



Laboratoire de
Recherche
LR16SP01

Préservation de la fertilité chez la mineure

Fethi ZHIOUA
Faculté de Médecine de Tunis
Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction
Hôpital Aziza Othmana



Développement
des traitements
anti-cancer

Amélioration
de la survie

**Amélioration
De la qualité de vie**



Multiplication des consensus...

ER 19 • JULY 1 2013

NICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski,
Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay

Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion

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

GYNECOLOGICAL
ENDOCRINOLOGY

<http://informahealthcare.com/gye>
ISSN: 0951-3590 (print), 1473-0766 (electronic)
Gynecol Endocrinol, 2013; 29(4): 285-291
© 2013 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/09513590.2012.743019

inform
healthcare

CANCER AND FERTILITY PRESERVATION

Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting*

Francisca Martínez^{1†}, Marta Devesa^{1†}, Buenaventura Coroleu¹, Rosa Tur¹, Clara González¹, Montserrat Boada¹,
Miquel Solé¹, Anna Veiga^{1,2}, and Pedro N. Barri¹

¹Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain and ²Center of Regenerative Medicine in Barcelona (CMR [B]), Barcelona, Spain

J Assist Reprod Genet (2012) 29:465-468
DOI 10.1007/s10815-012-9786-y

FERTILITY PRESERVATION

Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer

ISFP Practice Committee • S. Samuel Kim •
Jacques Donnez • Pedro Barri • Antonio Pellicer •
Pasquale Patrizio • Zev Rosenwaks • Peter Nagy •
Tommaso Falcone • Claus Andersen • Outi Hovatta •
Hamish Wallace • Dror Meirou • Debra Gook •
Seok H Kim • Chii-Ruey Tzeng • Shuetu Suzuki •
Bunpei Ishizuka • Marie-Madeleine Dolmans

Et pourtant ...Le GAP



- 30-40% des patients hommes rapportent ne pas avoir été informés des moyens de préservation
- 60 % des oncologues connaissent les guideline ASCO
- 25 % les suivent correctement

Quinn GP J Clin Oncol 2009

- Seuls 55 % des spécialistes hémato adressent leur patient à un spécialiste de la fertilité.

Loren Bone Marrow Transplant. 2013

Impact de la chimiothérapie (Alkylants) sur la réserve ovarienne

1. Une sidération fonctionnelle des follicules en croissance

Peigné M et Decanter C, reprod biol endocrinol, 2014

2. Une diminution du stock de follicules primordiaux par un effet d'entrée en croissance excessif des follicules de la réserve vers les stades antraux
effet de burn-out

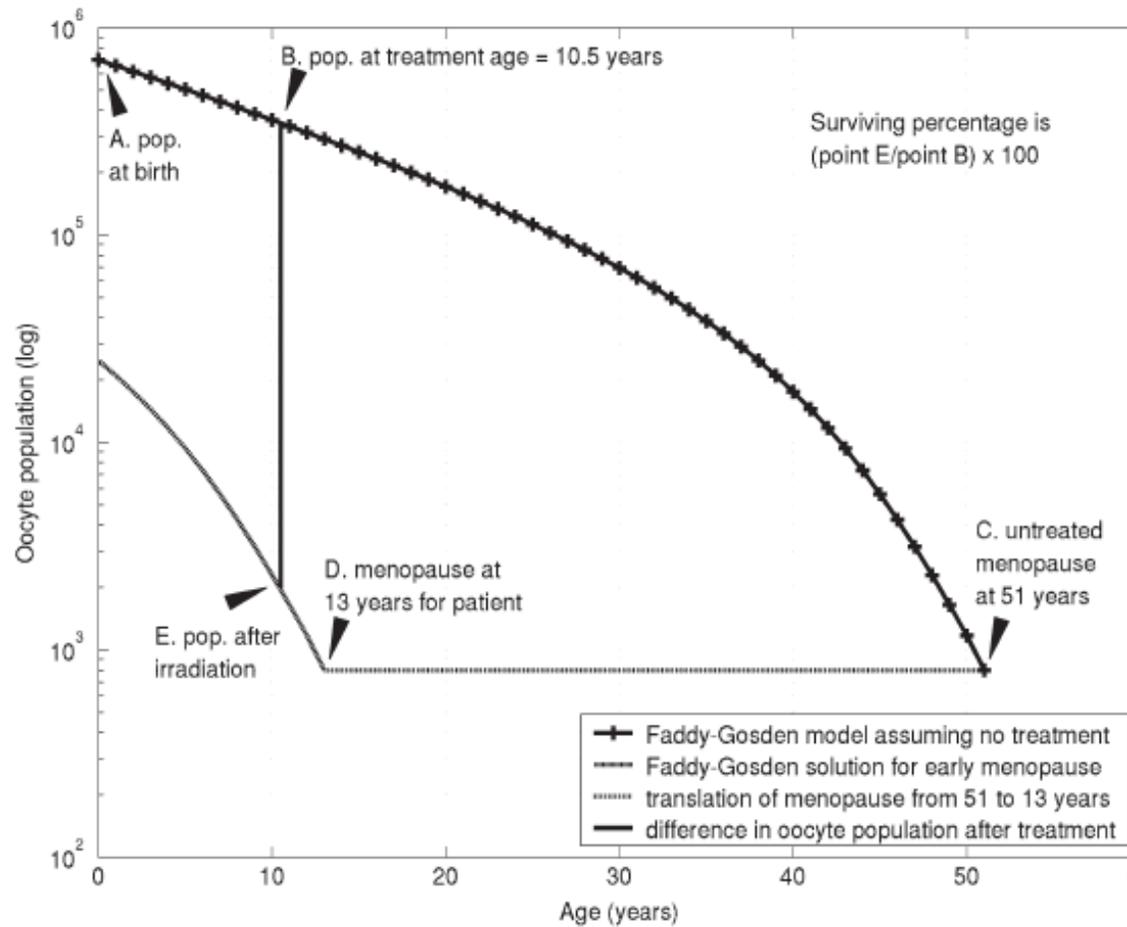
Khalich-Philosoph et Al Sci Nat Transl, 2013

Estimation du risque d'altération gonadique en fonction du médicament cytotoxique

Risque élevé	Risque moyen	Faible risque
Cyclophosphamide	Cisplatine	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatine	Methotrexate
Chlorméthine	Doxorubicine	Dactinomycine
Busulfan		Bléomycine
Melphalan		Mercaptopurine
Procarbazine	Les agents Alkylants sont les plus néfastes !	Vinblastine
Chlorambucil		

L'effet gonadotoxique dépend de la dose et de la durée du traitement

Impact radiothérapie



Effet de la Pathologie sous-jacente ?

