

# Fertilité et cancers gynécologiques

Cours nationaux SFjRO, Samedi 18 juin 2016

Dr Julie Bénard

Service de Médecine de la Reproduction-Préservation de la fertilité féminine

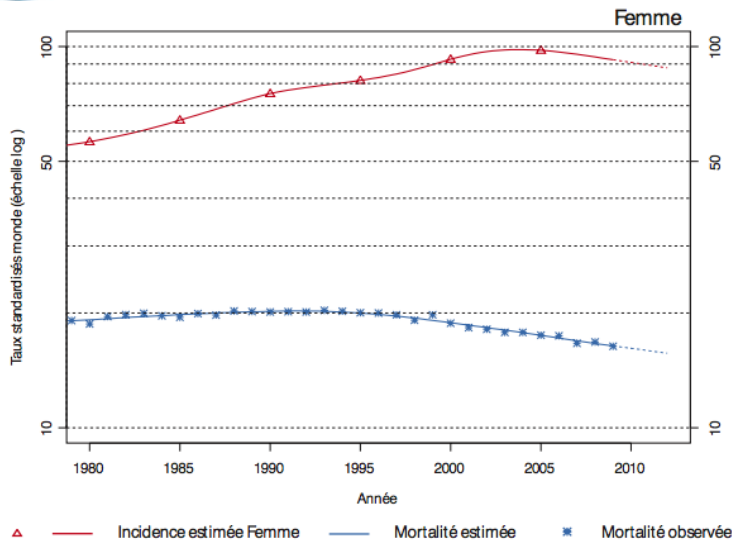
Hôpital Jean Verdier, Bondy

Université Paris XIII

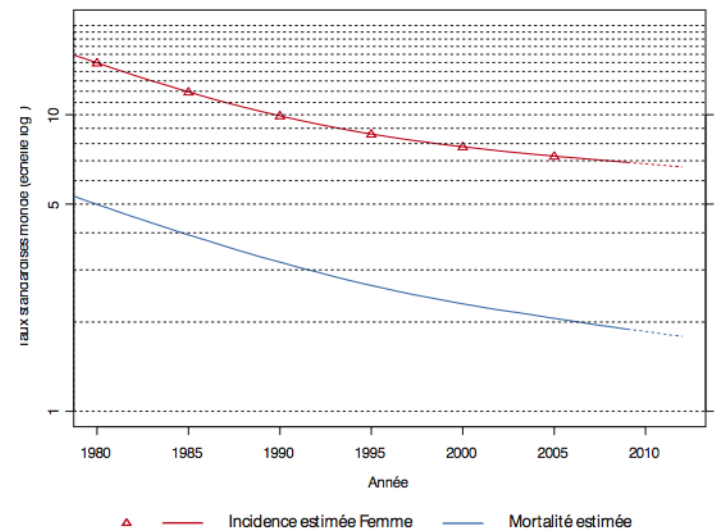
# Incidence et mortalité des cancers gynécologiques : tendance en France



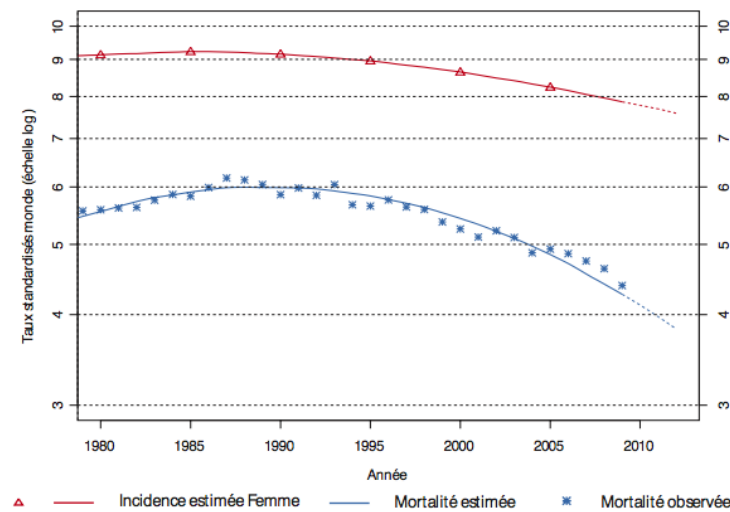
Sein



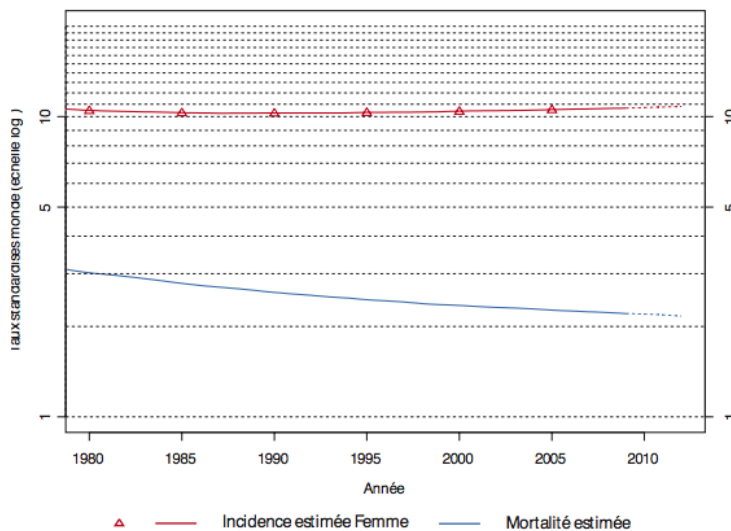
Col



Ovaire



Endomètre



Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012



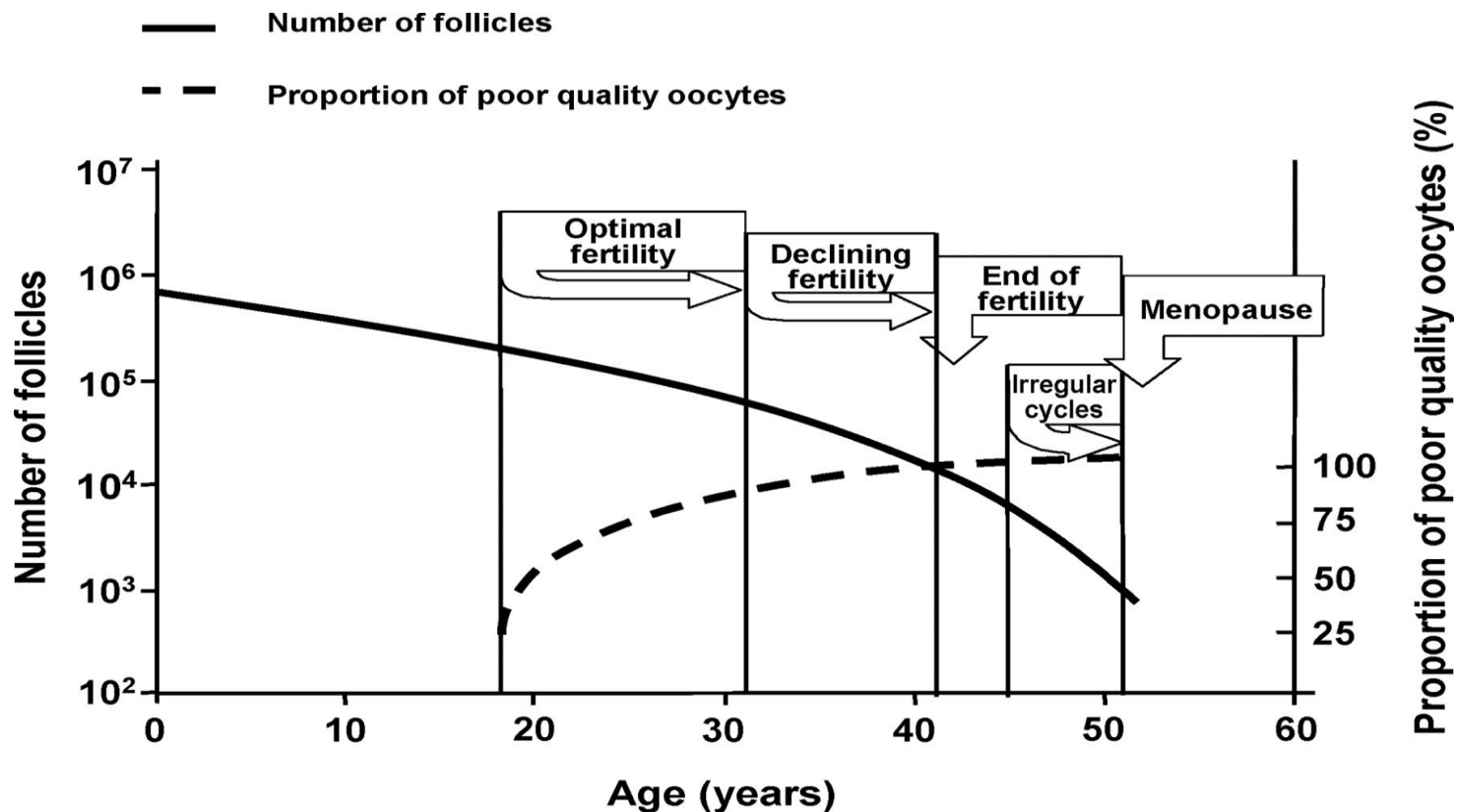
ANNE GEDDES  
www.annegeddes.com

# Cadre législatif

*« 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 ».*

Lois de Bioéthique: article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011

