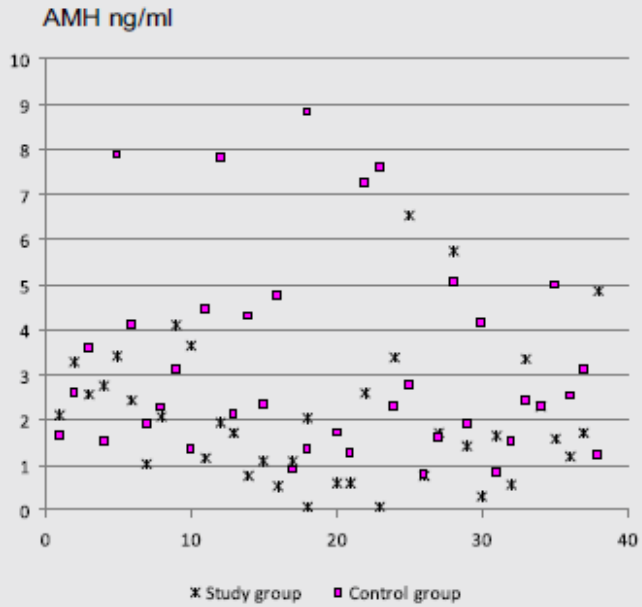


Decanter et al., 2010

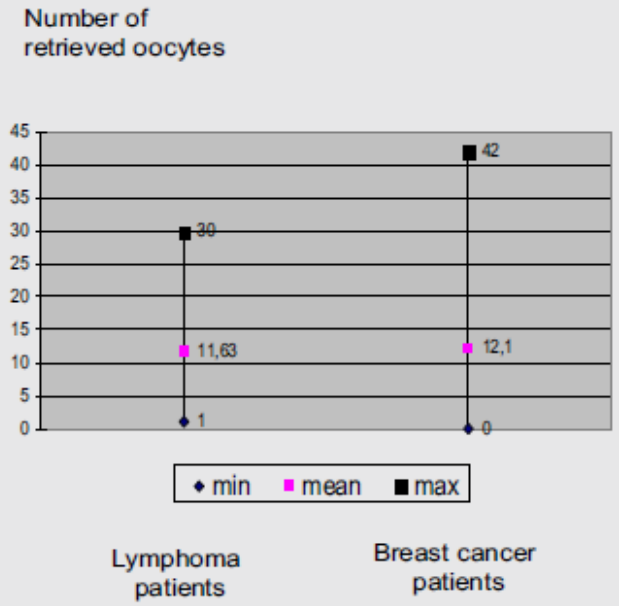
Lymphomes: bonne indication mais mauvaise réponse à la stimulation

Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma—evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes

Barbara Lawrenz, M.D.,[a] Tanja Fehm, Ph.D.,[a] Michael von Wolff, Ph.D.,[b] Martin Soekler, M.D.,[c] Stephanie Huebner, M.D.,[a] Joerg Henes, M.D.,[d] and Melanie Henes, M.D.,[a] for the Centers of the *Fertil*PROTEKT Network



Age-matched patients
Study group – Control group



AMH levels:
Study group: mean value 2.06 ng/ml (range 0.05 –6.51 ng/ml; SD ±1.52 ng/ml)
Control group: mean value 3.20 ng/ml (range 0.83 –8.82 ng/ml; SD ±2.19 ng/ml)

Number of retrieved oocytes:
Lymphoma patients: mean 11.62 (range 0 –30; SD ±6.21)
Breast cancer patients: mean 12.10 (range 0 –42; SD ±8.37)

AMH levels of study group and control group patients and number of oocytes retrieved from lymphoma patients in comparison to breast cancer patients.

Lawrenz. Lymphoma reduces ovarian reserve. Fertil Steril 2012.

Diminution réponse ovarienne à la stimulation en cas de cancer

Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis

Shevach Friedler, M.D.,[a,b] Onder Koc, M.D.,[c] Yariv Gidoni, M.D.,[a] Arieh Raziel, M.D.,[a,b] and Raphael Ron-El, M.D.[a,b]

Fertil Steril 2012

Parameters of patients' ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation.

Study	No. of cycles: Study (N = 227)	No. of cycles: Control (N = 1,258)	Mean no. of retrieved oocytes (mean ± SD): Study	Mean no. of retrieved oocytes (mean ± SD): Control	P value two-sided 95% CI (LL to UL)	Mean no. of mature oocytes: Study	Mean no. of mature oocytes: Control	P value two-sided 95% CI (LL to UL)
Pal et al., 1998 (24)	8	17	13 ± 3	13 ± 1	1.000000 1.64, −1.64	8.7	10.5	.003674 −0.65, −2.95
Oktay et al., 2006 (28)	53	56	12.4 ± 7	11.1 ± 5.5	.282020 3.68, −1.08	8.7 ± 4.8	9.7 ± 5.1	.294804 0.88, −2.88
Knopman et al., 2009 (34)	28	135	14 ± 9	12 ± 7	.193340 5.02, −1.02			
Klock et al., 2010 (35)	28	57	10 ± 6.4	13.9 ± 7.6	.021853 −0.58, −7.22			
Quintero et al., 2010 (36)	50	50	11.5 ± 8.3	13 ± 5.7	.294740 1.32, −4.32	9.6 ± 8.8	9.7 ± 5.4	.945537 2.79, −2.99
Michaan et al., 2010 (37)	22	22	8.8 ± 6	8.8 ± 6.6	1.000000 3.84, −3.84			
Robertson et al., 2011 (33)	38	921	12 ± 8	14 ± 9	.177998 0.91, −4.91	9 ± 6	11 ± 7	.083074 0.26, −4.26
Total			11.7 ± 7.5	13.5 ± 8.4	.002766 −2.97, −0.62	9.0 ± 6.5	10.8 ± 6.7	.002691 −2.94, −0.62

Friedler. Ovarian response in women with malignancy. Fertil Steril 2012.

Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment

Javier Domingo, M.D.,[a] Vicente Guillén, M.D.,[a] Yanira Ayllón, M.D.,[a] María Martínez, M.D.,[b] Elkin Muñoz, M.D.,[c] Antonio Pellicer, M.D.,[d] and Juan A. García-Velasco, M.D.[b]

Fertil Steril 2012

Ovocytes Métaphase II (p= 0,03)

-**7,8 ± 5,8** groupe Cancer

-**9,5 ± 4,9** groupe Contrôle

Cancer du sein

Patient demographics according to the type of stimulation.

	Non-HD, antagonist FSH (n = 66)	HD, letrozole FSH (n = 142)	Control (n = 97)
Age	30.6 ± 5.7	33.2 ± 4.3	31.9 ± 5.3
Days of stimulation	8.7 ± 1.7[a]	9.6 ± 2.4	9.9 ± 1.6
Total FSH, IU	1,803 ± 889	1,755 ± 1,114	1,947 ± 808
Peak serum E^2, pg/mL	1,744 ± 1,242	381 ± 191[a]	2,109 ± 1,260
Retrieved oocytes	12.2 ± 6.5	9.8 ± 7.1[a]	12.4 ± 5.4
% MII oocytes	75.3 ± 18.5	74.4 ± 22.1	74.2 ± 17.7

[a] $P < .05$.

Domingo. Fertility preservation in cancer patients. Fertil Steril 2012.

Les indications qui font encore discuter … «oncologue-dépendantes » le Cancer du sein

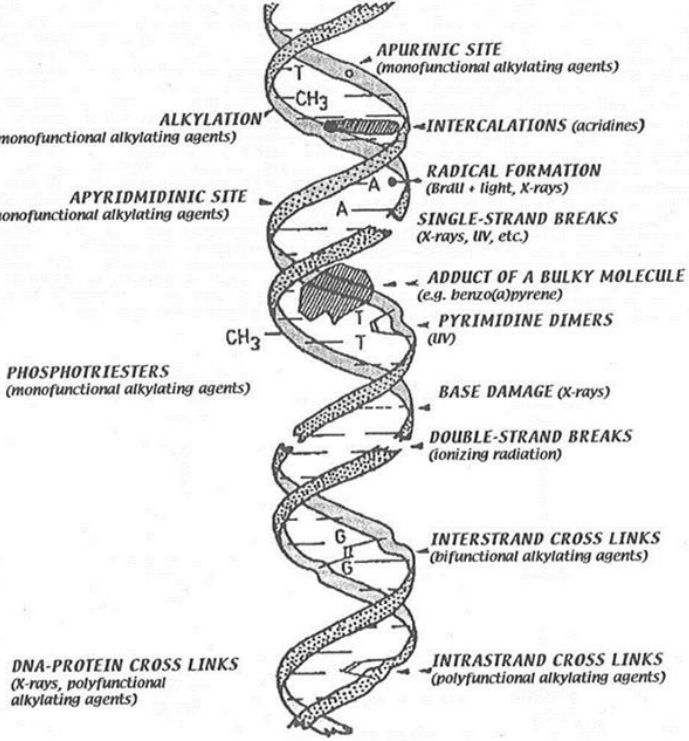
3) Breast cancer

It is recommended that fertility preservation consultation is arranged at the time of initial diagnosis. In many cases, young breast cancer patients require adjuvant chemotherapy after surgery (mastectomy or lumpectomy). The best time for fertility preservation is after surgery and before adjuvant therapy. Cryopreservation of embryos or cryopreservation of oocytes is recommended as a fertility preservation option before chemotherapy. As cryopreservation of embryos or oocytes requires controlled ovarian stimulation (COS), the risk of increased peak estradiol levels with COS in breast cancer patients (especially with ER+tumor) should be discussed before the procedure. The COS strategy using tamoxifen or letrozole in conjunction with gonadotropin may be safer for women with ER+tumor. For women who require urgent cancer treatment such as neo-adjuvant chemotherapy, cryopreservation of ovarian tissue should be considered. Alternatively, immature oocyte retrieval followed by IVM and cryopreservation of oocytes or embryos can be considered.

ISFP 2012

Inclusion PHRC CHAKRY de Christine Decanter, Lille ++++

Les indications difficiles: en cas d'atcd récent de chimiothérapie ex des leucémies aiguës



Class of agent	Name of drugs	Mechanism	Cell cycle
Alkylating agents	Cyclophosphamide, Nitrogen mustard, Chloroethyl nitrosurea, Busulfan, Chlorambucil, Melphalan, Thiotepa,	Cross-link DNA strand, interrupt RNA and protein synthesis	Non-specific
Cisplatin and analogues	Cisplatin, Carboplatin	Interferes with DNA synthesis without affecting normal RNA and protein synthesis	Possibly specific (G_2 arrest)
Vinca alkaloids (aneuploidy inducers)	Vincristine, Vinblastine	Bind tubulin and cause dissociation of the microtubule apparatus	Specific: G_1 and S phase
Antimetabolites	Methotrexate, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Cytarabine	Inhibit cellular metabolites by acting as false substrates for reactions required in DNA or RNA synthesis.	Non- specific
Topoisomerase (top) interactive agents (radiomimetics)	Bleomycin, Actinomycin, Doxorubicin, Daunorubicin	Interact with enzyme–DNA complex. Prevents resealing of the top I-mediated DNA single strand breaks	Specific: G_2 arrest/ S-phase apoptosis
Newer agents	Paclitaxel	Acts on microtubule system	Non-specific