Cancer vs contrôle (même âge)

- AMH inférieur à la moyenne
- Moins d'ovocytes matures
- Plus d'ovocytes atrétiques

Hémopathies vs K sein

- Moins bons résultats

Prédire la déplétion réserve ovarienne ?

Chimiothérapie
(Produits, dose)

Réserve

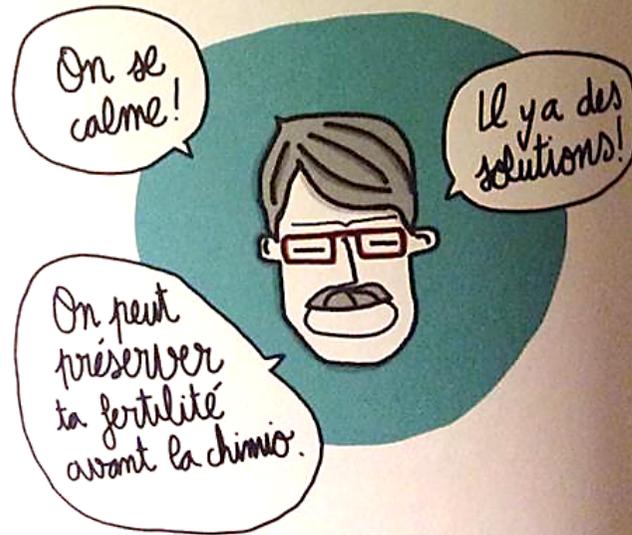
Equation non
(encore) résolue !

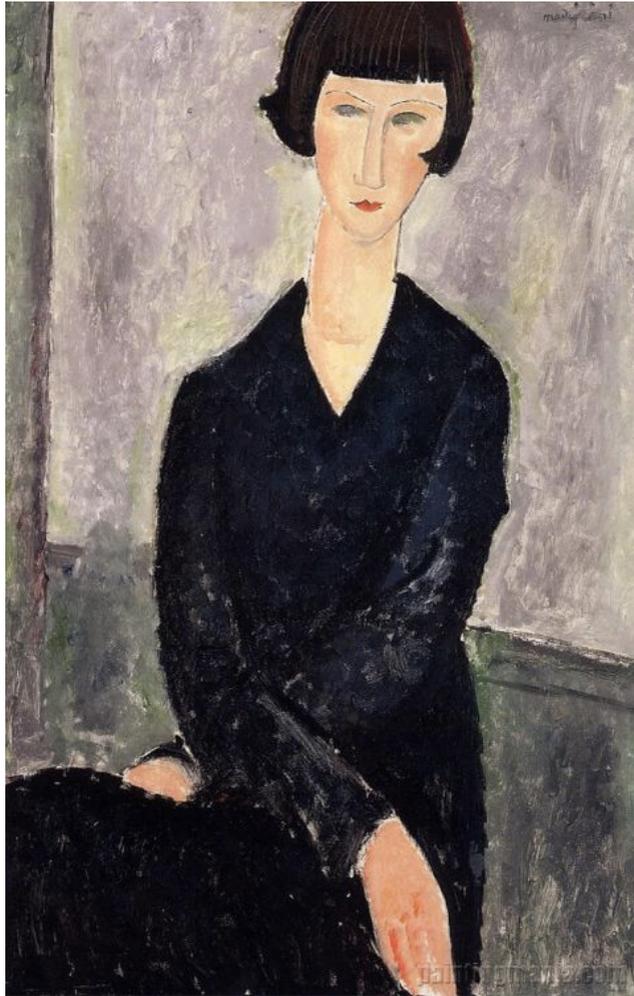
Pathologie sous-
jacente?

GAME
DVAIRE

?

GAME OVAIRE







Jeunes filles

Une Population particulière

- Mineurs (parent)
 - Difficulté à accepter la maladie
 - Difficulté à se projeter dans l'avenir
 - Difficulté à comprendre les techniques proposées
-
- Difficulté à accepter le passage en Gynécologie
 - « L'obstacle de la virginité »



ASRM Comittee opinion 2013

Possibilités de Préservation de la fertilité féminine

Médicamenteuse

- Utilisation agoniste de la Gn-RH ?



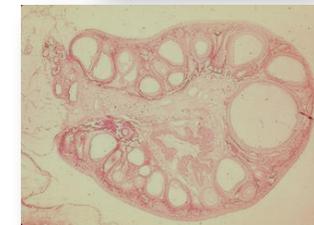
PMA

- Vitrification Ovocytes matures/immatures
- Congélation embryons



Prélèvement Tissu ovarien

- Congélation cortex ovarien



Agoniste Gn-RH

VOLUME 31 · NUMBER 9 · MARCH 20 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Female Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Guidelines for the Assessment and Management of Female Reproductive Complications

Monika L. Metzger, Lillian R. Meacham, Briana Patterson, Jacqueline S. Casillas, Louis S. Constine, Nobuko Hijya, Lisa B. Kenney, Marcia Leonard, Barbara A. Lockart, Wendy Likes, and Daniel M. Green

- L'utilisation des agonistes de la Gn RH comme moyen de préservation de la fertilité n'est pas consensuelle
- Les follicules primordiaux sont indépendants de la sécrétion de FSH

Possibilités de Préservation de la fertilité de la femme

Médicamenteuse

- Utilisation agoniste de la Gn-RH ?