# Déclin de la fertilité féminine

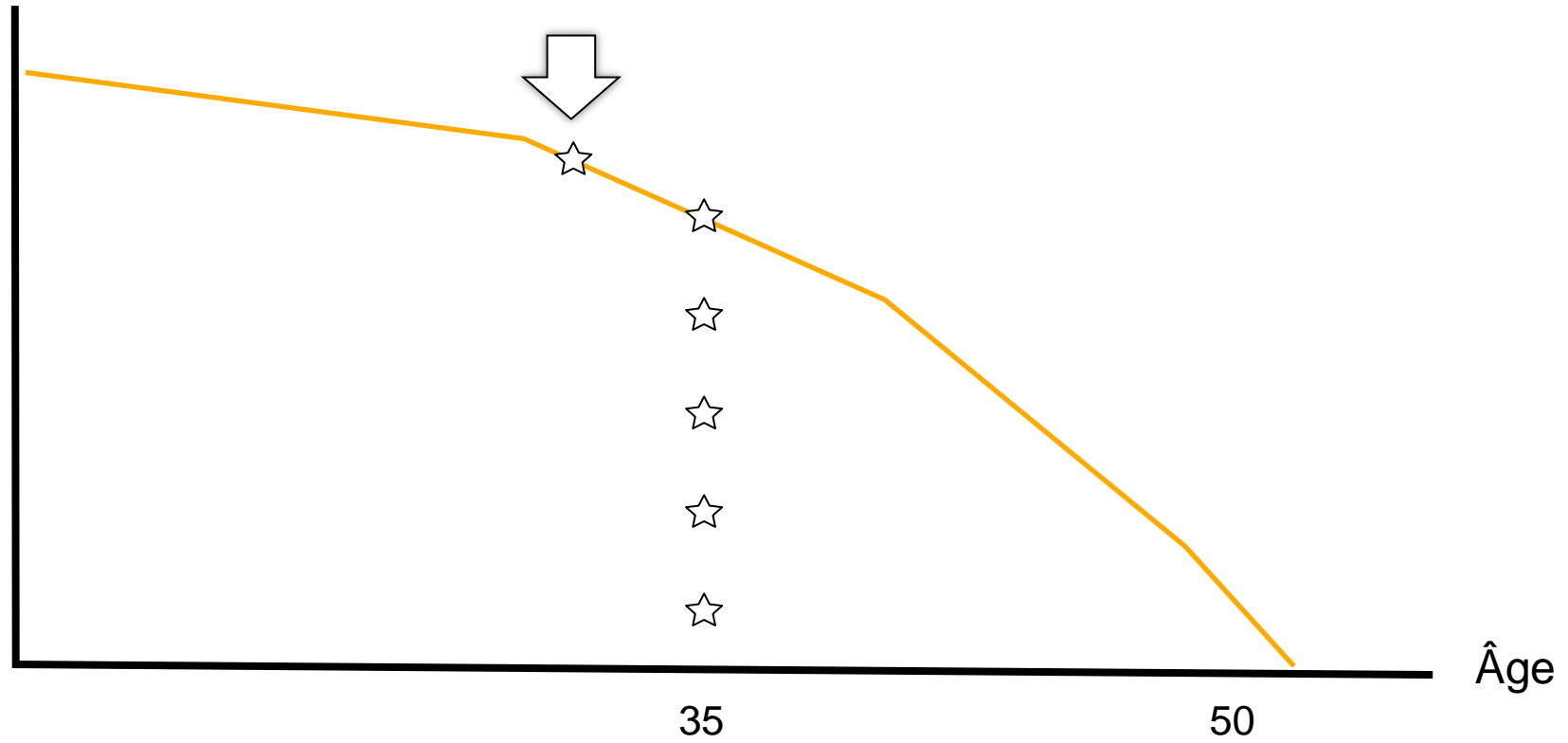


**Déclin majeur de la fécondité/cycle après 35 ans**

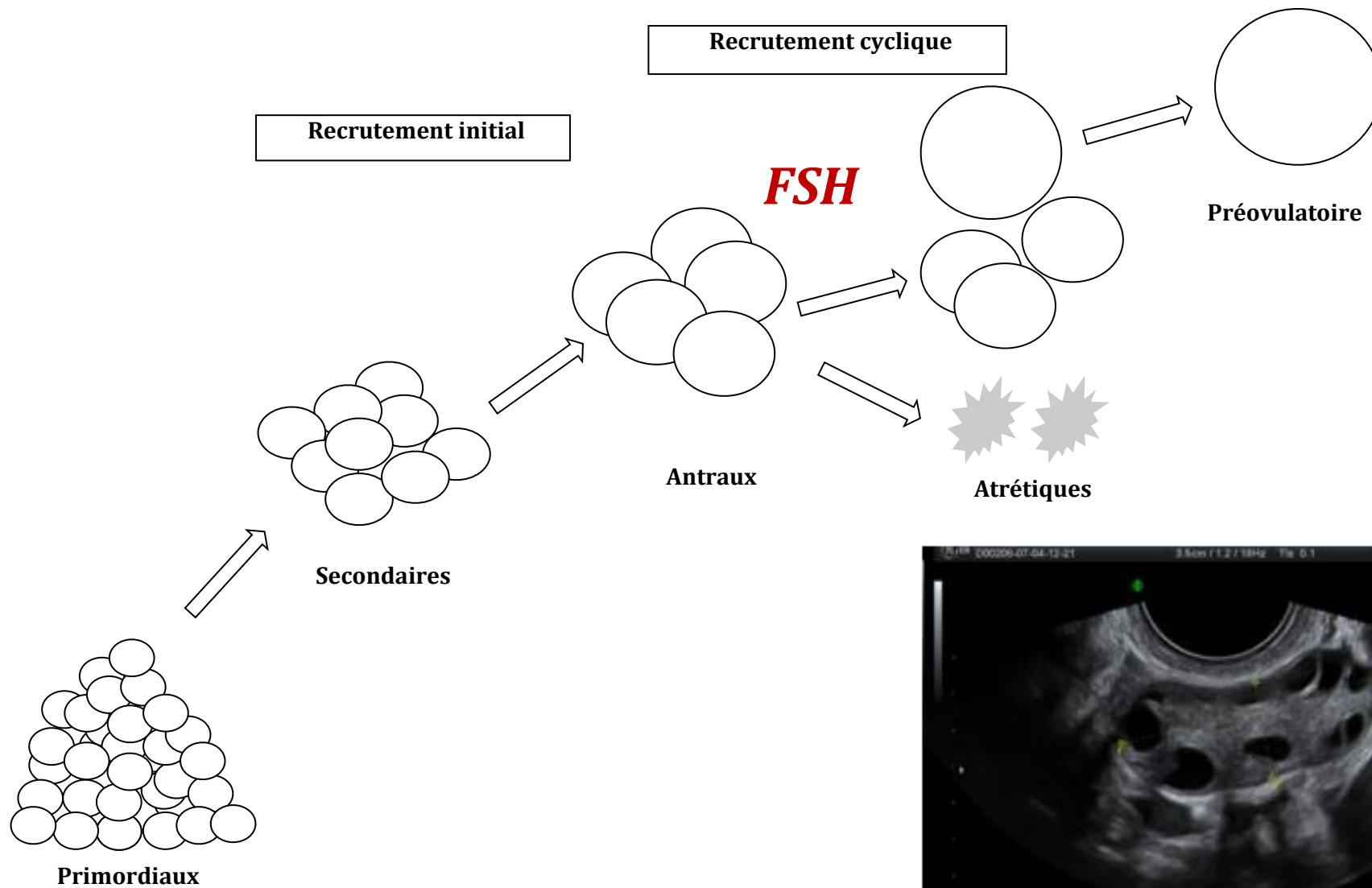
# Fonction ovarienne après ttt du cancer

Follicules  
primordiaux

Diagnostic de cancer



# Folliculogénèse



# Chimiothérapie et effets utérins

Outcome	Unexposed (17,844 patients, 29,778 total cycles)			Cancer (142 patients, 333 total cycles)			Odds ratio (95% CI)	P value
	No.	%	Range	No.	%	Range		
Pregnancies in first cycles <sup>a</sup>	10,292	57.7	57.0–58.4	68	48.2	40.1–56.4	0.68 (0.49–0.95)	.029
Miscarriages in first cycles <sup>b</sup>	2,839	27.6	26.7–28.5	16	23.5	15.0–34.9	0.81 (0.46–1.42)	NS
Biochemical (n)	1,290			6				
Clinical (n)	1,327			9				
Ectopic (n)	222			1				
Deliveries in first cycles <sup>a</sup>	7,453	41.8	41.0–42.4	52	36.9	29.4–45.1	0.81 (0.58–1.15)	NS
Pregnancies in all cycles <sup>a</sup>	16,589	55.7	55.1–56.2	182	54.7	49.3–59.9	1.07 (0.86–1.34)	NS
Implantation rate	36.7		36.3–37.1	37.4		33.6–41.1	1.09 (0.93–1.25)	NS
Miscarriages in all cycles	4,870	28.7	28.7–30.1	48	26.4	20.0–32.8	0.75 (0.54–1.05)	NS
Biochemical (n)	2,257			31				
Clinical (n)	2,323			16				
Ectopic (n)	290			1				
Deliveries in all cycles <sup>a</sup>	11,719	39.4	38.8–39.9	134	40.2	35.0–45.5	1.19 (0.96–1.50)	NS

Outcome	Unexposed (17,844 patients, N = 29,778 cycles)			Chemotherapy (44 patients, N = 113 cycles)			Radiotherapy (9 patients, N = 19 cycles)			Surgery (35 patients, N = 80 cycles)			Combination therapy (54 patients, N = 121 cycles)		
	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI
Pregnancies/cycle	16,589	55.7	55.1–56.2	60	53.1	43.9–62.3	10	52.6	30.2–75.1	43	53.8	42.8–64.7	69	57.0	48.2–65.9
Miscarriages/pregnancy	4,891	29.5	27.2–28.6	15	25.0	14.0–36.0	3	30.0	1.6–58.4	16	37.2	22.8–51.7	14	20.3	10.8–29.8
Biochemical (n)	2,268			3			0			8			5		
Clinical (n)	2,333			10			3			8			9		
Ectopic (n)	290			2			0			0			0		
Deliveries/cycle	11,698	39.3	38.7–39.8	45	39.8	30.8–48.9	7	36.8	15.2–58.5	27	33.8	23.4–44.1	55	45.5	36.6–54.3

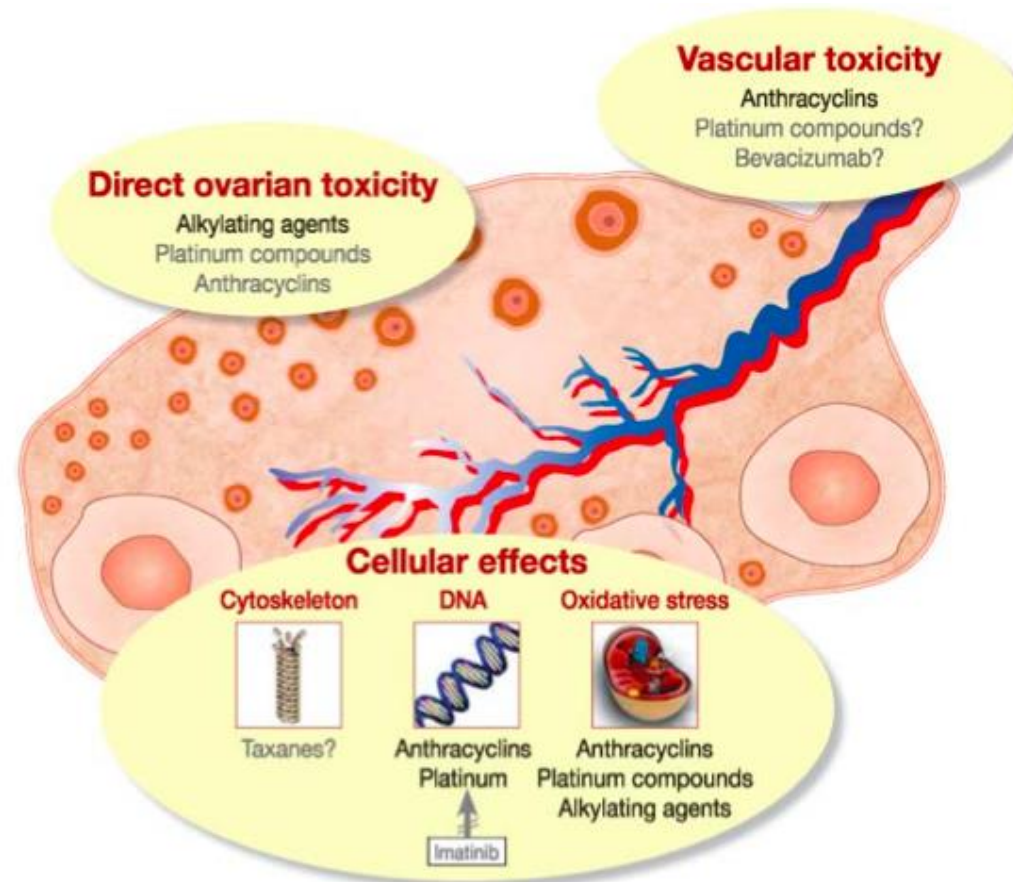
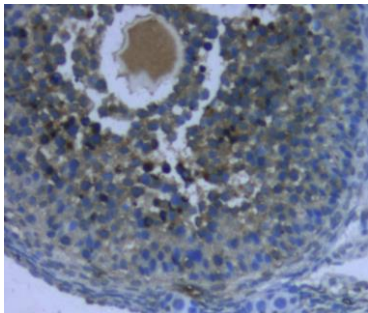
**Absence d'effet sur la réceptivité endométriale**



# Toxicité ovarienne de la chimiothérapie

*Fibrose tissulaire*

*Apoptose des follicules en croissance*



*Lésions vasculaires*

*Activation folliculaire ou Burn-out*

Oktaý et al., Cancer Treat Rev 2012

Blumenfeld et al., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012

# Œonadotoxicité en fonction du type de chimiothérapie

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible	Risque inconnu
Cyclophosphamide	Cisplatine	Methotrexate	Irinotecan
Cholarambucil	Adriamycine	5-Fluorouracil	Imatinib
Melphalan	Paclitaxel	Vincristine	Taxanes
Busulfan	Doxorubicine	Actinomycin D	Thérapies ciblées
Ifosfamide		Bleomycine	
Procarbazine			
Thiotepa			

# Effets de la radiothérapie

- **Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire**
  - **Fonctionnement ovarien**
  - **Effet utérin (Implantation + croissance foetale)**
  - **Sein: pas d'impact sur la fonction ovarienne**
- 
- Action cytotoxique: cellules de la granulosa, ovocytes,
  - Fibrose stromale, atrophie ovarienne, atteinte vasculaire
  - Action génotoxique: transmission de mutations
  - Après curiethérapie : atrophie endométriale, sténose cervicale, synéchies vaginales

**Relation dose/âge/radiosensibilité**

# Radiosensibilité ovarienne

## En fonction de la dose délivrée

- Dose moyenne de stérilisation ovarienne entre 3.2-20 Gy **DL50 2 Gy**

*Grigsby P et al. Red J 1995*

- Avant la puberté, dose unique  $\leq 10$  Gy en TBI : IOP chez 55-80% des patientes

- Plus la dose de RT est faible et fractionnée, plus la possibilité d'une réparation des dommages folliculaires est élevée

*Lo Presti et al. Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 2004*

- La dose délivrée aux ovaires est proportionnelle à leur situation / V traité

# Radiosensibilité ovarienne

## En fonction de l'âge

Age	Dose (Gy)
Naissance	20
10 ans	18
20 ans	16.5
30 ans	14
35 ans	5
40 ans	1.5

**IOP radio-induite en fonction de l'âge  
et d'une RT fractionnée**

Wallace WH et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005

**La préservation du capital folliculaire est inversement proportionnelle à l'âge**

# Effets de la radiothérapie

Risque élevé d'IOP	Risque intermédiaire d'IOP	Radiosensibilité ovarienne	Radiosensibilité utérine
Irradiation corporelle totale	RT abodmino-pelvienne de 10-15 Gy	Dose unique plus délétère que dose fractionnée	Domage potentiellement irréversible 14-30 Gy
Irradiation pelvienne $\geq 4$ Gy sur 2 ovaires / RT abdo ou pelvienne $\geq 15$ Gy RT crânienne $\geq 40$ Gy		RT abdo ou pelvienne $\geq 15$ Gy RT crânienne $\geq 40$ Gy	
Craniospinale			