Arnon et al., 2001

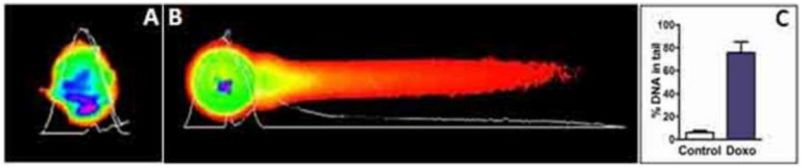


Figure 6. Comet assay with murine GV oocytes. Double strand DNA breaks were detected in murine GV oocytes using a single cell gel electrophoresis (Comet assay) after 24h culture with or without doxorubicin (10 µg/ml). Representative images of non-treated (A) and doxorubicin-treated (B) oocytes are shown. (C) Quantification of DNA damage in control versus doxorubicin treated oocytes; expressed as mean (± SD) % of DNA in the tail. P = 0.002 (t-test).

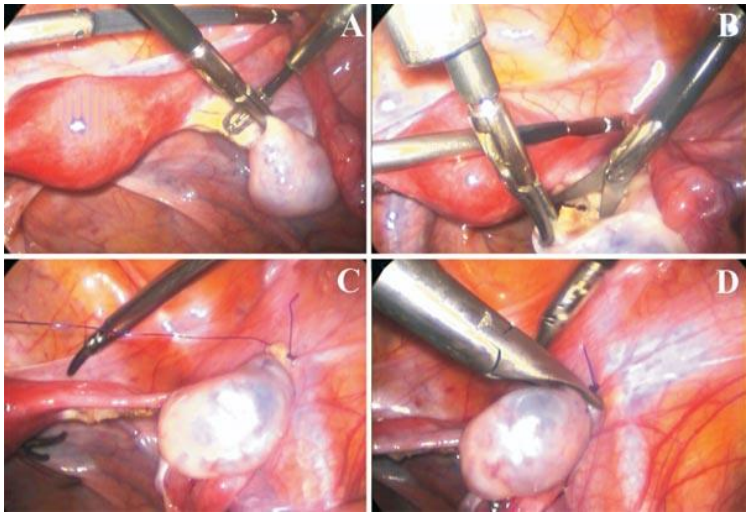
Soleimani et al., 2011

Leucémie aigües: stimuler après un ligne de chimiothérapie (daunorubicine / aracytine)?

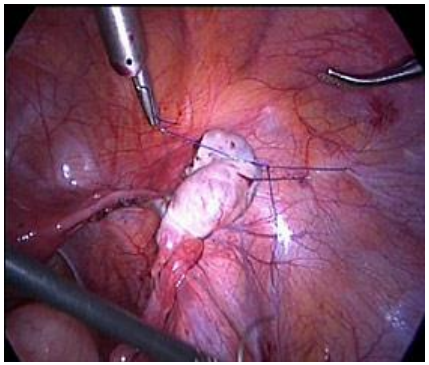
Quel risque génotoxique pour les ovocytes vitrifiés?

Difficultés en cas de radiothérapie pelvienne « surajoutée » car mauvais pronostic obstétrical même si autoconservation ovocytaire réalisée

Transposition ovarienne dans les gouttières pariéto-coliques
↘ la dose reçue par les ovaires de 5 – 10 %
O'Neill et al., 2011



Furtado et Kondo, 2008



Facteurs de mauvais pronostic pour la préservation de la fonction endocrine:

- Age > 25 ans
- Chimiothérapie gonadotoxique associée
- Dose reçue par les ovaires = 5 Gy

Haie-Meder et al., 1993

Kystes ovariens fonctionnels (30-40 %)
Douleurs abdominales
Métastases ovariennes Morice et al., 2001

Human Reproduction vol.13 no.3 pp.660–663, 1998

Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy

P.Morice[1], R.Thiam-Ba, D.Castaigne, C.Haie-Meder, A.Gerbaulet, P.Pautier, P.Duvillard and G.Michel

Table III. Fertility outcomes in 37 patients who underwent ovarian transposition prior to irradiation for a pelvic tumour

	Total
No. of patients	37
Pregnant patients	12
Pregnancy rate (%)	32
Pregnancies	18
Miscarriages	5
Spontaneous pregnancy with abdominal ovary	12 !!!
Spontaneous pregnancy with repositioned ovary	4
Pregnancy obtained following in-vitro fertilization	2

Problèmes pour la fertilité future
Lésions radiques de l'utérus
Peu de données obstétricales qd Rx à l'âge adulte

Association between radiotherapy doses to uterus and ovaries and risk of stillbirth or neonatal death in offspring of survivors of childhood cancer

	Treatment before menarche		Treatment after menarche	
	Risk of stillbirth or neonatal death	Relative risk*† (95% CI)	Risk of stillbirth or neonatal death	Relative risk*‡ (95% CI)
No radiation	5/494 (1%)	Reference	13/447 (3%)	Reference
0·01–0·99 Gy	11/636 (2%)	1·3 (0·5–3·9)	7/599 (1%)	0·3 (0·1–1·0)
1·00–2·49 Gy	3/69 (4%)	4·7 (1·2–19·0)	2/70 (3%)	1·2 (0·2–6·4)
≥2·50 Gy	11/82 (13%)	12·3 (4·2–36·0)	1/85 (1%)	0·2 (0·0–1·4)

Data are n/N (%), unless otherwise indicated. Data are for the offspring of only 1481 (89%) of 1657 female survivors for whom timing of treatment in relation to menarche could be established. For the 160 women in whom age at menarche was missing and needed to be estimated, we assumed they were treated before menarche if they were treated at age 9 years or younger, and after menarche if they were treated at age 18 years or older.