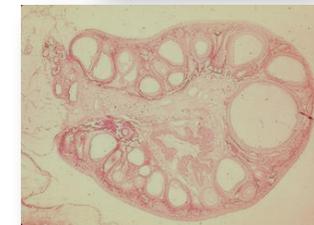
FIV

- Vitrification Ovocytes matures
- Congélation embryons

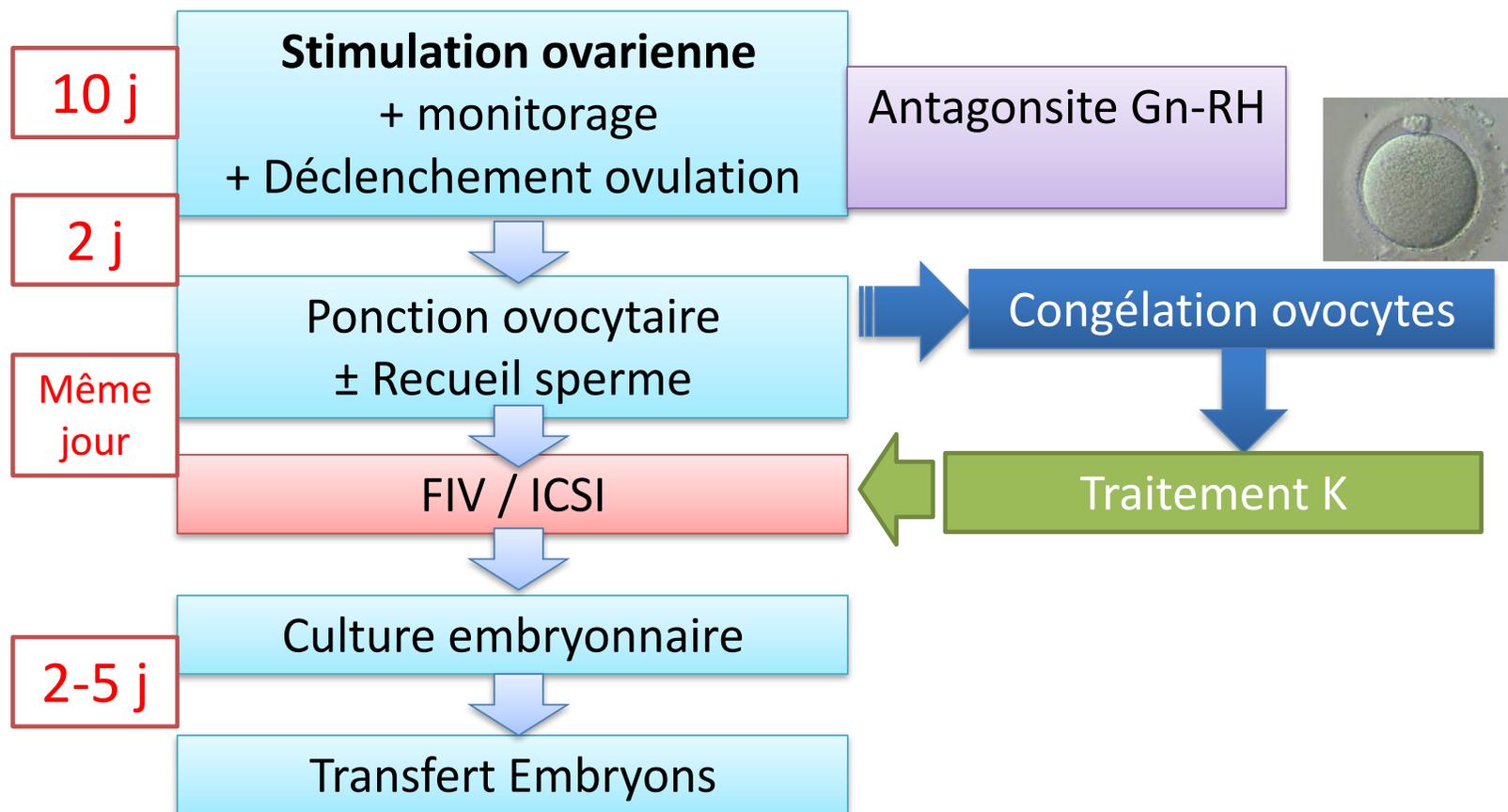


Prélèvement Tissu ovarien

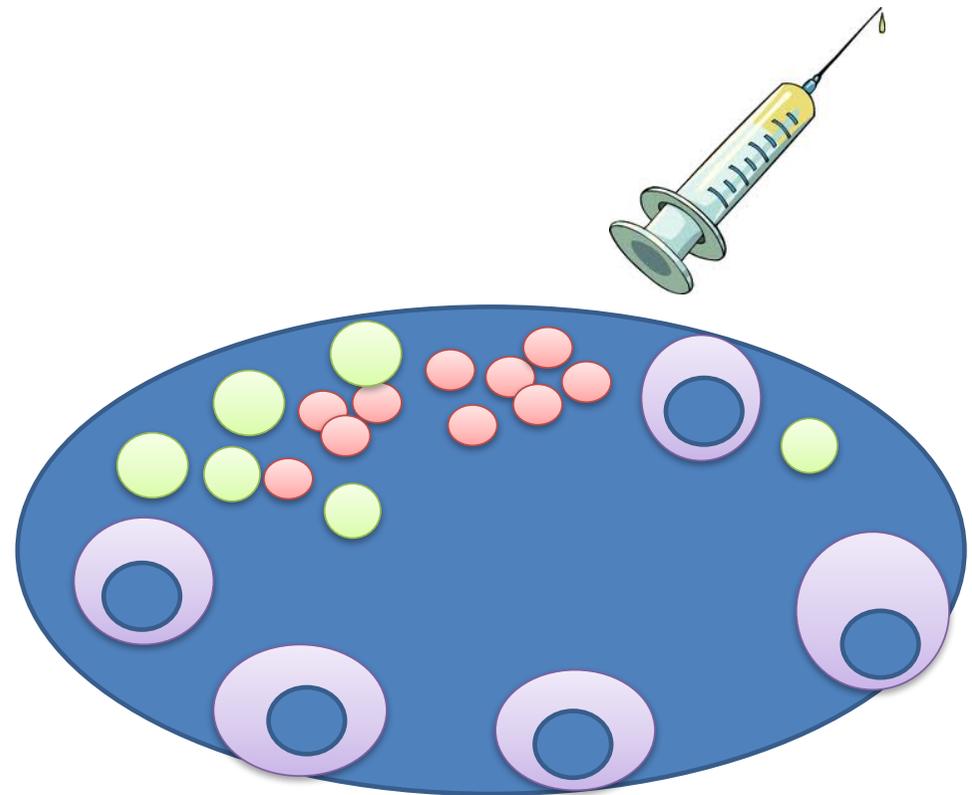
- Congélation cortex ovarien



Préservation des ovocytes



STIMULATION OVARIENNE

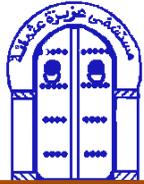


RANDOM START

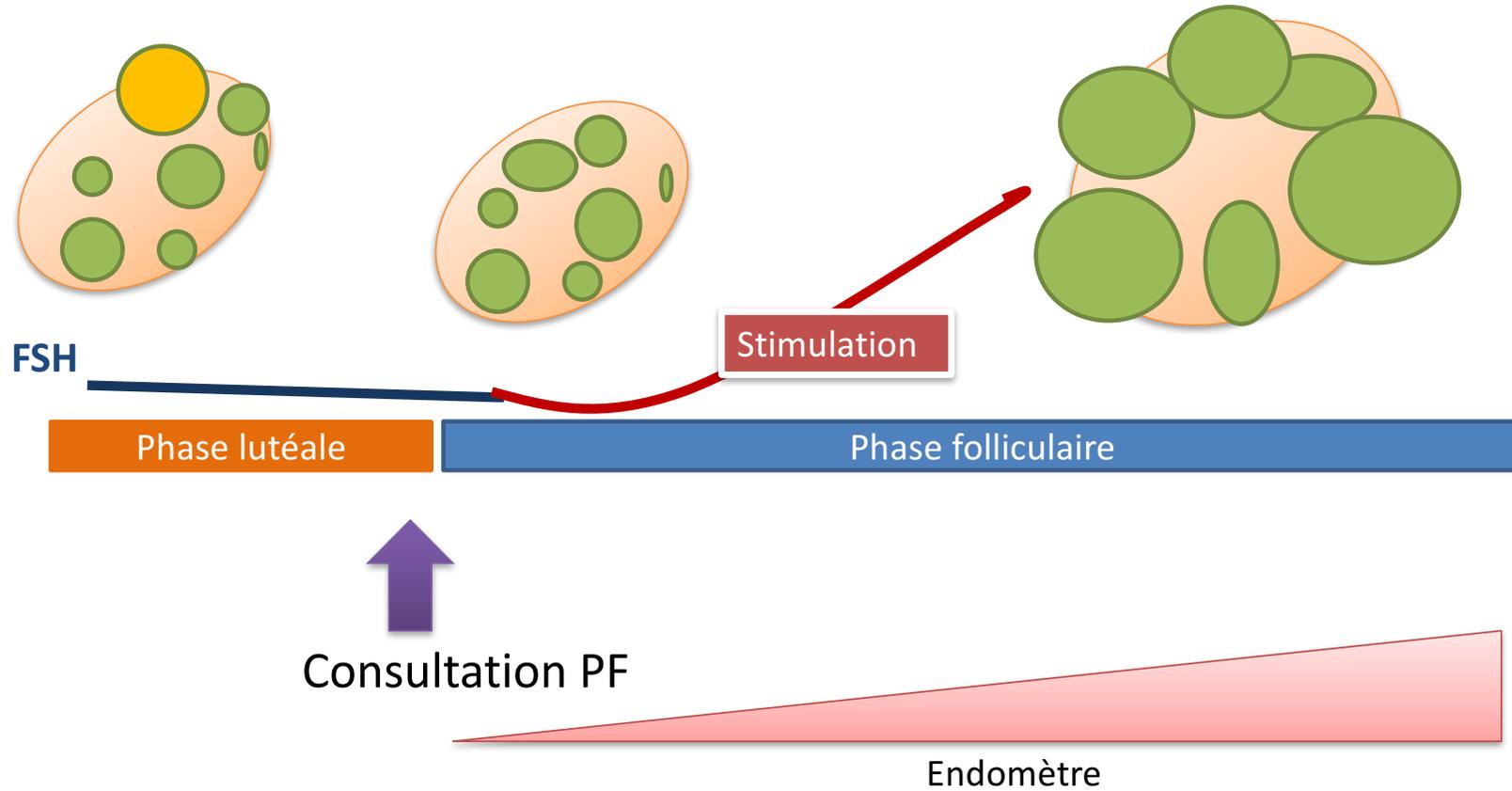
Dose 225 – 300