Col utérin : Curiethérapie pré opératoire 60 Gy  
Radiothérapie 45-60 Gy

# Signes cliniques d'altération de la fonction ovarienne

➔ Raccourcissement des cycles menstruels

➔ Cycles irréguliers

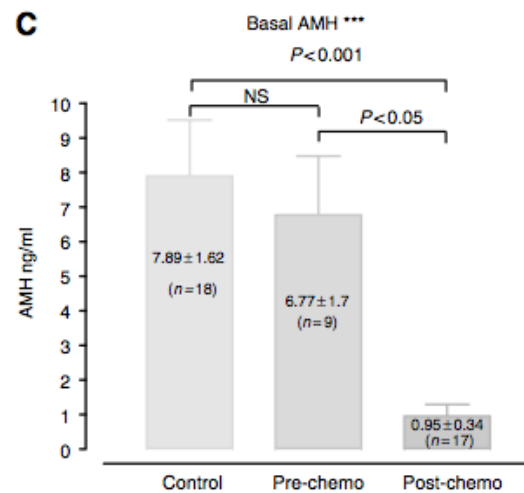
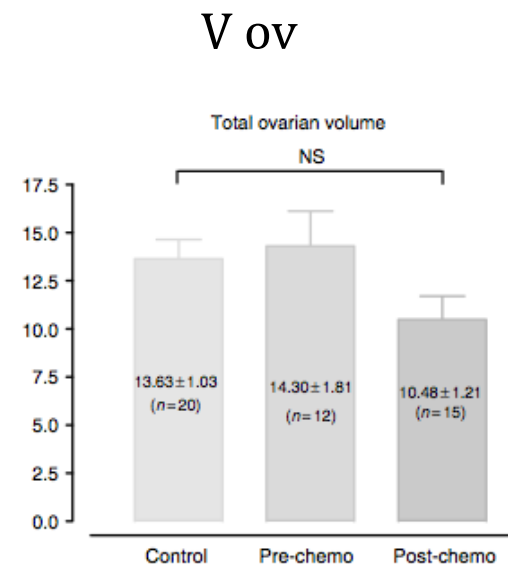
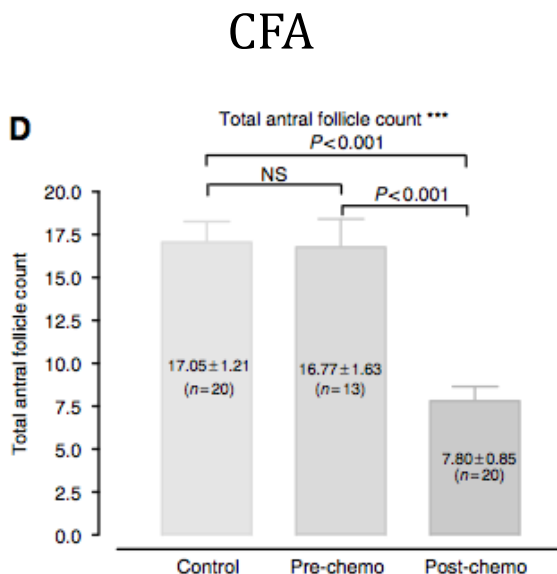
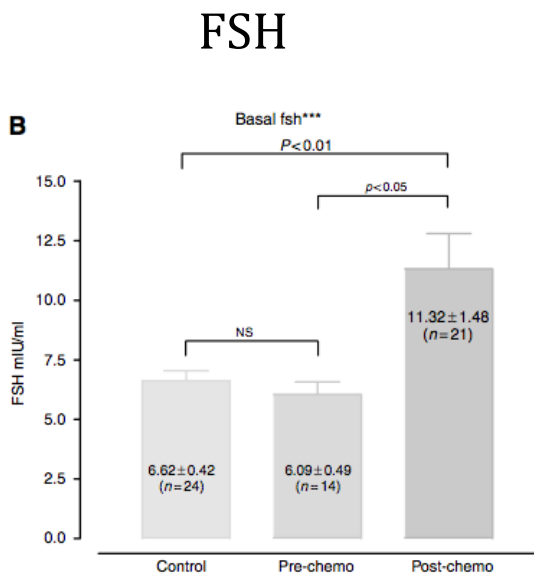
➔ Aménorrhée

# Risque d'aménorrhée chimio induite

Risque élevé > 80 %	Risque modéré 30-70%	Risque faible <20%	Aucun risque	Risque inconnu
6 CMF, FEC, FAC chez F > 39 ans	6 CMF, FEC, FAC Chez F entre 30 et 39 ans  AC chez F > 39 ans	6 FEC, FAC chez F < 30 ans  AC chez F entre 30 et 39 ans	Méthotrexate 5 Flurouracile	Taxanes
<u>Agents alkylants</u> Cyclophosphamide Busulfan Melphalan Ifosfamide Chlorambucil		<u>Protocoles sans alkylants</u> ABVD CHOP COP	Vincristine	Oxaliplatine Irinotecan
Protocoles avec procarbazine BEACOPP ...		Anthracyclines		Thérapies ciblées

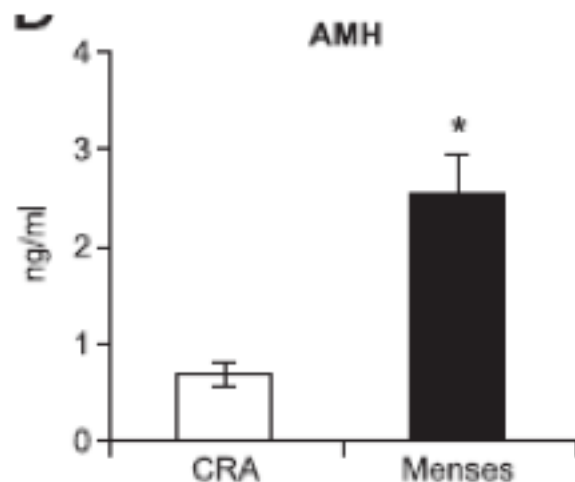


# Insuffisance ovarienne prématurée après CT



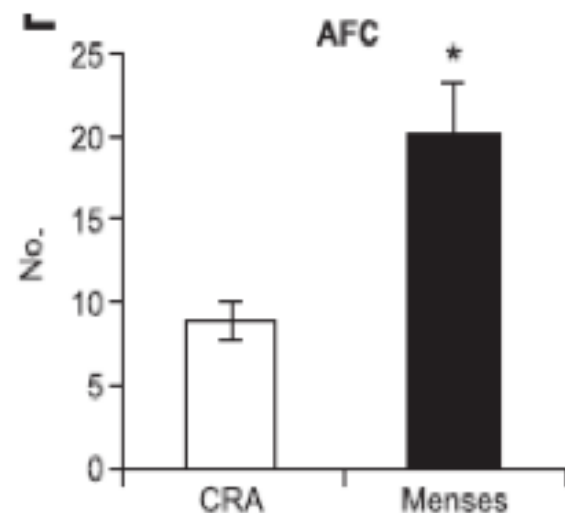
AMH

# Aménorrhée induite par la CT (CRA)



Patientes avec AMH pré -ttt < 1.9 ng/ml devenaient aménorrhéiques

***AMH pourrait prédire la fonction ovarienne à long terme après traitement***



Plus le CFA initial était élevé, plus le taux de reprise des cycles étaient élevé



# Fertilité chez les survivantes d'un cancer du sein

## Incidence des grossesses

- 12.7%

Hamy, RBO 2016

- 13% chez des femmes de moins de 35 ans

Blakely, Cancer 2004

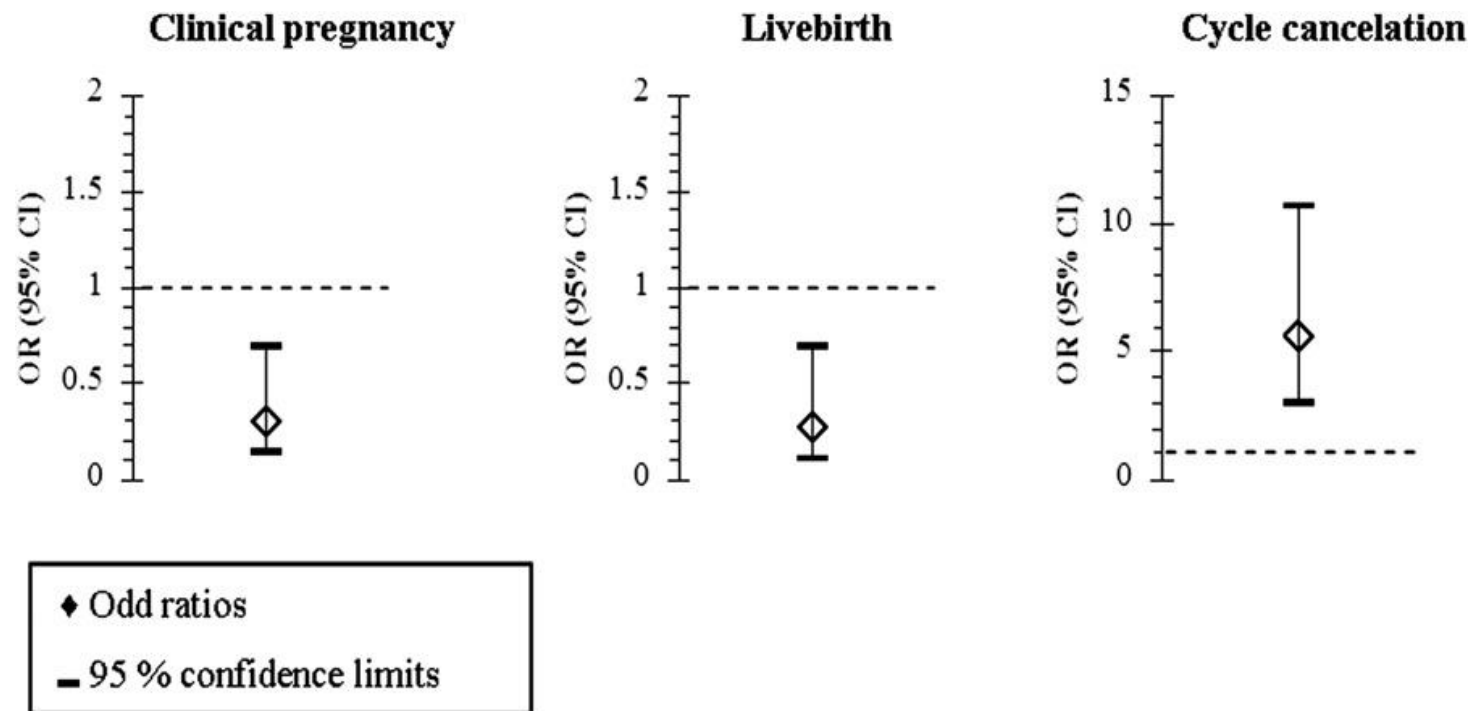
- 3% chez des femmes de moins de 45 ans

Mueller, Cancer 2003

- 3.6% chez des femmes de moins de 45 ans

Kroman, Acta Oncologica 2008

# Efficacité de la stimulation ovarienne après traitement anti-cancéreux



**Moindre efficacité de la FIV après traitements anti-cancéreux**

# Fonction ovarienne après ttt du cancer

Age

Statut  
folliculaire  
ovarien

Sensibilité/  
chimio

Type de  
cancer

Protocole de  
CT/RT

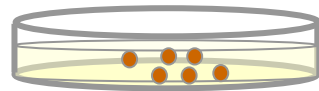
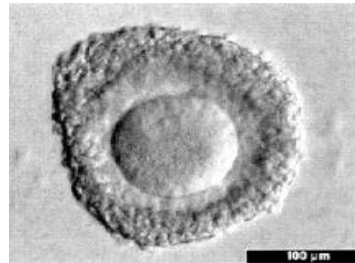
Doses de  
CT/RT



**Prédire la fonction ovarienne après chimiothérapie reste un challenge**

# Techniques de PF

**Crypréservation ovocytaire/ embryonnaire  
après stimulation ovarienne**



**Crypréservation ovocytaire/ embryonnaire  
Après maturation in vitro**



**Prévention endocrine par les  
agonistes de la GnRH**

# Stratégies de PF

- **Âge, statut pubertaire**
- **Type de cancer**
- **Le protocole de chimiothérapie/radiothérapie prévue**
- **Statut folliculaire ovarien: CFA, AMH**
- **Urgence ou non de la PF**
- **Présence ou non d'un partenaire masculin**
- **La présence possible ou non de métastases ovariennes**
- **Choix de la patiente**
- **Les possibilités futures d'utilisation des gamètes congelés**

# **La prévention endocrine par les agonistes de la GnRH (GnRHa)**

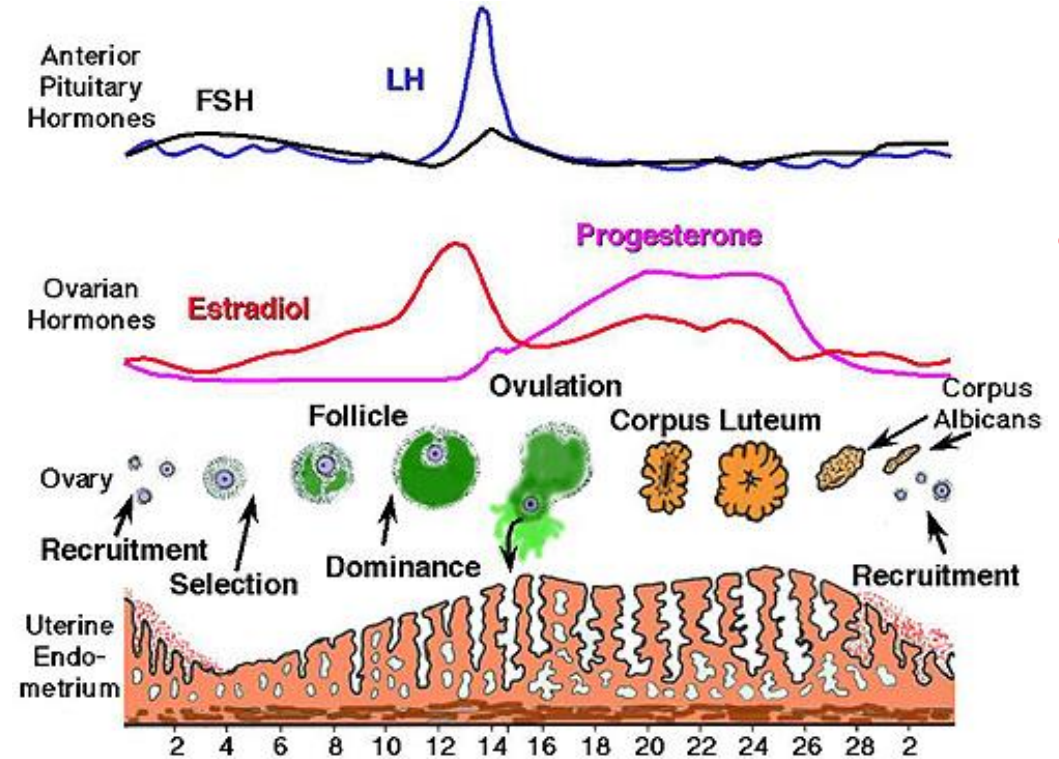
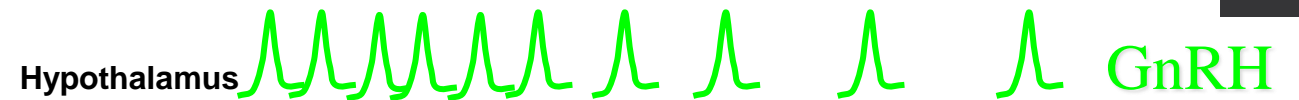