*Adjusted for calendar year of birth and maternal age.

†p value for trend was 0·006.

‡p value for trend was 0·32.

↗ Fausses-couches
↗ Restriction de croissance, prééclampsie
↗ Hémorragies par anomalies insertion placentaire
↗ Prématurité
↗ Mort fœtale in utero et mortalité néonatale
Pas de grossesse si Rx pelvienne > 45 Gy
Signorello, Lancet 2010; Teh et al., 2014

Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline–tocopherol: a phase II study

Hélène Letur-Könirsch, M.D.[a], F. Guis, M.D.[b], and Sylvie Delanian, M.D., Ph.D.[c]

Fertil Steril 2012

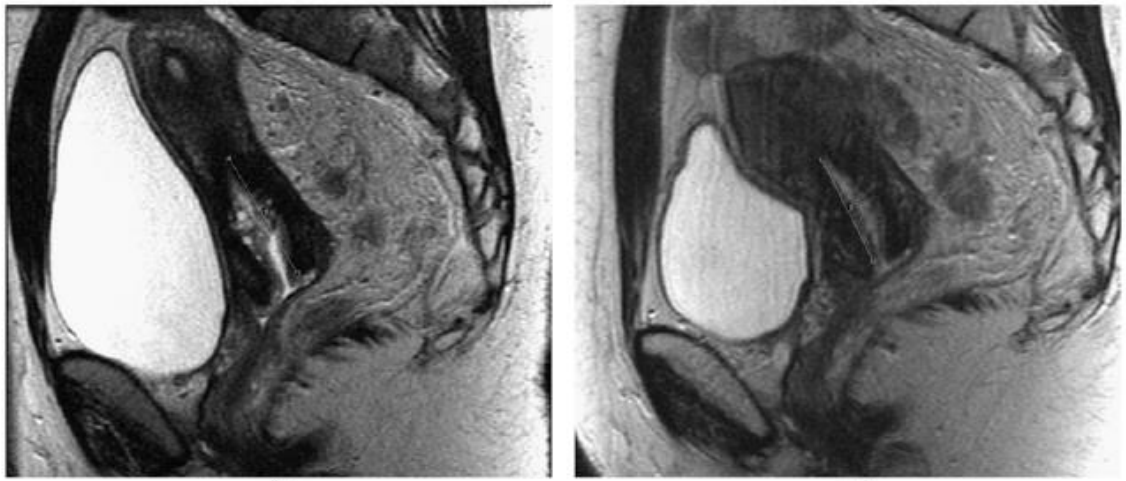
Après 12 mois de trt (PTX 400 mg-vit E 500 IU = Agents anti-fibrotiques)
↗Epaisseur endomètre (X 2)
↗Volume utérus (X 1,5)
↗Vascularisation utérine
Pas de données obstétricales

Acute effects of pelvic irradiation on the adult uterus revealed by dynamic contrast-enhanced MRI

[1]S A MILGROM, MD, ^{2}H ALBERTO VARGAS, MD, [2]E SALA, MD, [3]J FRANKEL KELVIN, RN, MSN, ^{1}H HRICAK, MD and [1]K A GOODMAN, MD

Br J Radiol 2013;86:20130334.

10 patientes 43,5 ans (26 – 68)
traitées pour cancer du rectum (50,2 Gy)

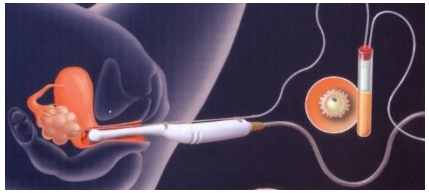


↘longueur col
↘ épaisseur endomètre
Disparition zone jonctionnelle

Pre-menopausal patients (*n*=7)			
Uterus volume (mm^3)	61 443 (36 647–159 424)	51 220 (34 586–98 592)	0.0820
Endometrial thickness (mm)	6.0 (3.5–10.6)	2.4 (1.5–4.7)	**0.0030**
Myometrial thickness (mm)	16.9 (11.4–20.5)	16.3 (14.5–19.4)	0.9490
Junctional zone apparent on T_2	7/7	0/7	**0.0006**
Cervical length (mm)	30.6 (24.4–40.5)	22.7 (15.5–32.3)	**0.0230**

Problèmes pratiques rencontrés …

- **Pb de la réserve ovarienne souvent déjà altérée (âge, chimio, IMDP)**
- **Faut-il tenir compte du pronostic de la pathologie ?**
- **Faut-il tenir compte des délais avant une possible autorisation de grossesse?**
- **Quel âge limite pour une réutilisation en AMP dans ce contexte? 43 ans?** Ex du cancer du sein à 37 ans…



- **Risques spécifiques de la ponction dans ce contexte?**

  → Infections (IMDP,) troubles de la coagulation?

Doit-on tenir compte du pronostic du cancer ?
D'après une communication de JC.K. Dupont, Journée GRECOT 2015

Institut Curie, Département d'oncologie pédiatrique, European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA), Paris

« Le **pronostic de la pathologie ne doit pas être pris en compte avant d'envisager ou non une préservation de la fertilité** car on ne peut accepter de proposer ces techniques de préservation des gamètes aux seules patientes que l'on considère capables de survivre.

D'une part, dans une perspective « hédoniste », **le bien-être induit chez la patiente qui bénéficiera d'une préservation de la fertilité sera identique quelles qu'aient été ses perspectives de survie au diagnostic de la maladie**.