Monitoring suspubien / endorectal

Déclenchement HCG / agoniste

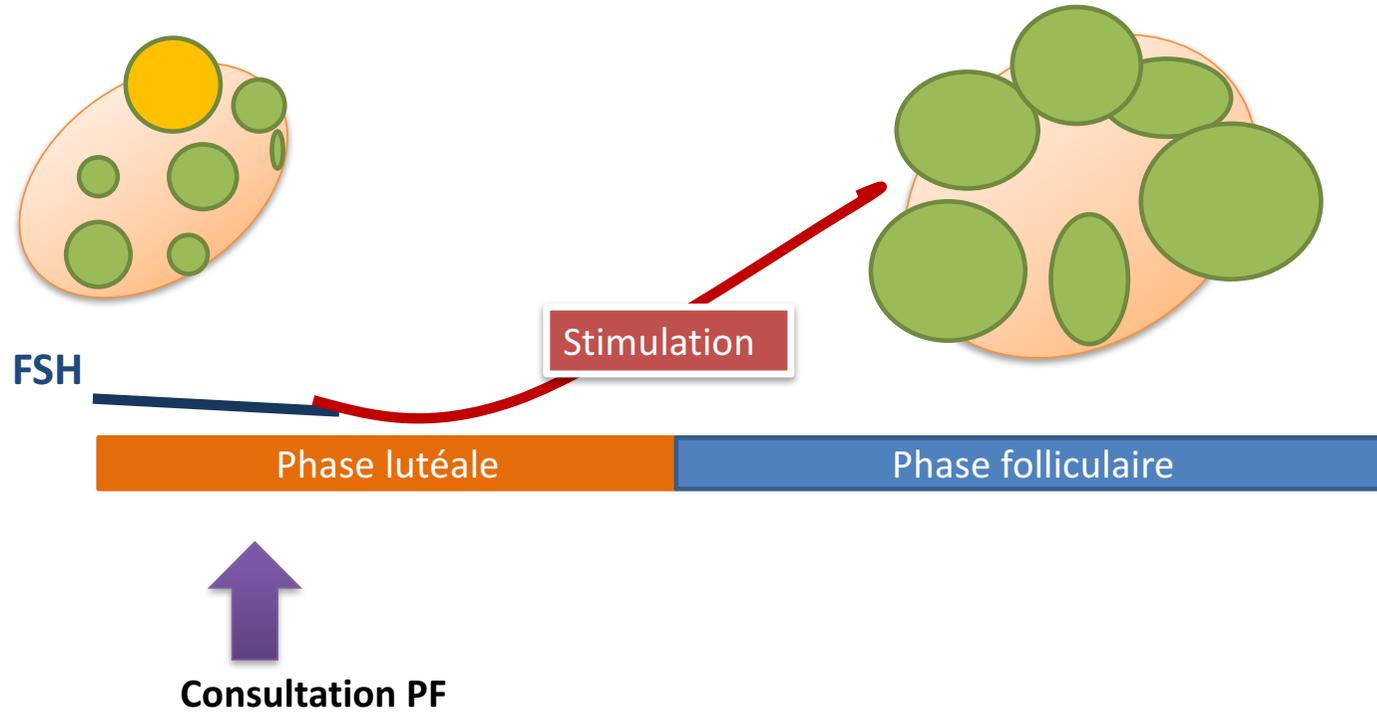


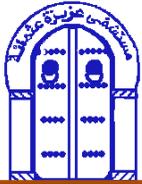
Phase folliculaire Précoce



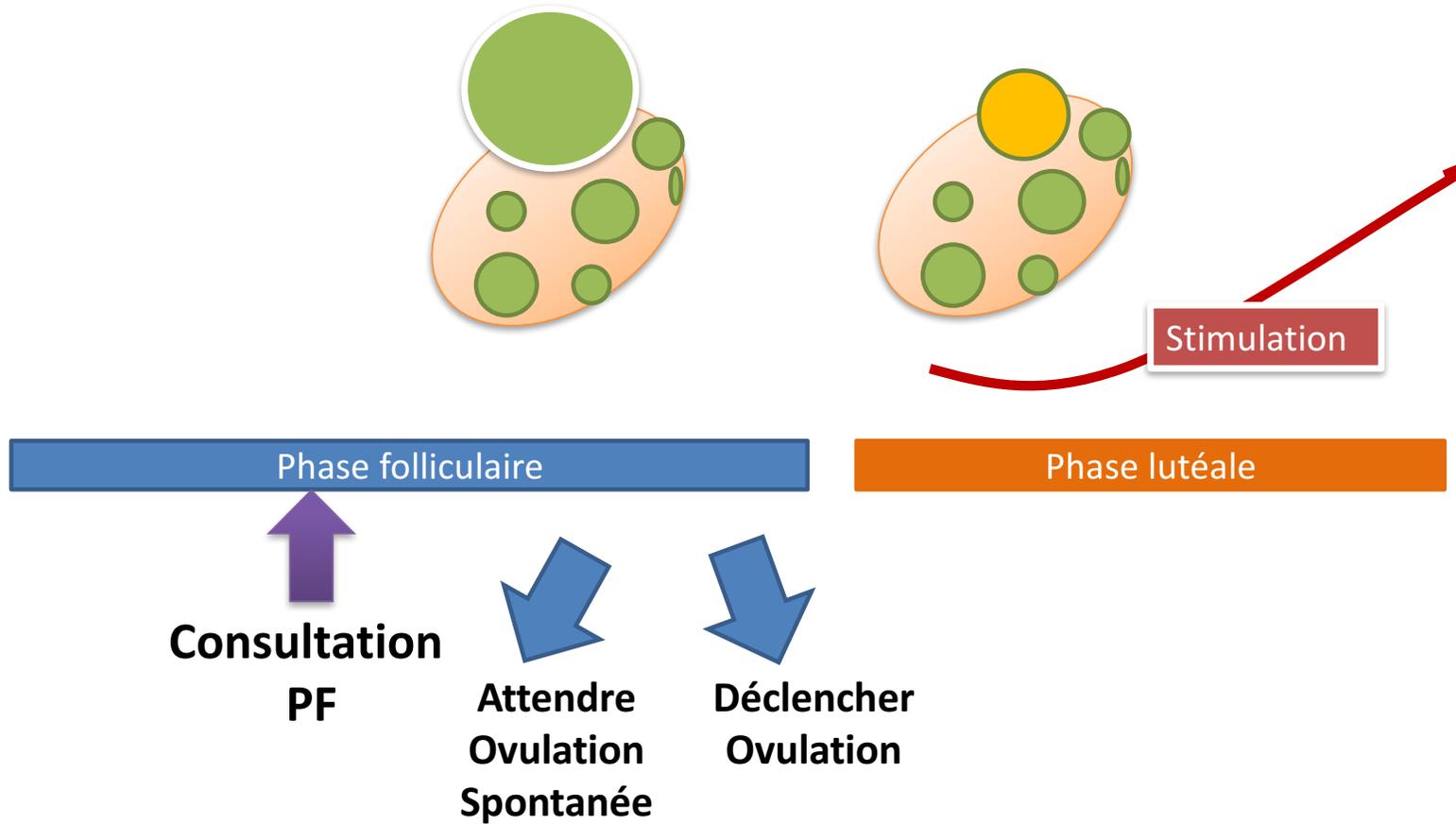


Phase lutéale

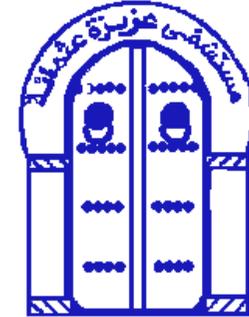




Phase Folliculaire tardive



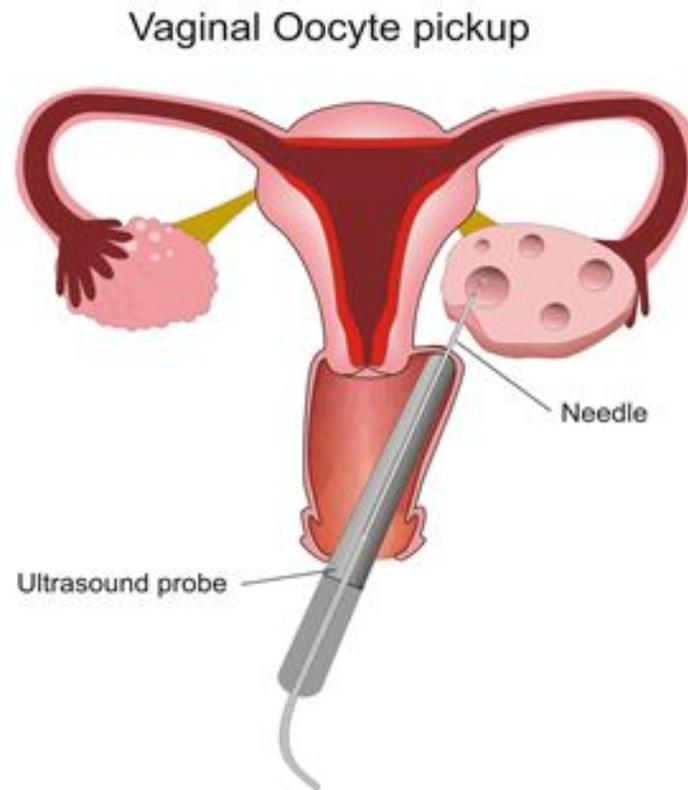
Random start stimulation



	Phase folliculaire précoce (33 patientes)	Random start (38 patientes)	P
Âge	25,83	26,92	NS
AMH	2,46	1,79	NS
Durée de la stimulation	11 jours	13 jours	P < 0,05
Nombre de M II	7,97	7,52	NS

Publication en cours

Ponction ovocytaire TV



Les craintes des patientes

- Une nouvelle **procédure invasive**
- Les **coûts**
- Perdre sa **virginité (adolescentes)**



95 % des patientes célibataires (ou tuteur) ont refusé les procédures transvaginales !