# Prévention endocrinienne par les GnRHa

Efficacité très controversée

- **Physiopathologie:**

1. Mise au repos de l'axe gonadotrope
2. Diminution de la perfusion ovarienne due à l'hypoestrogénie
3. Effet direct sur certains facteurs intra-ovariens
4. Up-regulation de molécules anti-apoptotiques



-  
GnRH analogues

# Prévention endocrinienne par les GnRHa

- **Avantages:**

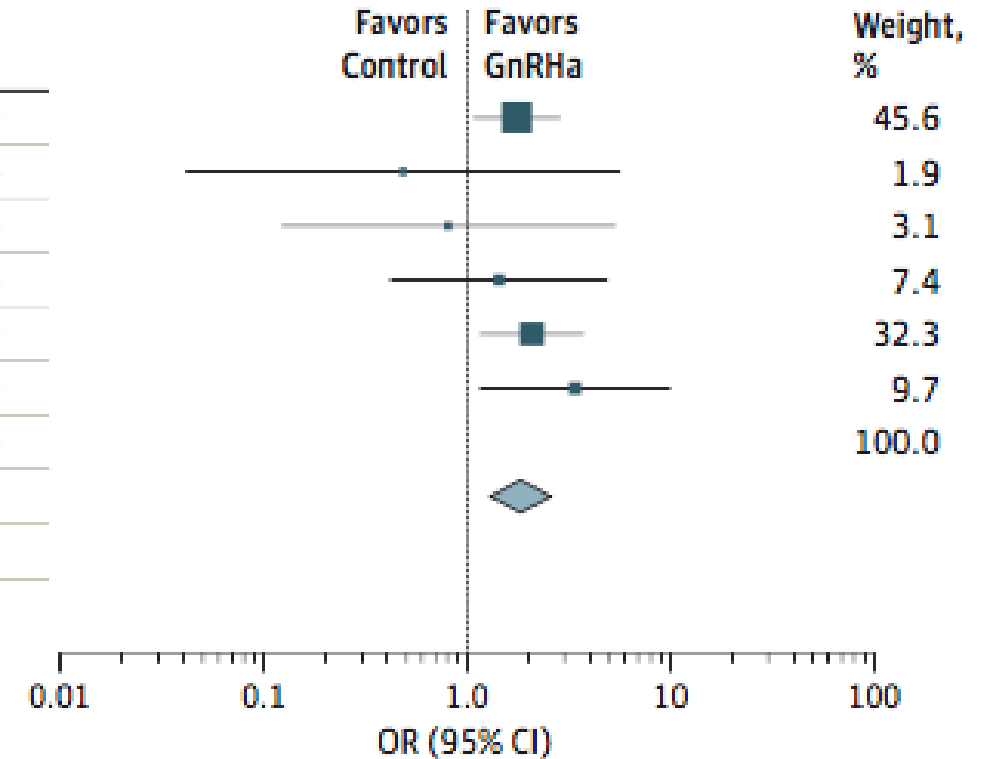
1. Pas de délai
2. Contraceptif
3. Aménorrhée induite

- **Inconvénients**

1. Hypoestrogénie
2. Effets à court terme: flush, sécheresse vaginale
3. Effets à long terme: ↓ densité minérale osseuse

# Prévention endocrine par les GnRH $\alpha$

Source	GnRH $\alpha$		Control		OR, 95% (CI)	Weight, %
	Events	Total	Events	Total		
Del Mastro et al, <sup>30,51</sup> 2011	88	139	60	121	1.75 (1.07-2.88)	45.6
Gerber et al, <sup>29</sup> 2011	28	30	29	30	0.48 (0.04-5.63)	1.9
Munster et al, <sup>28</sup> 2012	23	26	19	21	0.81 (0.12-5.34)	3.1
Elgindy et al, <sup>35</sup> 2013	41	46	40	47	1.44 (0.42-4.90)	7.4
Song et al, <sup>37</sup> 2013	53	89	39	94	2.08 (1.15-3.74)	32.3
Moore et al, <sup>36</sup> 2015	61	66	54	69	3.39 (1.16-9.94)	9.7
Total (95% CI)		396		382	1.85 (1.33-2.59)	100.0
Total events	294		241			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ , $\chi^2 = 3.46$ , $df = 5$ ( $P = .63$ ); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 3.61$ ( $P < .001$ )						



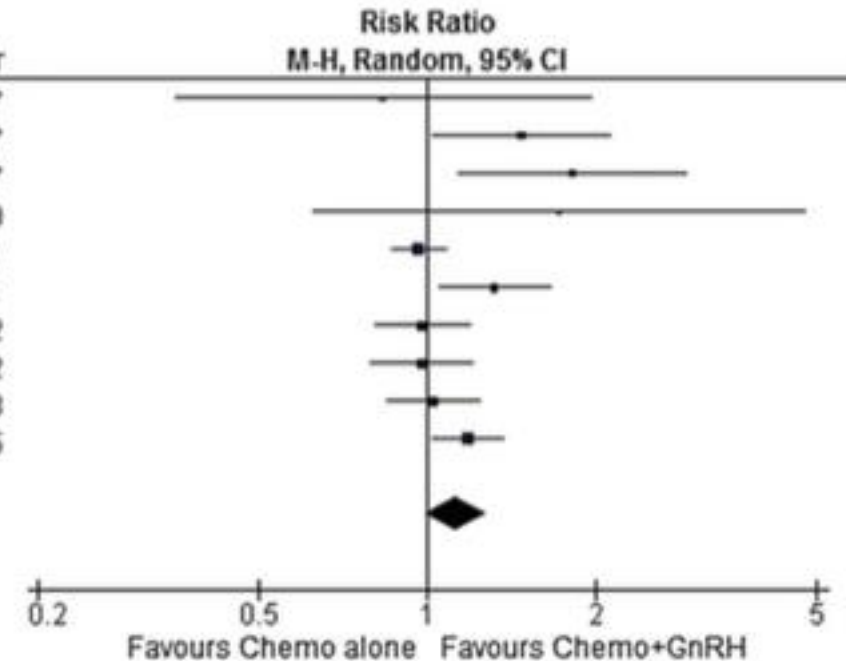
Reprise des cycles à 12-24 mois

Munhoz et al, JAMA 2015

# Prévention endocrine par les GnRH

Study or Subgroup	GnRH+Chemo		Chemo alone		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Waxman et al., 1987	4	8	6	10	1.9%	0.83 [0.35, 1.97]	1987
Gilani et al., 2007	15	15	10	15	7.4%	1.48 [1.02, 2.13]	2007
Giuseppe et al., 2007	14	14	8	15	5.3%	1.82 [1.14, 2.91]	2007
Sverrisdottir et al., 2009	10	66	5	57	1.4%	1.73 [0.63, 4.76]	2009
Gerber et al., 2011	28	30	29	30	16.8%	0.97 [0.86, 1.08]	2011
Del Mastro et al., 2011	88	148	60	133	11.9%	1.32 [1.05, 1.66]	2011
Munster et al., 2012	23	26	19	21	13.3%	0.98 [0.80, 1.19]	2012
Demeestere et al., 2012	36	45	32	39	12.8%	0.97 [0.79, 1.20]	2012
El Gindy et al., 2013	41	50	40	50	13.6%	1.02 [0.85, 1.24]	2013
Moore et al. 2015	61	66	54	69	15.7%	1.18 [1.02, 1.36]	2015
<b>Total (95% CI)</b>		<b>468</b>		<b>439</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.12 [0.99, 1.27]</b>	

Total events 320 263  
 Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.02$ ;  $\chi^2 = 24.36$ ,  $df = 9$  ( $P = 0.004$ );  $I^2 = 63\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 1.78$  ( $P = 0.07$ )

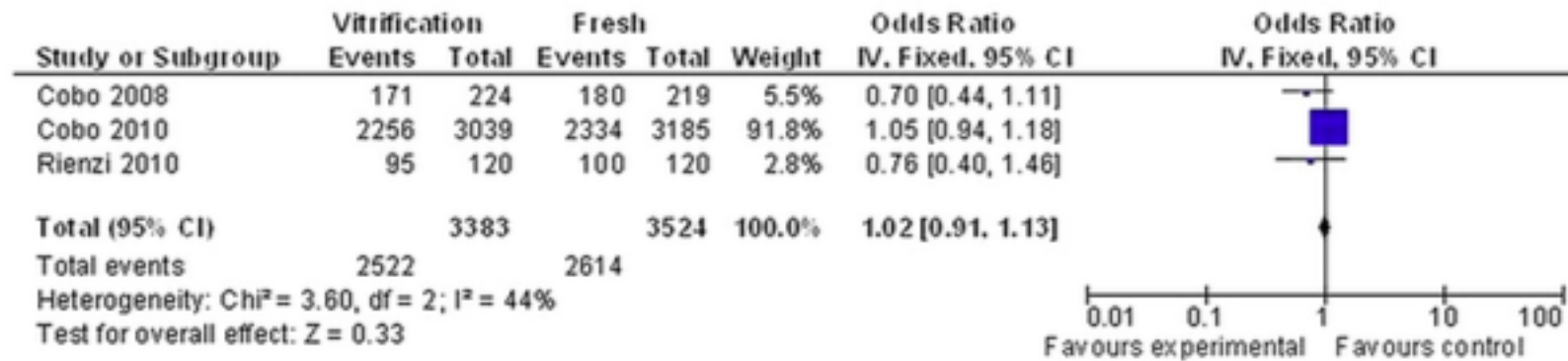


# **La cryopréservation ovocytaire/embryonnaire après stimulation ovarienne**

# PF féminine

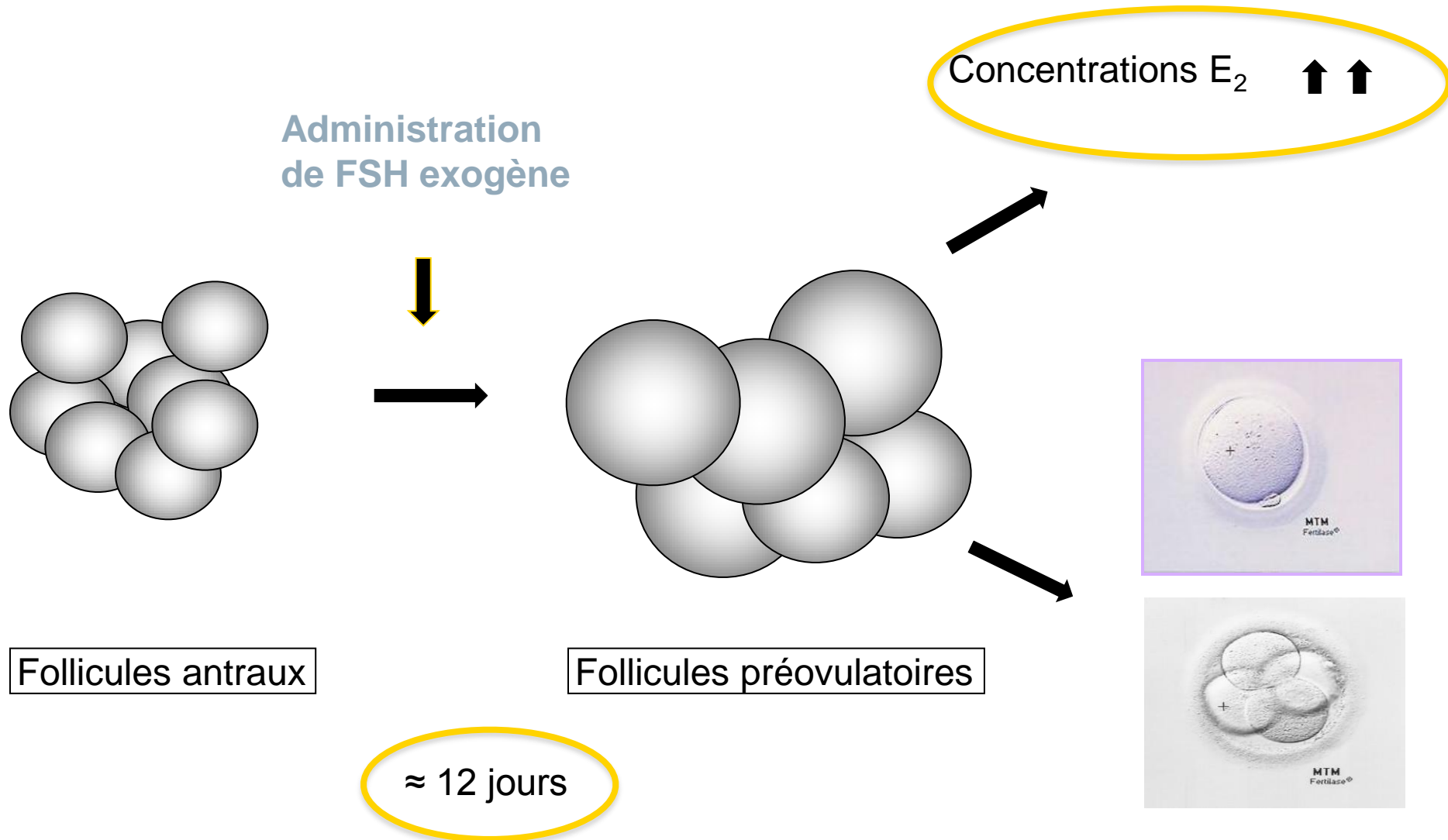
- Améliorations des techniques de congélation: vitrification