D'autre part, dans une perspective « déontologique », **ne pas offrir la préservation de la fertilité en application de seuils de curabilité reviendrait à informer indirectement la patiente sur son pronostic**, niant son « droit de ne pas savoir » si elle souhaite l'exercer. »

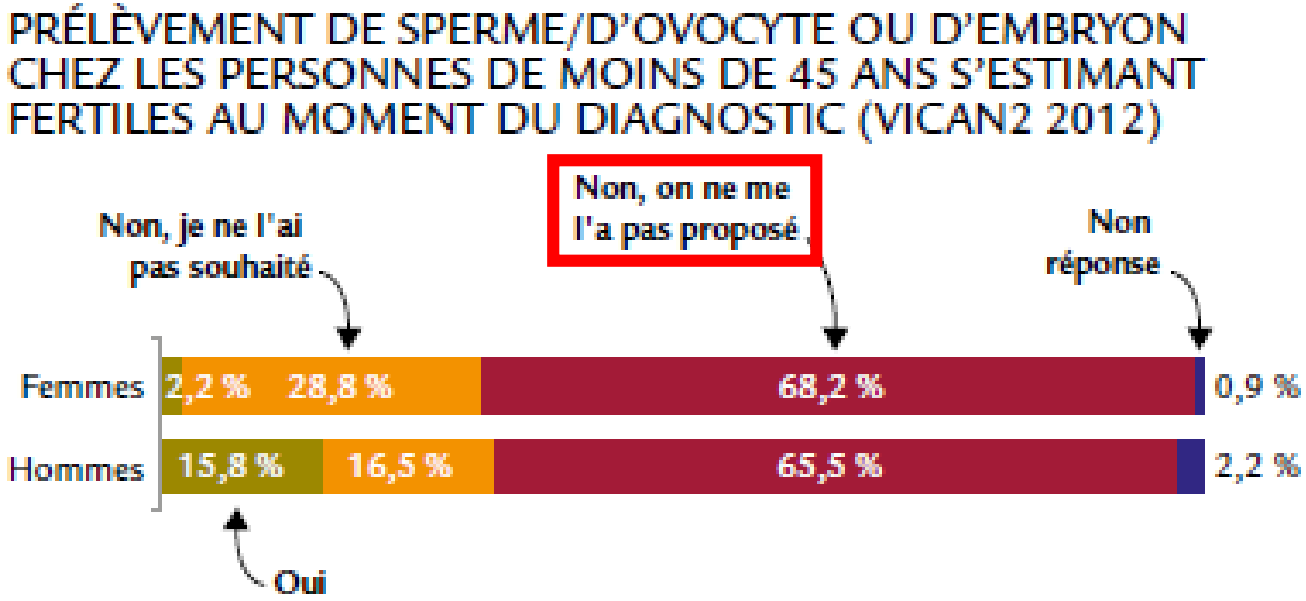
AJA: Quelle limite d'âge inférieure pour la vitrification ovocytaire ?

- Communication pas toujours évidente entre pédiatres et gynécologues adultes
- **Démystifier l'hymen???** Résidu embryologique avasculaire, non innervé et ne servant à rien… Involution fréquente après la puberté!
- « défloraison » = acte sexuel
- **Une ponction ovarienne par voie vaginale n'entraine pas une « défloraison »…**
- **A quel âge laisse t-on choisir une jeune fille???**

2016 = Dix ans après le décret d'application de la Loi sur la préservation de la fertilité

- **Quelles patientes ont bénéficié d'une autoconservation ovocytaire d'indication médicale?** Les mieux informées ? Celles qui ont un oncologue informé?
- **Quel recul?** quel taux de réutilisation et quels résultats?

En 2012, une minorité de femmes (2,2 %) avaient bénéficié d'une autoconservation de leur ovocytes / tissu ovarien avant traitement anticancéreux…



Deux ans après ….. Vican 2, AD Bouhnik, J. Mancini

- **19,6 %** envisagent d'avoir un enfant
- **31,5 %** : influence négative du cancer sur leur projet de maternité (en l'annulant / le diminuant / le reportant)
- **4,4 %** : le cancer a renforcé le projet de grossesse

En région Paca-Corse, en 2013, 1 patient < 25 ans sur 5 dont le dossier est passé en RCP a été adressé à la plateforme Cancer & Fertilité.

2013 : 292 patients (219 H – 73 F)

Sur ces 292 patients, 87 étaient des enfants ou des AJA

Indicateurs Enfants et AJA	Données 2013 Plateforme	Données 2013 RCP	
Nbre de patients	**87**	**461**	**19%**
Enfants	**31**	**155**	**20%**
Filles	7		
Garçons	24		
18-25 ans	**56**	**306**	**18%**
Femmes	13	167	
Hommes	43	139	

Autoconservation ovocytaire ≠ Préservation de la Fertilité
Comment estimer les chances d'avoir un enfant après vitrification ovocytaire ?

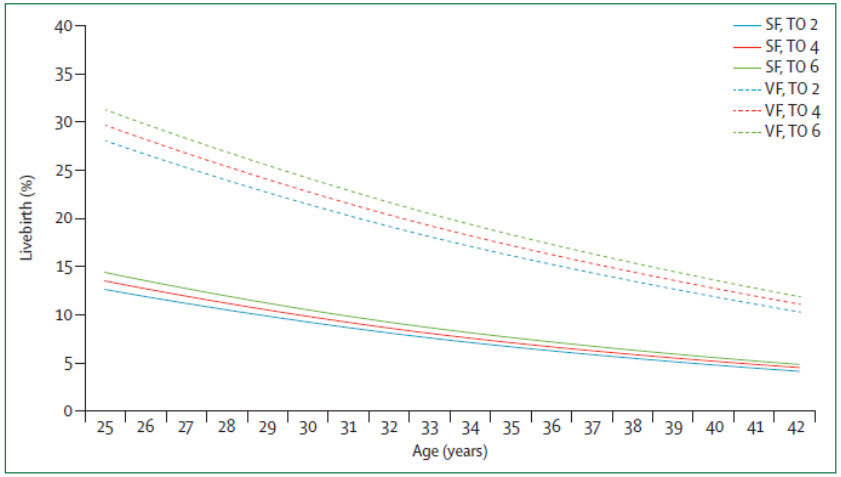


Figure 1: **Predicted age-specific number of livebirths based on oocyte cryopreservation method and the number of oocytes thawed**
Adapted from Cil and colleagues,[37] by permission of Elsevier. SF=slow freezing. VF=vitrification. TO=thawed oocytes.