M Khrouf, M Braham, F Zhioua 2017 (in press)

AVIS DE LA COMMISSION CONSULTATIVE

- MAI 2015 -

Lors des consultations de préservation de la fertilité, avec des patientes mineures atteintes de cancer (notamment avec les patientes « grandes mineures »), dans un contexte d'incertitude et souvent d'urgence, doit-on donner la même information aux parents qui donnent leur autorisation et à la jeune patiente qui consent au geste médical qui touche à l'intime ? Quelle est la place du médecin qui est un tiers dans cette relation enfant-parents ? Le discours médical et le geste médical ont-ils une incidence, notamment en termes psychologiques, sur la vie sexuelle future de la patiente ? Comment ajuster le discours médical ?

“young adolescent girls who may not yet be emotionally ready to accept what may be considered as an intimately invasive medical procedure”

*Campo-Engelstein L. In: Gracia C, Woodruff TK
Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and
Implementation 2012.*

Chez les jeunes filles mineures et vierges, la réalisation d'une ponction par voie vaginale est discutée au cas par cas avec la jeune fille et ses parents en fonction de sa maturité et de ses convictions religieuses.

CNGOF 2014

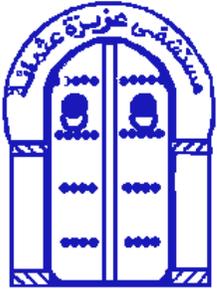
Quand la voie vaginale est impossible

- Vitriification du cortex ovarien associée à une collecte d'ovocytes immatures

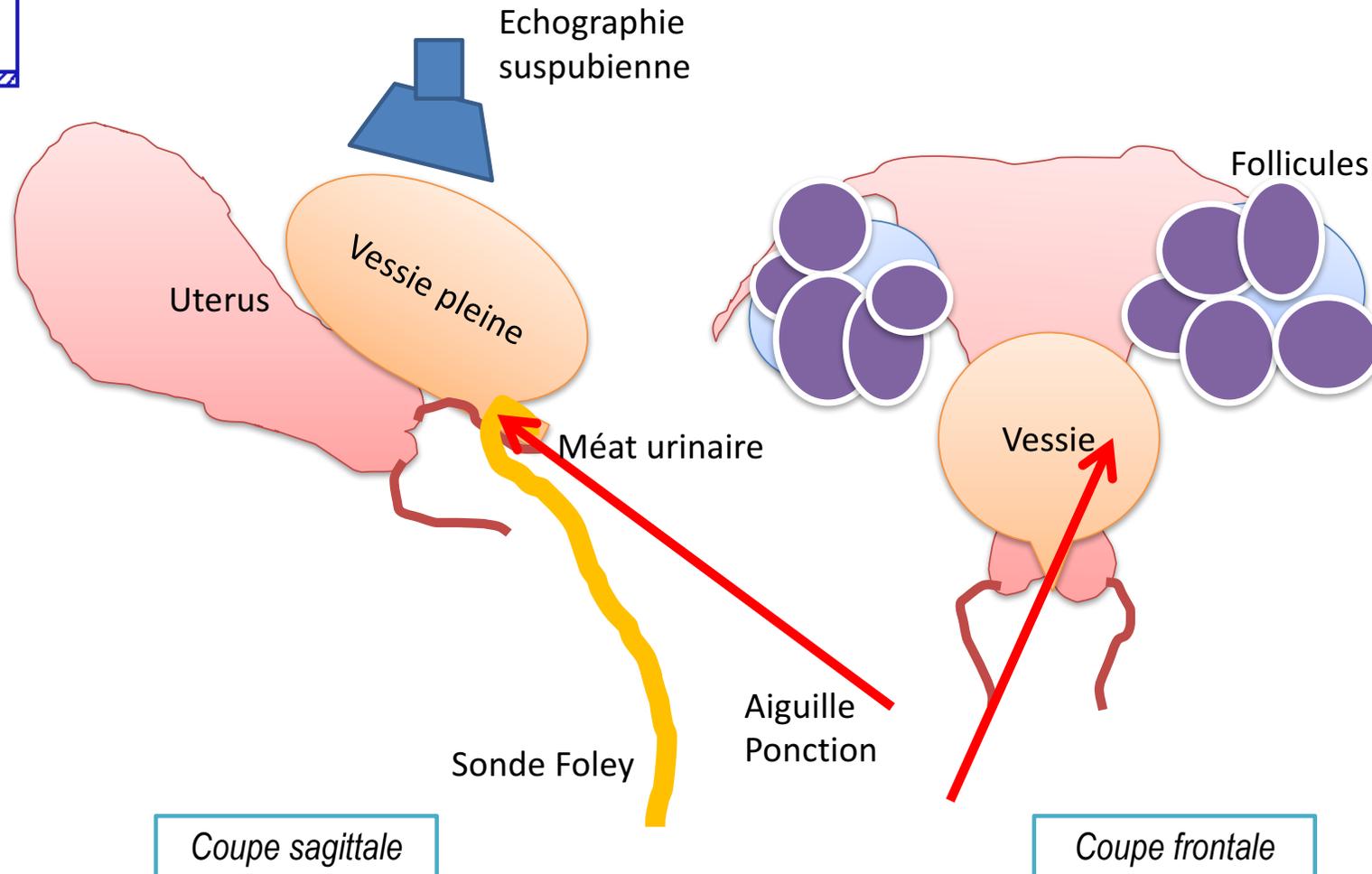
Hourvitz RBMonline 2015

- Ponction Transabdominale
- Ponction par Coelioscopie

- Ou ???