## B Vitrification vs. Fresh oocytes. Fixed effects model



- Devenir des ovocytes vitrifiés comparable à celui des ovocytes frais

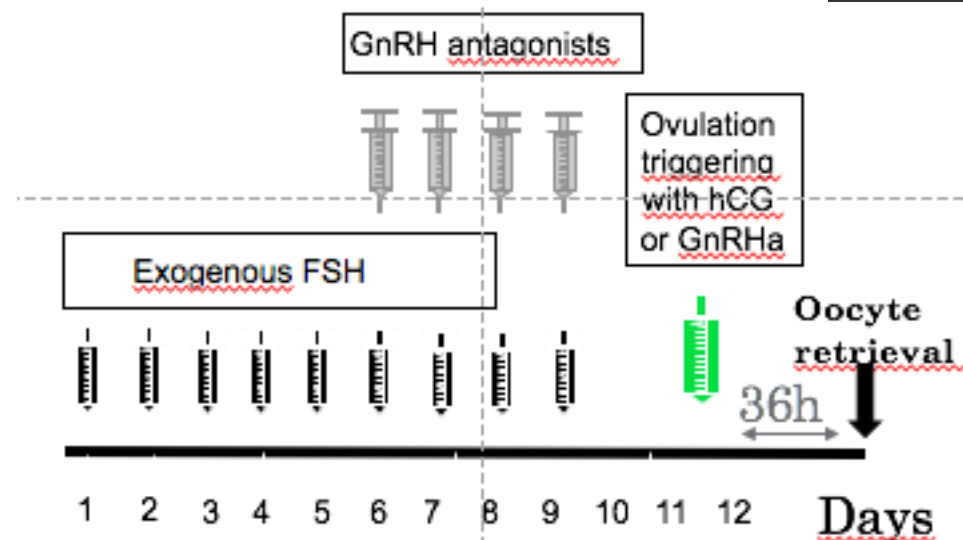
# Stimulation ovarienne



# Stimulation ovarienne

## Spécificités en PF féminine

- Urgente et unique: protocoles « random start »
- Objectif : nombre d'ovocytes matures maximal
- Éviter toute complication: SHO, TE  
(protocole antagoniste, déclenchement par agonistes de la GnRH)
- CI adénocarcinome mammaire (risque prolifération tumorale)



**Ne pas retarder le traitement anti-cancéreux**



# Réponse ovarienne à la stimulation

ORIGINAL ARTICLE: FERTILITY PRESERVATION

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

Javier Domingo, M.D.,<sup>a</sup> Vicente Guillén, M.D.,<sup>a</sup> Yanira Ayllón, M.D.,<sup>a</sup> María Martínez, M.D.,<sup>b</sup> Elkin Muñoz, M.D.,<sup>c</sup> Antonio Pellicer, M.D.,<sup>d</sup> and Juan A. Garcia-Velasco, M.D.<sup>b</sup>

### 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 <sup>a</sup>	9.6 ± 2.4	9.9 ± 1.6
Total FSH, IU	1,803 ± 889	1,755 ± 1,114	1,947 ± 808
Peak serum E <sup>2</sup> , pg/mL	1,744 ± 1,242	381 ± 191 <sup>a</sup>	2,109 ± 1,260
Retrieved oocytes	12.2 ± 6.5	9.8 ± 7.1 <sup>a</sup>	12.4 ± 5.4
% MII oocytes	75.3 ± 18.5	74.4 ± 22.1	74.2 ± 17.7

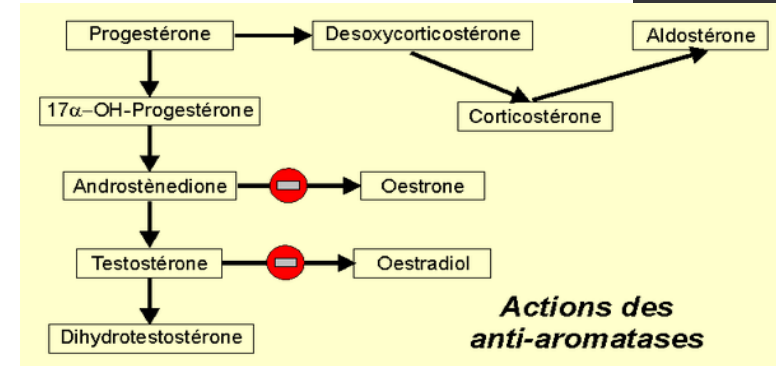
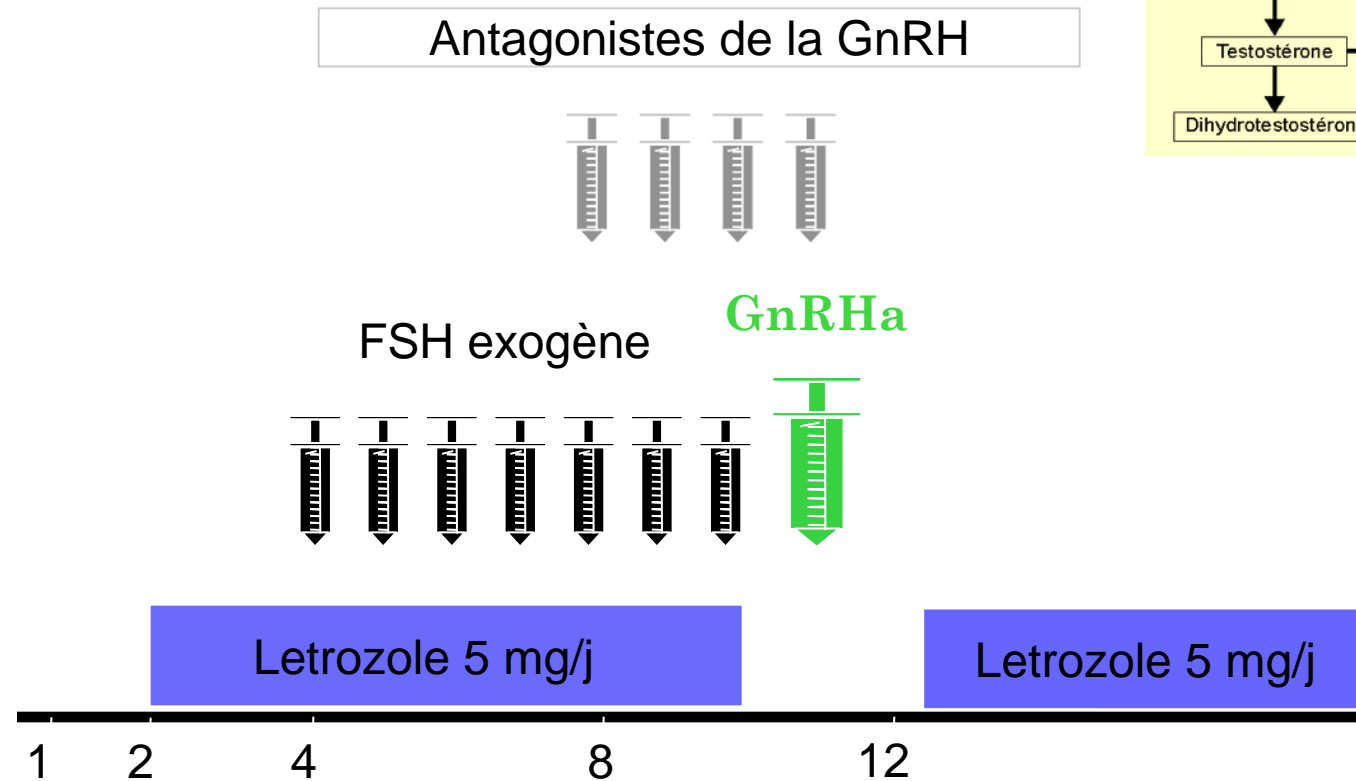
<sup>a</sup> P < .05.

# Réponse ovarienne à la stimulation

IVF parameters	Cancer n (%)±sd 65 cycles		Control n (%)±sd 122 cycles	p-value
Protocol type	LDL	39 (60.0)	102 (83.6)	0.0005
	Flare	8 (12.3)	11 (9.0)	0.48
	Antagonist	18 (27.7)	9 (7.4)	0.0004
Ampules of gonadotropin	38.0±2.0		35.6±1.5	0.28
Day of hCG administration	11.7±0.2		11.9±0.1	0.15
Peak E2	2049.9±133.5		2162.2±71.7	0.21
Number of oocytes	12.4±7.8		10.9±5.2	0.36
Insemination type <sup>a</sup>	Regular	34 (57.6)	111 (91.0)	<0.0001
	ICSI	25 (42.4)	11 (9.0)	<0.0001
Fertilization rate	Overall	0.68±0.3	0.74±0.2	0.34
	ICSI	0.77±0.18	0.87±0.18	0.052
	Conventional	0.71±0.25	0.73±0.18	0.33
Number of 2pn embryos	6.6±0.7		7.1±0.4	0.11
Day of transfer	Cancer (n)	Control (fresh) (n)		0.013
2	2	8		
3	15	72		
5	0	42		

# Les anti-aromatases

**Objectif: limiter l'hyperestradiolémie**



# Les anti-aromatases

Taux d'E2 moyen:  $405.94 \pm 256.64$  pg/mL

10.3 ovocytes ou 5.97 embryons  
congelés par patiente

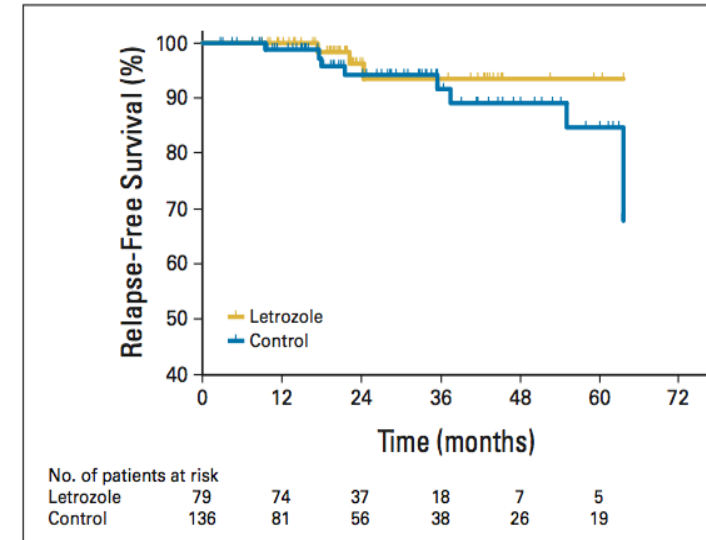
OR récidive : 0.56 (95% CI, 0.17-1.9)

Suivi moyen: 23.4 mois

Absence d'augmentation du risque de récidive de cancer du sein

Suivi de 5 ans

Étude prospective randomisée



**Fig 2.** Relapse-free survival in ovarian stimulation and control groups. Kaplan-Meier plot for relapse-free survival in letrozole and control groups.  $P = .36$  (log-rank test), hazard ratio = 0.56. The number of patients at risk at each year is shown below the graph.