Stoop et al., Lancet 2014

http://www.i-fertility.net/

Vitrification ovocytaire: « bonne » technique… à condition d'avoir « suffisamment » d'ovocytes…

Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study

Rienzi et al., 2012

Characteristics	Absolute number
Cycles	486
Warmed oocytes	2721
Survived oocytes	2304
Inseminated oocytes	2182
Fertilized oocytes	1642
Days 2–3 top-quality embryos	796
Embryo transfers	436
Embryos transferred	929
Embryos cryopreserved	184
Delivery	128
Newborn	147

Taux de survie = 84,7 %

Taux de fécondation = 84,7 %

Taux accouchement / transfert = 29,3 %

2,1 embryons transférés

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Fertility control*

Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study

B. Courbiere[1,2,*], C. Decanter[3], S. Bringer-Deutsch[4], N. Rives[5], S. Mirallié[6], J. C. Pech[7], D. De Ziegler[8], F. Carré-Pigeon[9], P. May-Panloup[10], C. Sifer[11], V. Amice[12], T. Schweitzer[13], G. Porcu-Buisson[14], C. Poirot[15,†], and the French Study Group for Ovarian and Testicular Cryopreservation (GRECOT)

52 couples, 56 cycles de FIV

Age moyen= 28,9+/- 4,3

28% d'atcd de chimiothérapie

Human Reprod 2013

Nb total d'ovocytes	**8,2** ± 4,8
Ovocytes matures	**6,1** ± 4,2
Zygotes	**4,4** ± 3,3
Nombre d'embryons congelés	**4,2** ± 3,1
Stade de congélation	Zygote (n = 30) J2 – J3 (n = 19) J5 (n = 1)

Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis

Shevach Friedler, M.D.,[a,b] Onder Koc, M.D.,[c] Yariv Gidoni, M.D.,[a] Arieh Raziel, M.D.,[a,b] and Raphael Ron-El, M.D.[a,b]

Fertil Steril 2012

Demande de réutilisation par 11 couples, 3 enfants, 1 FCS, 1 grossesse biochimique → Naissance après TEC chez **27 %** des couples

22 % Barcroft et al., 2013 (2 naissances / 5 couples)

50 % dans métanalyse de Friedler et al., 2012 (10 naissances / 20 couples)

→ **Taux de naissance vivante > TEC dans population infertile**

Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications

Garcia-Velasco et al., Fertil Steril 2013

- **340 patientes depuis 2007**

Cancer du sein (67 %)
Lymphome Hodgkinien (11 %) et non Hodgkinien (5%)
Tumeurs gastro-intestinales (3,5%)

- Age moyen = 31,9 +/- 5,1
- Délai entre la consultation d'oncofertilité et le début de la stimulation: 9,4 +/- 12,5 jours
- Durée moyenne de stimulation: 9,5 +/- 5,9 jours
- 2939 ovocytes en Métaphase II vitrifiés (**8,5 +/- 6,4**)

Clinical outcome of nononcological FP patients.

	Nononcological	Oncological
No. of patients/warming cycles	26	4
"Fresh" ETs (%)	24 (92.3)	4
No. of embryos transferred	37 (1.5 ± 0.6)	8 (2)
CPR/patient (%)	11 (42.3)	1 (25)
OPR/patient (%)	8 (30.7)	1 (25)
No. of patients with surplus embryos	17 (65.3)	2 (50)
No. of surplus embryos vitrified	49 (2.8 ± 4.2)	4 (2)
No. of cryotransfers	15 (88.2)	1
No. of embryos transferred per cryotransfer	2.3 ± 0.7	2
CPR/patient (%)	7 (46.6)	1 (100)
OPR/patient (%)	5 (33.3)	0
Total live birth	5	1
Mean birth weight (g)	3,150 ± 0.3	3,440
Sex of the baby		
Female (%)	3 (60)	0
Male (%)	2 (40)	1

Note: Unless otherwise indicated, values are mean ± SD. CPR = clinical pregnancy rate; FP = fertility preservation; OPR = ongoing pregnancy rate.

Garcia-Velasco. 5-year experience with oocyte vitrification. Fertil Steril 2013.

FCS
6SA

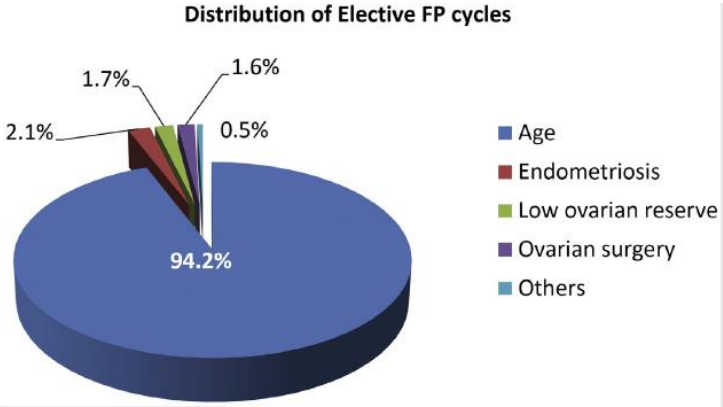
Martinez et al., RBM 2014
357 patientes, 11 réutilisations, 4 enfants