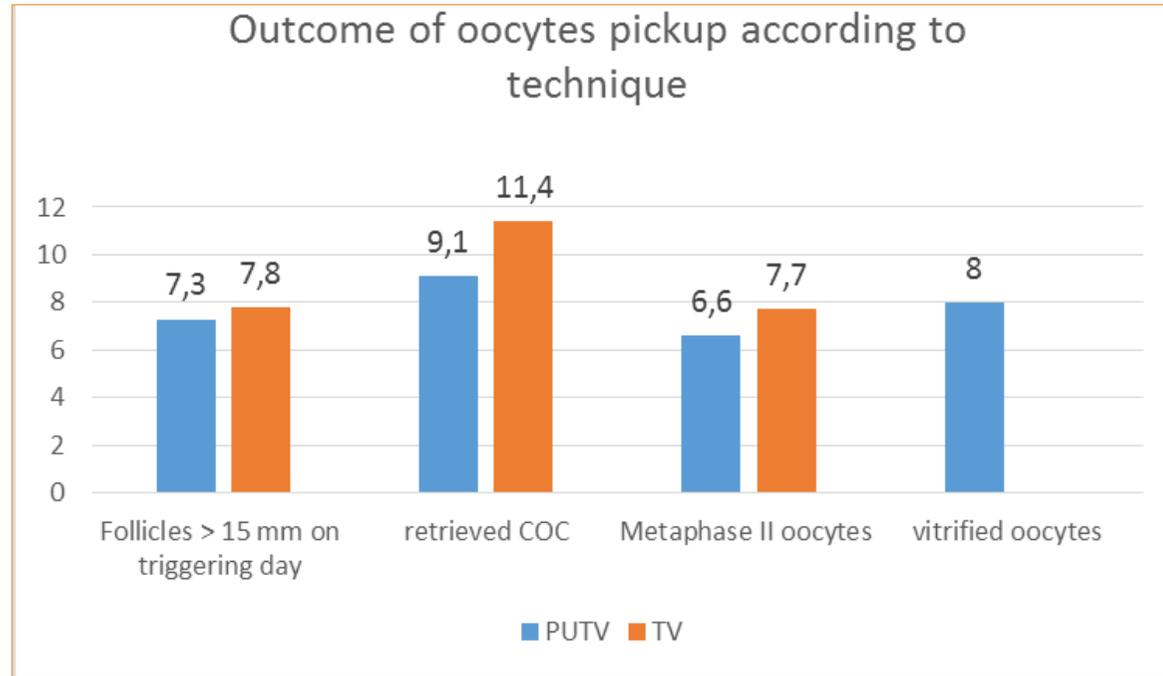


La ponction per urétérale transvésicale





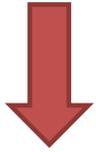
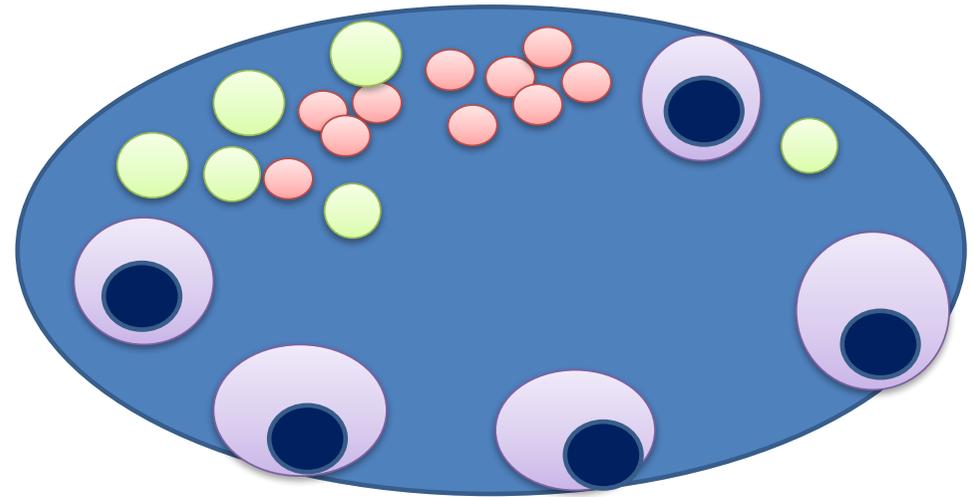
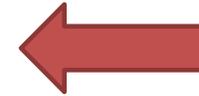
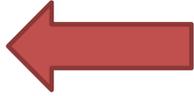
Technique PUTV



M. Khrouf, M Braham, F. Zhioua.

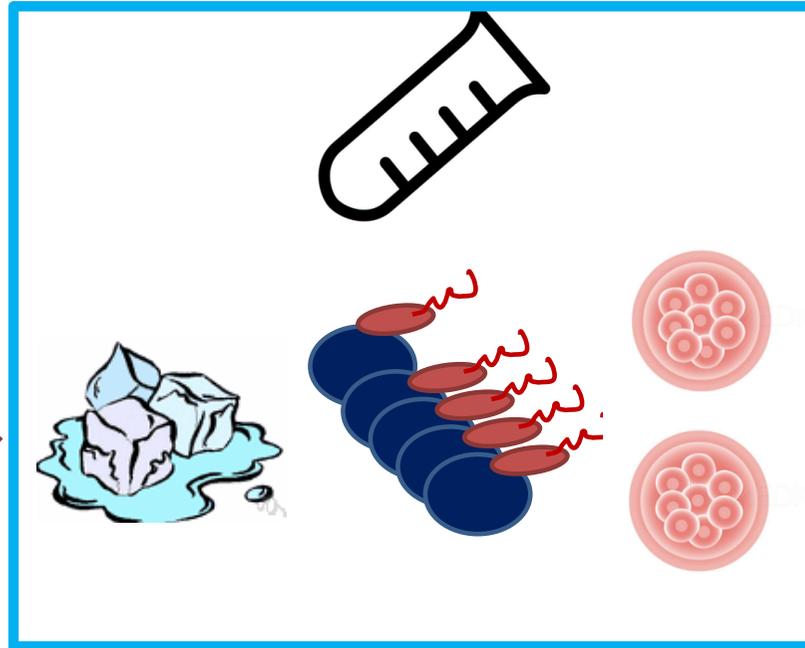
Fertil Steril 2016

1^{er} Prix de la 10^{ème} Conférence D'oncofertilité Chicago 2016



Opération
congélation d'ovules
(Femme célibataire / mariée)

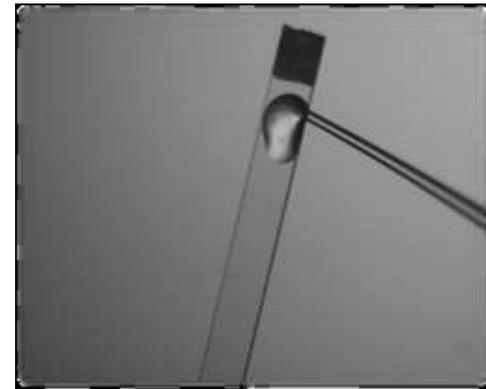
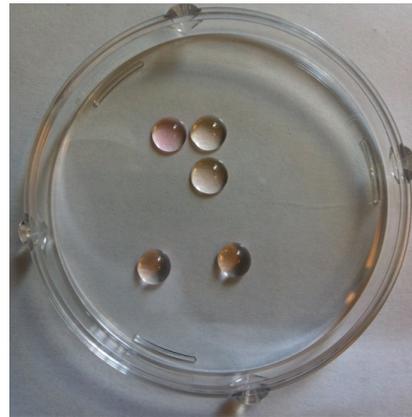
Utilisation des Ovocytes, une fois guérie et...