Azim *et al.*, JCO 2008

Kim JCEM 2016

## Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer

*Kutluk Oktay, Volkan Turan, Giuliano Bedoschi, Fernanda S. Pacheco, and Fred Moy*

131 femmes ayant eu une PF avec protocole Letrozole

31 femmes 40 TEC (dont 22 GPA)

Âge moyen 41.5 ans

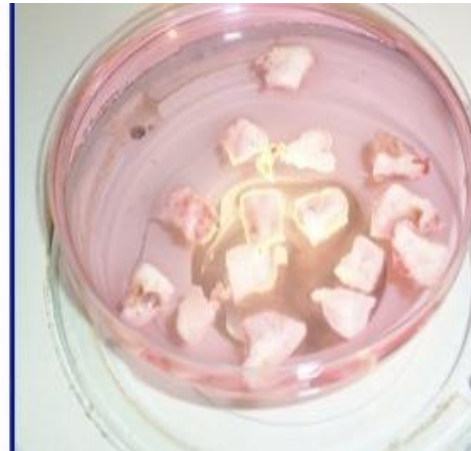
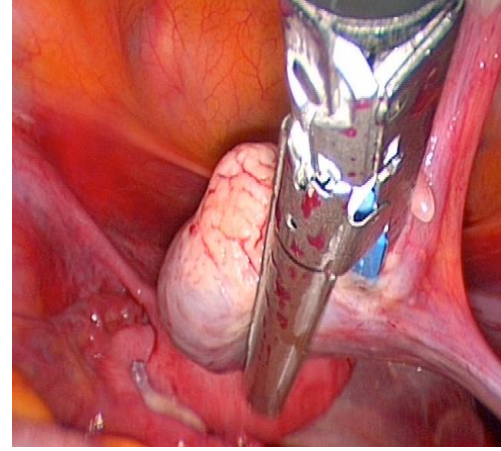
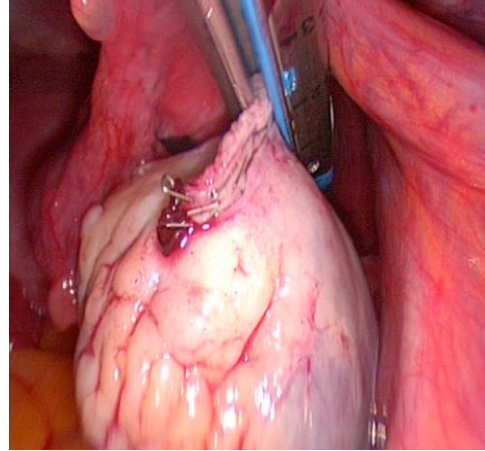
Durée moyenne après PF 5.25 ans

Taux de naissances vivantes par transfert: 45 % (vs 38%)

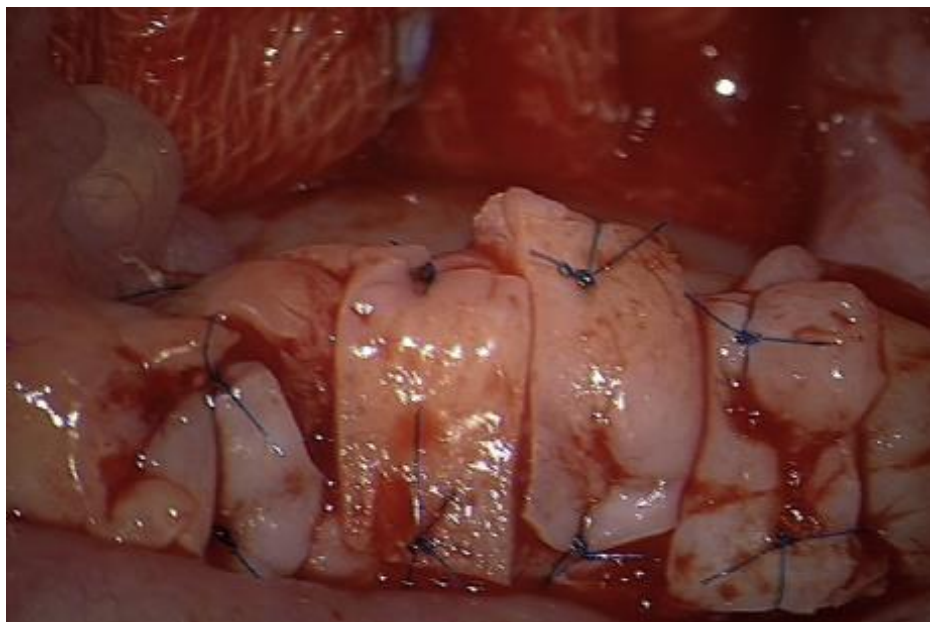
Pas d'anomalie fœtale ni malformation observées chez 25 enfants (suivi 40 mois)

# Le prélèvement de tissu ovarien

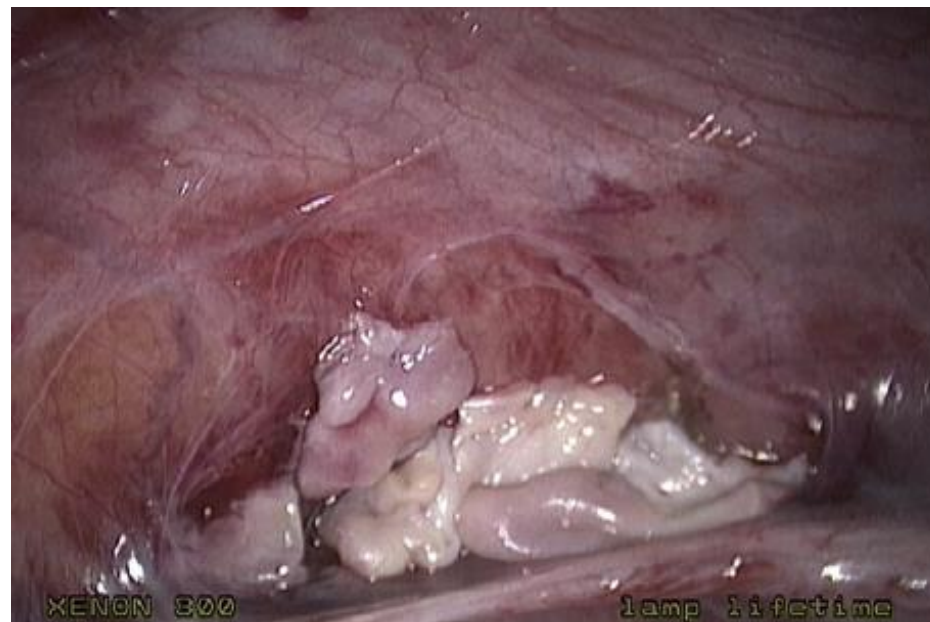
# Cryopreservation de tissu ovarien



# Cryopréservation de tissu ovarien: Greffe orthotopique



Greffe au niveau de la médulla  
ovarienne  
Donnez 2006



Greffe au niveau d'une fenêtre  
péritonéale  
Donnez 2012



# Cryopréservation de tissu ovarien: Greffe hétérotopique



# Grossesses après greffe de tissu ovarien congelé

	<u>Cryopreservation procedure</u>	Live births		<b>N</b>
		<b>Spont</b>	<b>IVF</b>	
Donnez <i>et al.</i> , Dolmans <i>et al.</i>	SF	++++	++	6
Meirow <i>et al.</i>	SF	+	+++	4
Demeestere <i>et al.</i>	SF	++	–	2
Andersen <i>et al.</i>	SF	++++	++	6
Silber <i>et al.</i>	SF	++	–	2
Piver <i>et al.</i> , Roux <i>et al.</i>	SF	++	–	2
Sanchez <i>et al.</i> , Pellicer <i>et al.</i>	SF	++	++ (twins)	4
Revel <i>et al.</i>	SF	–	++	2
Dittrich <i>et al.</i>	SF	+++	+	4
Revelli <i>et al.</i>	SF	+		1
Callejo <i>et al.</i>	SF		+	1
Stern <i>et al.</i>	SF		++	2
Kawamura <i>et al.</i>	VF		+	1

**37 naissances vivantes**

# Grossesses après greffe de tissu ovarien congelé

Teams	Number of transplanted women	Women who conceived	Women who gave birth	Number of live births	Miscarriages
Donnez, Dolmans	13	3	3	6 (*)(**)	
Andersen, Macklon	25	6	4	6(*)(**)	2
Pellicer	22	4	3	4	1
Dittrich	20	7	4 (+2***)	4 (+2***)	1
	80	20 (25%)	14	20	

Taux de grossesse 25 %

Donnez Dolmans Curr Op 2015

Restauration fonction endocrine 93%, en 3.5-6.5 mois

Donnez FS 2013

# Où greffer?

## GREFFE HÉTÉROTOPIQUE

## GREFFE ORTHOTOPIQUE

### AVANTAGES

Plusieurs greffes successives possibles  
 Procédure aisée  
 Monitoring facile  
 Ponction folliculaire aisée

Conception naturelle possible  
 Restauration démontrée de la fertilité  
 Environnement folliculaire favorable

### INCONVENIENTS

Absence de preuve d'une restauration de la fertilité  
 Nécessité d'une FIV  
 Effets de l'environnement local sur la qualité ovocytaire inconnue

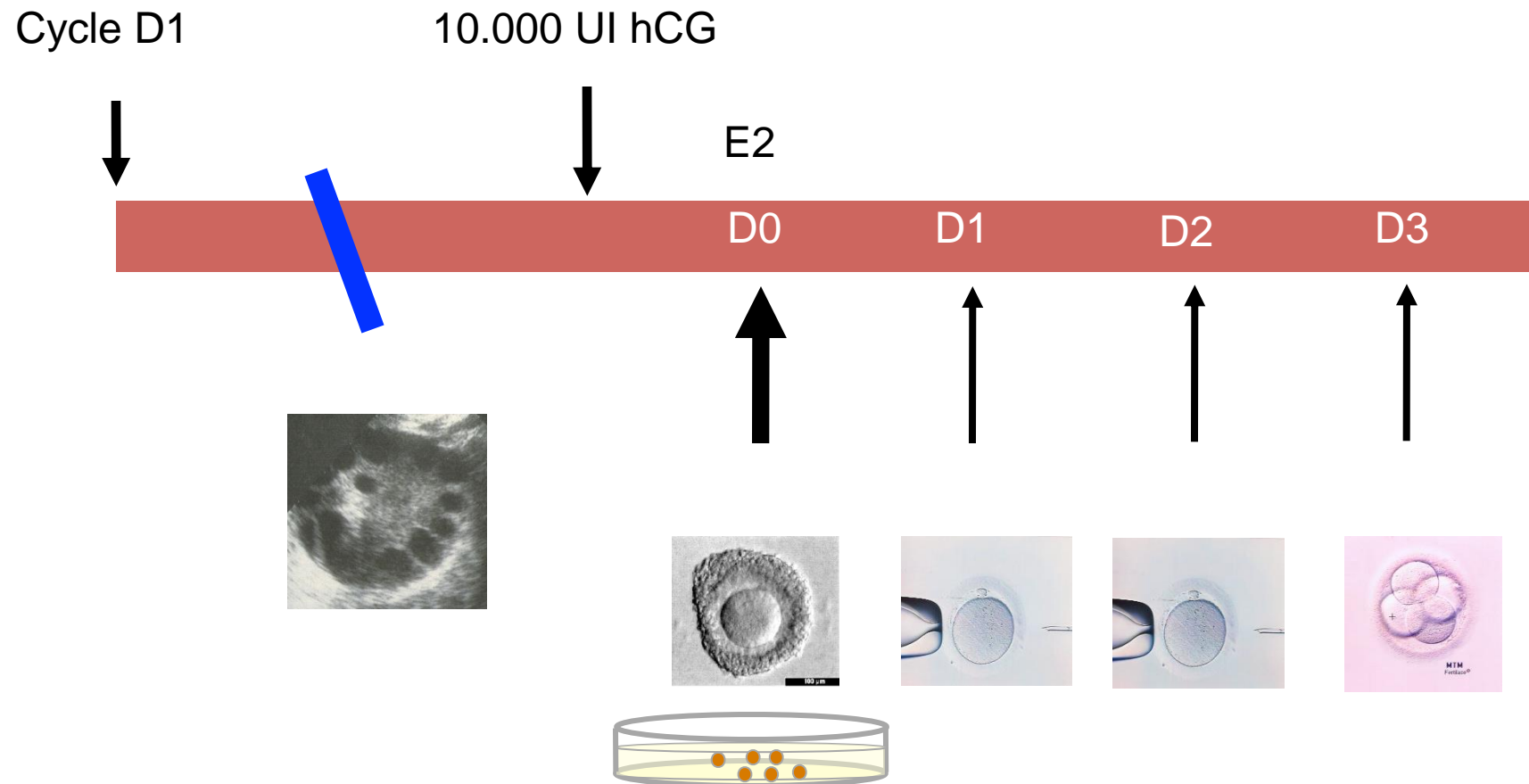
Procédure invasive

# Risque de réintroduction de cellules malignes

RISQUE ÉLEVÉ (> 11%)	RISQUE MODÉRÉ (0.2-11%)	RISQUE FAIBLE (<0.2%)
Leucémie	Cancer du sein stade IV lobulaire infiltrant	Cancer du sein stade I-II canaulaire infiltrant
Neuroblastome	Cancer du colon	Carcinome épidermoïde du col
Lymphome de Burkitt	Adénocarcinome du col Lymphome non Hodgkinien Sarcome d'Ewing	Maladie de Hodgkin Ostéosarcome Rhabdomyosarcome Tumeur de Wilm