36,3 %

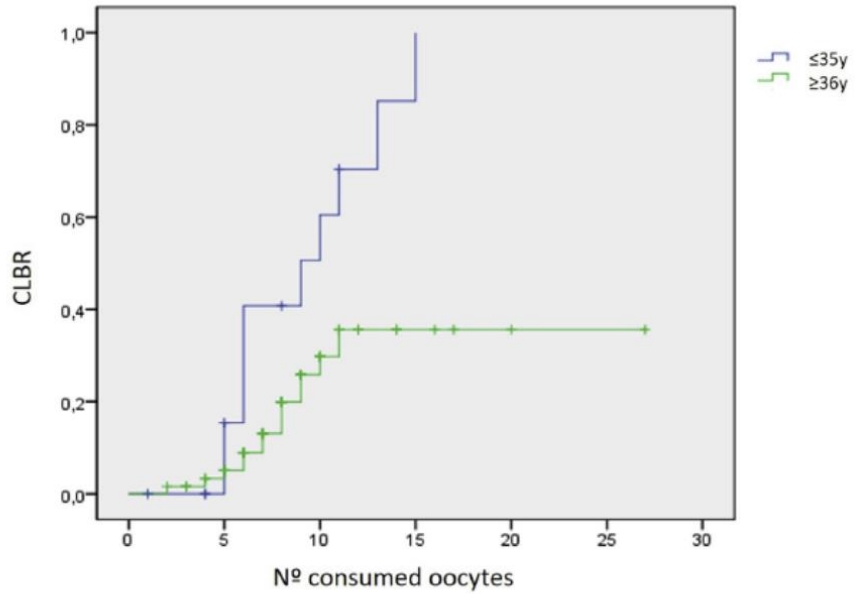
Oocytes vitrification as an efficient option for elective fertility preservation

Ana Cobo, Ph.D.,[a] Juan A. García-Velasco, M.D.,[b] Aila Coello, Ph.D.,[a] Javier Domingo, M.D.,[c] Antonio Pellicer, M.D.,[d] and José Remohí, M.D.[a]

Fertil Steril, sous presse



CLBR according to age (≤35 vs ≥36) and Nº oocytes consumed



≤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)

Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval

Joseph O. Doyle, M.D., Kevin S. Richter, Ph.D., Joshua Lim, M.S., Robert J. Stillman, M.D., James R. Graham, M.S., and Michael J. Tucker, Ph.D.

Shady Grove Fertility Reproductive Science Center, Rockville, Maryland

Fertil Steril 2016

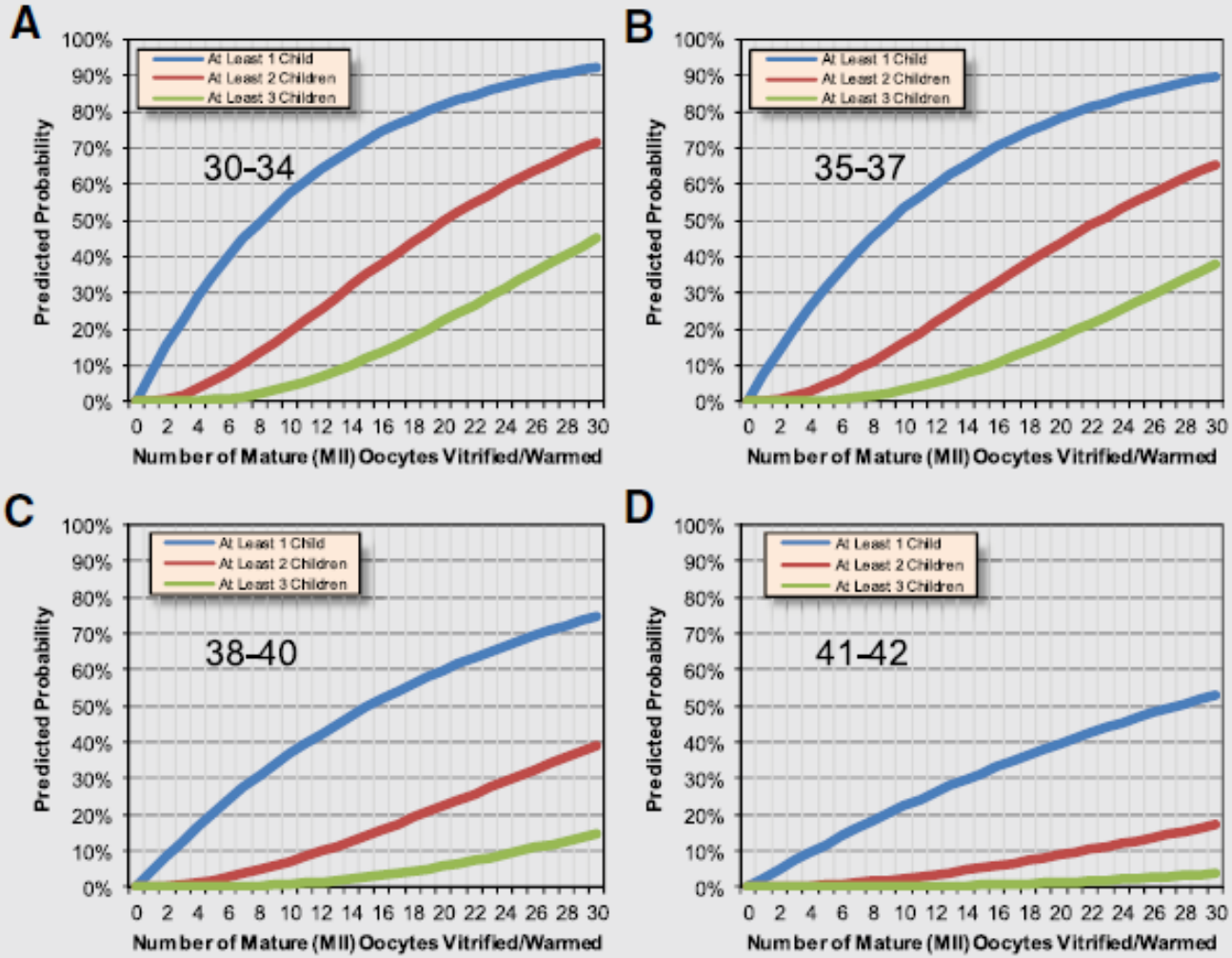
- 2009 – 2015: 1 171 cycles de VO (875 patientes)

→ 117 Patientes : réutilisation (1283 ovocytes vitrifiés)

- 102 cycles pour préservation avant cancer

→ 3 réutilisations, 1 naissance, 1 grossesse en cours

Taux de naissance / transfert = 39 %
1 ovocyte vitrifié = 6,4 % de chances d'avoir une naissance



Predicted probabilities of having at least one, two, and three live-born children according to the number of mature oocytes cryopreserved for elective fertility preservation, according to age at oocyte retrieval and the associated oocyte to live-born child efficiency estimates: (**A**) 30–34 years, 8.2% efficiency; (**B**) 35–37 years, 7.3% efficiency; (**C**) 38–40 years, 4.5% efficiency; (**D**) 41–42 years, 2.5% efficiency.

Doyle. Autologous vitrified oocyte IVF outcomes. Fertil Steril 2016.

Autoconservation ovocytaire & Cancer
Peu de naissances publiées dans le monde (8 ???)

la Marseillaise

MERCREDI 13 JANVIER 2016 - 1,20 € - N° 21646 www.lamarseillaise.fr

MÉDECINE

ELISE, LE BÉBÉ DE L'ESPOIR

La première naissance rapportée après vitrification ovocytaire dans le cadre d'une préservation de la fertilité pour cancer, a eu lieu en France. Les équipes médicales d'hôpitaux de Marseille ont été à la pointe.

PAGE 21

J Assist Reprod Genet
DOI 10.1007/s10815-016-0674-8

LETTER TO THE EDITOR

First French live-birth after oocyte vitrification performed before chemotherapy for fertility preservation

J. Perrin[1,2,3] · J. Saïas-Magnan[1,3] · F. Broussais[4] · R. Bouabdallah[4] · C. D'Ercole[1] · B. Courbiere[1,2,3]

1ère naissance en France le 19/12/2015

Table 2 Indications and live births obtained by oocyte vitrification-thawing in cancer patients

Reference	Type of malignancy	Age at FP (years)	Number of vitrified oocytes	Type of cryostorage (open/closed)	Storage time (months)
Kim et al. (2011) [12]	CML + aBMT	22	7	Open	109
Garcia-Velasco et al. (2013) [13]	NHL	31	4	Open	24
Alvarez et al. (2014) [14]	Ovarian cancer	28	14	Open	12
Da Motta et al. (2014) [15]	Breast cancer	36	28	Closed	72
Martinez et al. (2014) [16]	Breast cancer/breast cancer	30/33	5/3	Open/open	36/80

CML + aBMT chronic myeloid leukemia + allogenic bone marrow transplantation, *NHL* non-Hodgkin lymphoma

+ 2 naissances (USA), Doyle et al., Fertil Steril 2016

Conclusion (1)
Intégration de la problématique de la fertilité dans le Parcours Personnalisé de Soins des femmes < 40 ans (RCP +++)

- Systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité.

- Assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité : organisation formalisée entre les centres d'assistance médicale à la procréation (associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie) et les professionnels cancérologues et spécialistes de la reproduction.

Réseau Régional de Cancérologie OncoPACA-Corse
Plateforme régionale
Cancer & Fertilité
0 811 711 112*
*Coût d'un appel local
www.oncopaca.org/oncofertilite

Conclusion (2)
Créer des liens entre oncologues et Médecins de la reproduction

CONCLUSIONS

- Fertility-preservation programs should offer patients:
  - Rapid access to an interdisciplinary medical team including oncologists, reproductive endocrinologists, urologists, reproductive surgeons, mental health professionals, and geneticists.
  - An experienced ART program that offers a full complement of fertility-preservation techniques on short notice.

- Collaborations +++ entre les services d'oncologie et de biologie de la reproduction avec développement de **consultations multidisciplinaire d'oncofertilité**.

- **Consultations gynécologiques post-cancer** car problème de la carence oestrogénique avant 40 ans:

→ Impact sur la qualité de vie (bouffées de chaleur)

→ Retentissement sur qualité de vie sexuelle

→ Retentissement sur l'os

- **Préservation de la fertilité post-traitement**

Conclusion (3)
Information, conseil, stratégie et pronostic concernant la fertilité future difficiles +++

- **> 35 ans**: Réserve ovarienne souvent physiologiquement altérée

→ **Dosage AMH + FSH + oestradiolémie inclus dans le bilan au moment du diagnostic de cancer** (échographie ovarienne faite au CECOS)

- Cytotoxicité et génotoxicité des cures de chimiothérapie antérieures

→ **Risque mutagène sur l'ovocyte non évalué**

- **Urgence des traitements**, peu de temps pour la réflexion…

→ Délai de 2 - 3 semaines pour une stimulation ovarienne

- **Pronostic** concernant fertilité future

→ Tenir compte du délai avant autorisation d'une grossesse…

- Que faire en cas d'**hystérectomie** associée?