# La maturation in vitro (MIV)

# La maturation in vitro





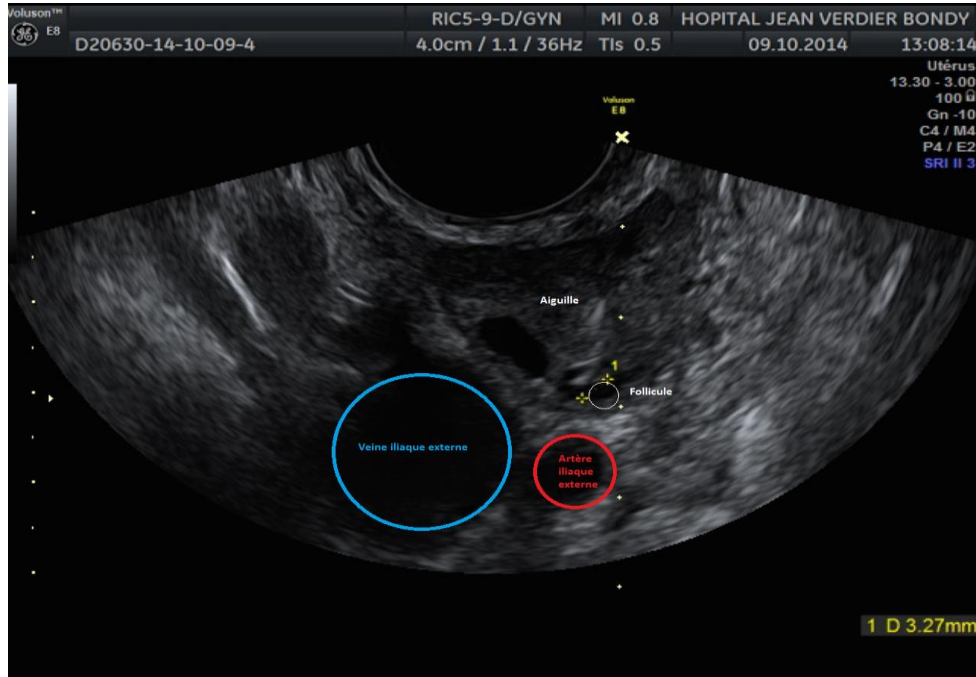
# La maturation in vitro

- ➔ Pas de stimulation ovarienne
- ➔ Pas d'augmentation supra-physiologique des taux d'estradiol sériques
- ➔ Réalisable quelle que soit la phase du cycle menstruel

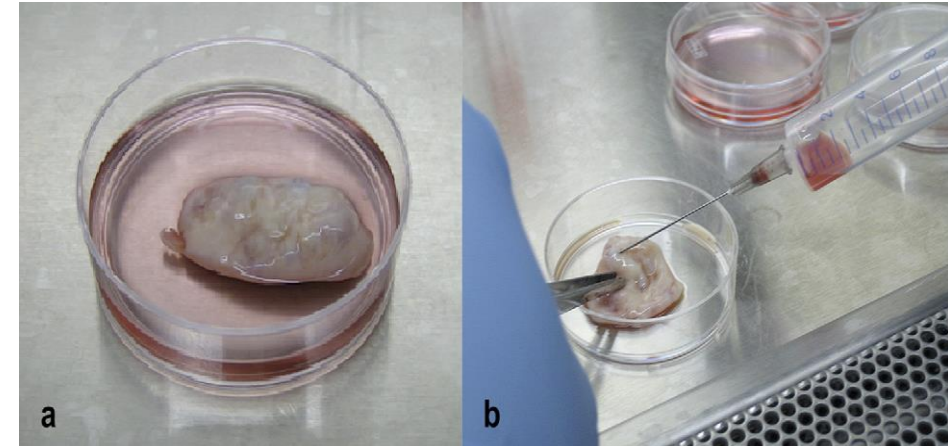
**Une alternative pour la préservation de la fertilité féminine**



# Maturation in vitro



Recueil ovocytaire in vivo

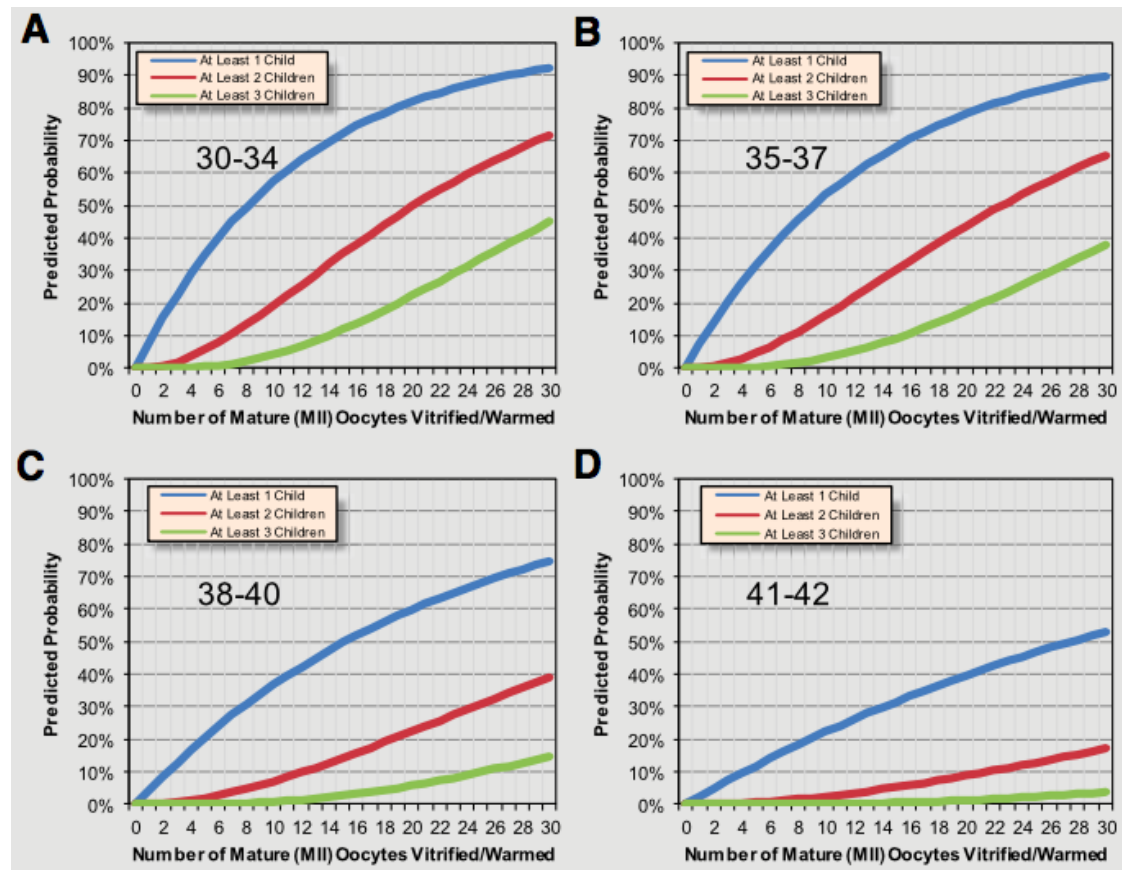


Recueil ovocytaire ex-vivo

## Valeurs seuils de l'AMH et du CFA en MIV

	Threshold of parameter ( $\geq$ )	Threshold of IVM oocytes cryopreserved ( $\geq$ )	Sensitivity [CI 95%]	Specificity [CI 95%]
AFC (n)	28	15	0.82 [0.48-0.98]	0.80 [0.75-0.85]
	21	10	0.81 [0.68-0.91]	0.68 [0.62-0.74]
	19	8	0.82 [0.72-0.90]	0.65 [0.58-0.71]
AMH (ng/mL)	3.9	15	0.90 [0.55-1.00]	0.60 [0.53-0.67]
	3.8	10	0.87 [0.72-0.96]	0.66 [0.59-0.73]
	3.3	8	0.84 [0.73-0.92]	0.65 [0.56-0.72]

AFC and AMH above 21 follicles and 3.8 ng/mL respectively, are required to obtain at least 10 IVM vitrified oocytes



Recommandent la vitrification de 15–20 MII pour F < 38 ans

# Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from *in vitro* or *in vivo* matured oocytes in *in vitro* maturation treatments with births from conventional ICSI cycles

Rubens Fadini<sup>1</sup>, Mario Mignini Renzini<sup>1</sup>, Teresa Guarnieri<sup>1</sup>, Mariabatrice Dal Canto<sup>1</sup>, Elena De Ponti<sup>2</sup>, Alastair Sutcliffe<sup>3</sup>, Mark Shevlin<sup>4</sup>, Ruggero Comi<sup>1</sup>, and Giovanni Coticchio<sup>1,\*</sup>

**Pas de différence en terme de malformations congénitales**



# MIV et PF : naissances rapportées

**Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years**

Peter S. Uzelac, M.D., Abigail A. Delaney, M.D., Greg L. Christensen, Ph.D., Henry C. L. Bohler, M.D., and Steven T. Nakajima, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Louisville, Louisville, Kentucky

# MIV

## Avantages

- Technique simple et sûre
- Congélation ovocytaire/embryonnaire
- Absence d'emploi de gonadotrophines exogènes
- Réalisable en urgence
- Réalisable quelle que soit la phase du cycle
- Association possible avec la cryopréservation de tissu ovarien
- Faible coût

## Limites

- Technique expérimentale
- Nb d'ovocytes immatures recueillis aléatoire (difficile à prédire)
- Potentiel des ovocytes/embryons congelés
- Pas de restauration de la fonction endocrine
- Peu de recul en PF (nbre naissances)

# La Transposition ovarienne



# Transposition ovarienne

- Transposition de 1 ou 2 ovaires en dehors du champ d'irradiation en préservant l'un de ses pédicules vasculaires
- par voie coelioscopique
- dans les gouttières pariéto-coliques
- Repérage impératif par des clips métalliques
- Kystes Ovariens bénins (1 cas/4)
- Risque d'échecs (10-40% cas)
- Pb des méta ovariennes





# La transposition ovarienne



JOURNAL OF  
OVARIAN RESEARCH

**RESEARCH**

**Open Access**

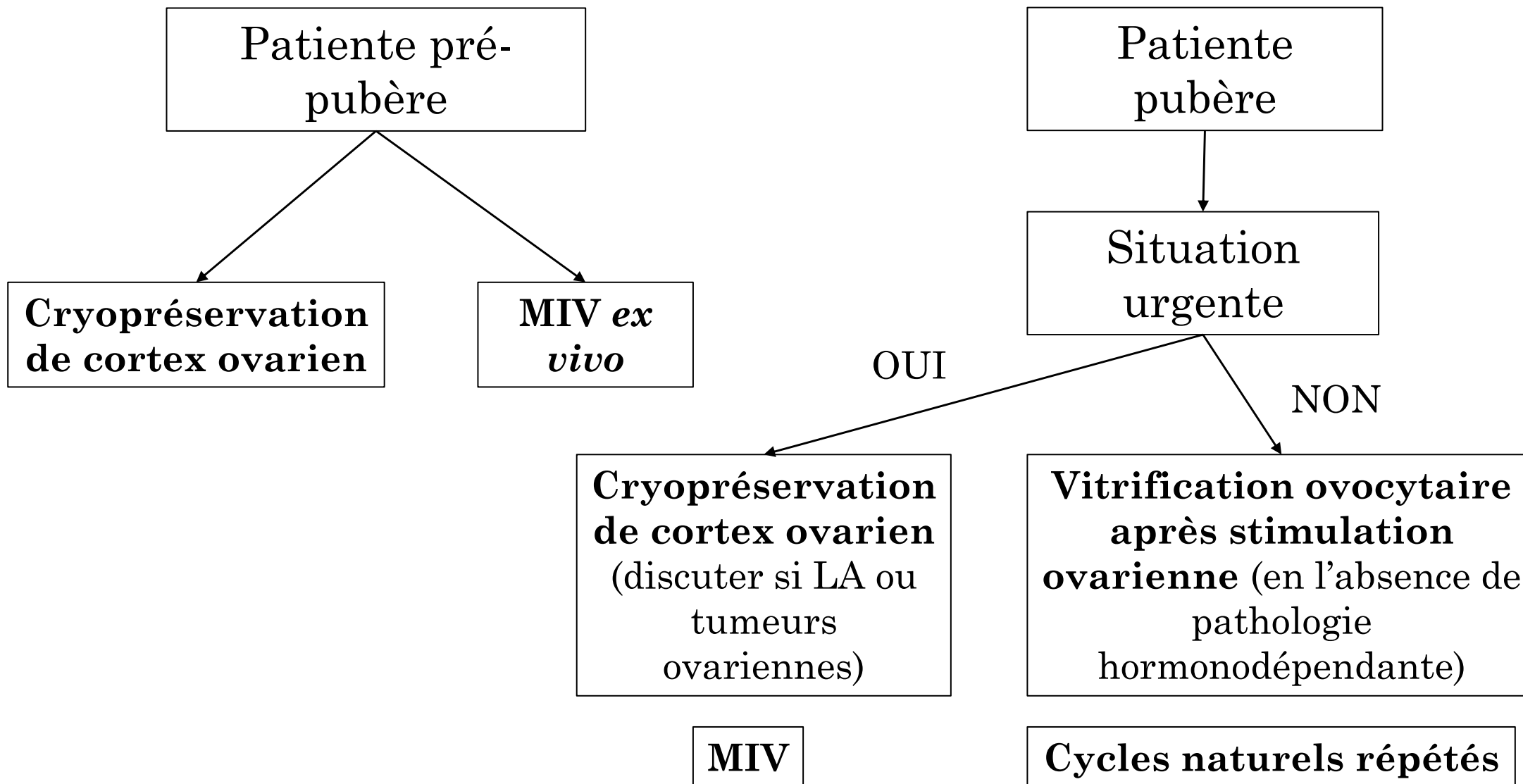
## Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis

Kumar Gubbala<sup>1†</sup>, Alex Laios<sup>2\*†</sup>, Ioannis Gallos<sup>3</sup>, Pubudu Pathiraja<sup>2</sup>, Krishnayan Haldar<sup>2</sup> and Thomas Ind<sup>1</sup>

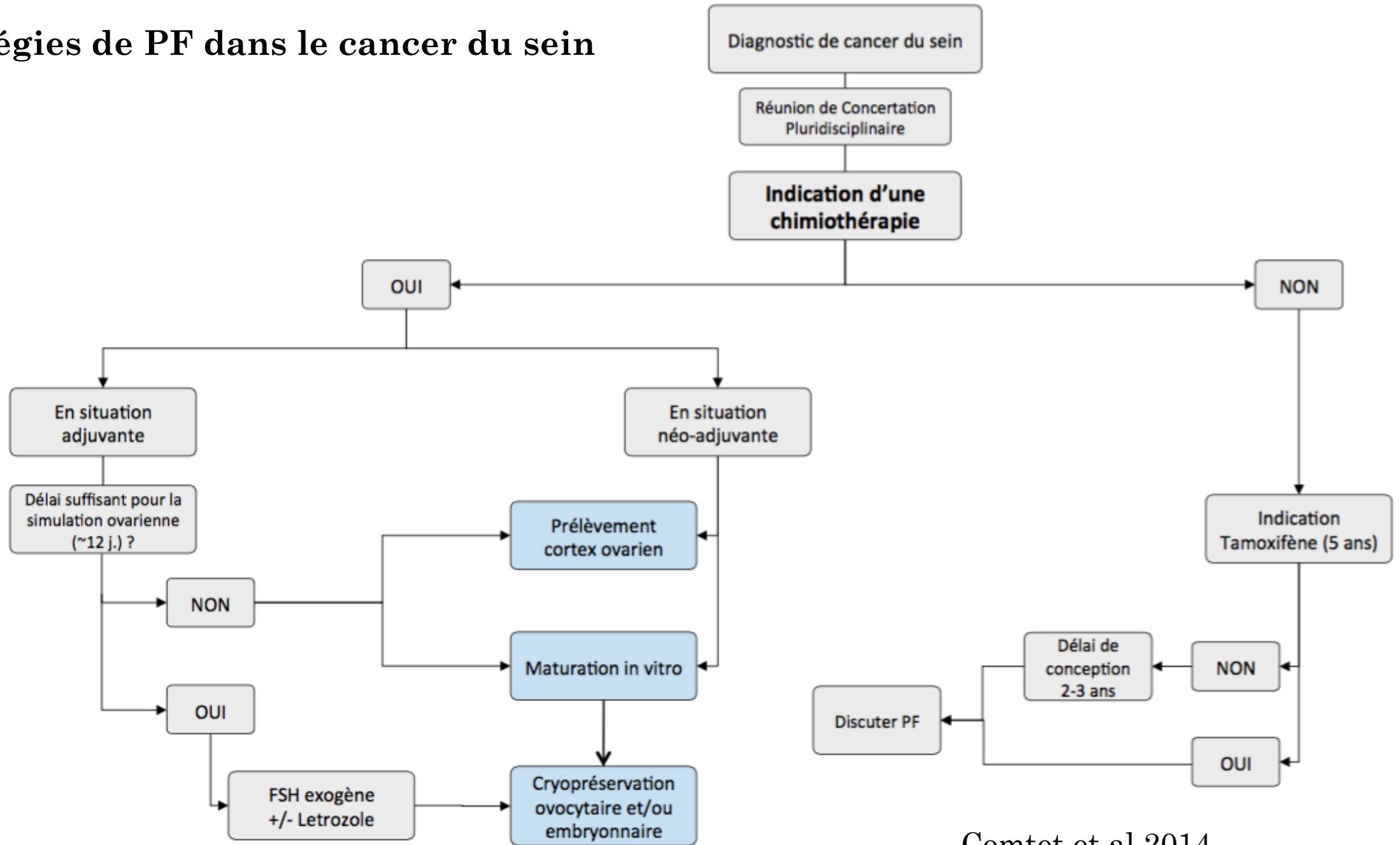
24 articles, 892 patientes

« préservation ovarienne satisfaisante

# En pratique

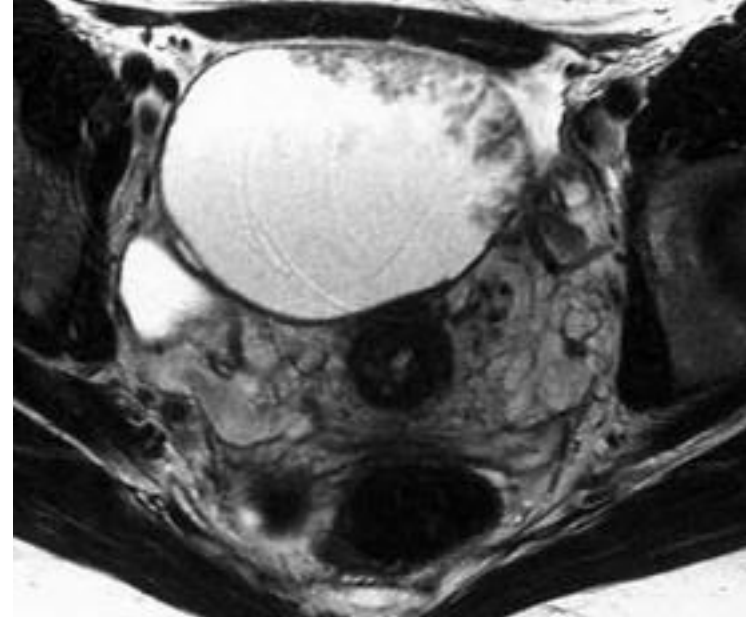


# Stratégies de PF dans le cancer du sein



# Tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité

- 1/3 des patientes < 40 ans
- Traitement conservateur d'un ovaire au minimum (kystect bilat/ annexectomie unilat + kystectomie/kystectomie unilat)
- Stimulation ovarienne possible
- TOC mais risque lié à la greffe



Darai et al., Hum Reprod update 2013  
Fortin et al., FS 2007

## **Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options**

**Emile Daraï<sup>1,2,3,\*</sup>, Raffaèle Fauvet<sup>4,5</sup>, Catherine Uzan<sup>6,7</sup>,  
Sébastien Gouy<sup>6</sup>, Pierre Duvillard<sup>8</sup>, and Philippe Morice<sup>6,7,9</sup>**

- 120 études
- stades précoces:
  - Taux de grossesse spontanée 54%
  - Taux de mortalité 5%
- Stades avancés
  - Taux de grossesse spontanée 34%
  - Taux de mortalité 2%

# Infertilité avec ATCD de TOLM

FIV nécessaire

Avec Récidive

Récidive de TOLM avec  
éléments clinique et  
histologiques favorables

Récidive de TOLM  
considérée à haut risque

FIV possible après RCP si

- Absence d'implants invasifs
- Pas de maladie résiduelle
- Micropapillaire

- Si RO normale:  
chirurgie conservatrice  
si possible  
Cryopréservation de TO +/- MIV  
Vitrif ovo après stim avant chir
- Si RO altérée:  
annexectomie uni ou  
bilatérale et préservation utérine

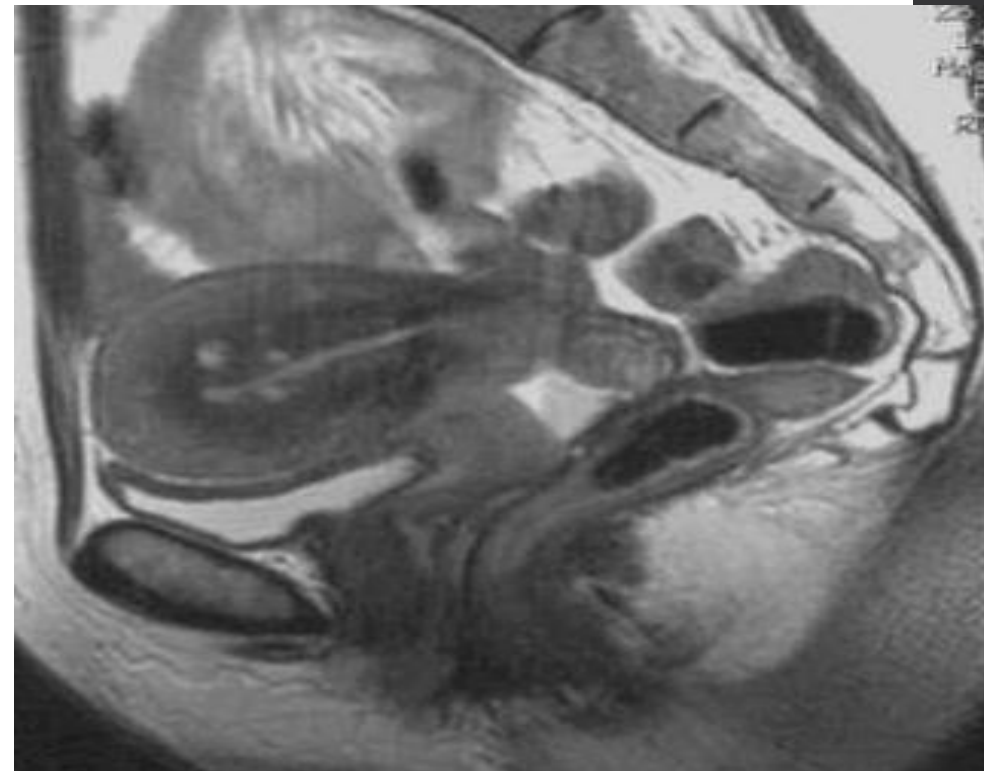
- Pas de stim avant  
chir
- Chir conservatrice si  
possible
- Sinon: TOV +/- MIV
- Discuter chir radicale  
si implants invasifs

# TOLM et stimulation ovarienne

- Probable nécessité de limiter le nombre de stimulation
- Risque potentiel de récurrence
- Suivi nécessaire
- Chirurgie radicale dès accomplissement du projet de grossesse en cas de micro-invasion ou implants péritonéaux invasifs

# Cancer du col utérin

- 28% des patientes < 40 ans
- **Traitement conservateur** : trachélectomie élargie  
stades IA1 avec emboles  
jusqu'au stade IB1 < 2 cm
- **Stimulation ovarienne possible**
- Risque de la ponction par voie transvaginale (coelioscopie)
- Problématique des utérus radiques





# Cancer de l'ovaire

- **Traitement conservateur** : possible

stades IA1

stades IC1 bas grade

CI: IB et haut grade, cellules claires

- **Taux de récurrences 11.5%**
- **Stimulation ovarienne = CI**
- Problématique des patientes mutées *BRCA1/2*: AB recommandée

# Cancer de l'endomètre

## Traitement conservateur par progestatifs:

### Indications

- hyperplasie atypique
- cancer de l'endomètre de type endométrioïde de stade Ia grade 1

> 40 ans (<4% patientes)

Récidives ++

## Place des techniques d'AMP:

Objectif obtention RAPIDE d'une grossesse avant traitement radical

# Cancer du l'endomètre

Méta analyse 34 études

Ttt conservateur

	<b>Cancer de l'endomètre (n=408)</b>	<b>Hyperplasie atypique de l'endomètre (n=151)</b>
Taux de régression des lésions	76.2%	85.6%
Taux de rechute	40.6%	26%
Taux de naissances vivantes	28%	26.3%

# Prise en charge des survivantes du cancer

# Avant toute AMP

- Concertation pluridisciplinaire:
  - médecin de la reproduction
  - oncologue
  - chirurgien
  - radiothérapeute
- Faire bilan pré-conceptionnel
- Faire bilan d'infertilité classique:
  - réserve ovarienne
  - état tubaire
  - bilan masculin

Évaluation  
bénéfices/risques

**Grossesse autorisée**

**NON**

**OUI**

**Bilan de l'infertilité**

Évaluation de la RO++: CFA AMH  
Bilan tubaire  
Bilan masculin

**IOP isolée et absence de gamètes/TO cryopréservés**

- Expectative
- Cycle spont
- Tenter stim?
- DO

**IOP + Cause masculine et/ou tubaire d'infertilité**

- FIV/ICSI après stimulation ovarienne

**Absence d'IOP Cause masculine et/ou tubaire d'infertilité**

Cf PEC des infertilités classiques

**IOP isolée et gamètes/TO cryopréservés**

- Décongélation ovo/emb
- Greffe de tissu ovarien
- DO

**Concertation pluridisciplinaire**

# CONCLUSIONS

- **Gonadotoxicité des traitements de chimiothérapie et/ou radiothérapie**
- **PF féminine à intégrer dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer**
- **PF féminine  $\neq$  garanties de grossesse**
- **Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire**
- **Manque de recul des technique de PF**
- **Fertilité et qualité ovocytaire post traitement du cancer?**

# PERSPECTIVES

- **Limiter le recours aux traitements gonadotoxiques**
- **Limiter la gonadotoxicité des traitements :**
  - Limiter le burn out
  - Techniques de radiothérapies
- **Mieux prédire la fonction ovarienne post chimiothérapie**
- **Amélioration des techniques de PF:**
  - Transplantation utérine
  - Folliculogenèse in vitro
  - Technique de transplantation du tissu ovarien





**Merci de votre attention**



## Equipe médicale

Pr. M. Grynberg

Dr. I. Cédric Durnerin **Sage femme coordinatrice**

Dr. J. Benard

Mme Alexandra Benoit

Dr. A. Seroka

Dr. C. Vinolas

Dr. C. Sonigo

Dr. J. Lemaitre

Infirmières et secrétaires MDR

## Equipe Biologique

Dr. C. Sifer

Dr. N. Sermondade

Dr. F. Eustache

Dr. C. Herbemont

Dr. M. Durant

Techniciennes labo BDR / CECOS

Secrétaires BDR / CECOS