La congélation d'ovocytes

Technique de choix:

- Vitrification +++
- *Dévitrication*



Taux de survie entre > 80 %

La congélation d'ovocytes

Résultats en dehors du cancer:

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE: ASSISTED REPRODUCTION

Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate

Ana Cobo, Ph.D., Nicolás Garrido, Ph.D., M.Sc., Antonio Pellicer, M.D., and José Remohí, M.D.
IVI-Valencia, Institut Universitari IVI, Valencia, Spain

Cobo, 2015

La congélation d'ovocytes

Résultats en dehors du cancer:

TABLE 3

Oocyte-to-baby rate in ovum donation and autologous cycles.

	No. of consumed oocytes	No. of live births	Live birth/no. of consumed oocytes (%) ^a	No. of oocytes/live birth
Ovum donation cycles: total ovum donation cycles	32,460 (9.4 ± 4.1)	2,102	6.5	15.4
Autologous cycles				
≤35	697 (7.9 ± 2.1)	46	6.6 ^a	15.2
36–37	312 (7.3 ± 0.7)	19	6.1 ^a	16.3
≥38–39	284 (6.1 ± 4.2)	16	5.6 ^a	17.8
≥40	220 (5.0 ± 2.8)	4	1.8 ^b	55.5
Total autologous	1,513 (8.1 ± 2.1)	85	5.6	17.8

Note: Different superscripts in the same column indicate statistical differences ($P < .05$). Numbers in parentheses are mean ± SD. No. of consumed oocytes = MI oocytes used + embryos used in cryotransfers.

^a No. of babies achieved per 100 oocytes.

^b No. of oocytes needed to achieve a baby.

Cobo. Six years of egg banking for ovum donations. *Fertil Steril* 2015.

L'âge est un facteur déterminant dans la survie ovocytaire après congélation

4 ovocytes X 6,6= 26,4% de chances de bb né <40 ans

4 ovocytes X 1,8= 7,2% de chances de bb né >40 ans

La congélation d'ovocytes

Résultats en dehors du cancer:

TABLE 1

Survival and clinical outcome according to storage time.

Storage time, months	No. of WP	No. of surviving oocytes (SR/WP)	95% CI	CPR/WP	95% CI	OPR/WP	95% CI	IR	95% CI
≤ 6	2,312	24,427 (90.1)	89.7–90.5	1,090 (47.5)	45.5–49.5	902 (39.4)	37.4–41.4	39.7	37.9–41.5
>6 and ≤ 12	646	6,855 (90.2)	89.4–90.9	296 (45.1)	41.3–48.9	237 (36.1)	32.4–39.8	37.9	35.7–40.1
>12 and ≤ 18	315	3,495 (91.1)	90.2–92	135 (42.7)	37.3–48.2	117 (37)	31.7–42.3	38.1	35.3–40.9
>18 and ≤ 24	184	1,938 (94.3)	93.3–95.3	90 (46.4)	39.4–53.4	75 (38.7)	31.9–45.5	38.4	34.3–42.4
>24 and ≤ 36	123	1,153 (87.5)	85.6–89.5	56 (45.5)	36.7–54.3	40 (32.5)	24.2–40.8	35.6	21.9–41.3
>36 and ≤ 48	23	160 (88.4)	83.7–93.1	7 (30.4)	11.6–49.2	7 (30.4)	11.6–49.2	36	21.9–50.1
>48 and ≤ 60	6	45 (91.8)	84.1–99.5	3 (50)	6.2–93.8	3 (50)	10–90.1	100	100–100
>60	1	14 (93.3)		1 (100)		1 (100)		50	–
Total	3,610	38,087 (90.3)		1,678 (46.5)		1,382 (38.3)		39	

Note: Data are expressed as means and proportions with their corresponding 95% CI. No statistical differences were observed while comparing each outcome parameter according to all categories of storage time. SR = survival rate; WP = warming procedures; CPR = clinical pregnancy rate (%).

Cobo. Six years of egg banking for ovum donations. *Fertil Steril* 2015.

La durée de stockage n'influence pas la survie après dévitrification

La congélation d'ovocytes matures

Avantages

- Ethiquement plus acceptable
- Ne nécessite pas de partenaire
« Ne lie pas » à un partenaire
- « Cellule prête à l'emploi »

Inconvénients

- **Postpubère**
- Précédée de stimulation ovarienne
+Ponction ovocytaire
- **Congélabilité**

Possibilités de Préservation de la fertilité de la femme

Médicamenteuse

- Utilisation agoniste de la Gn-RH ?



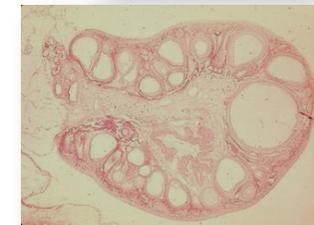
PMA

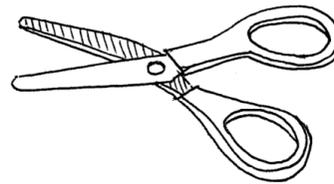
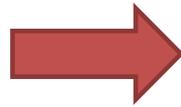
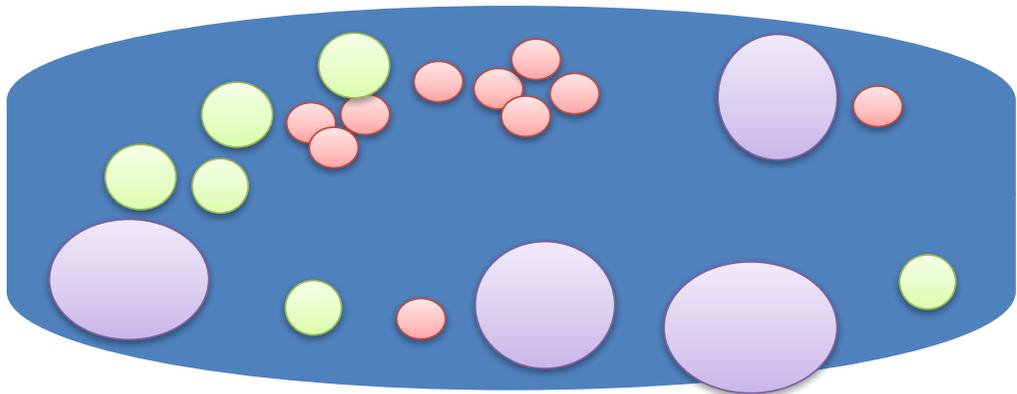
- Vitrification Ovocytes matures/immatures
- Congélation embryons

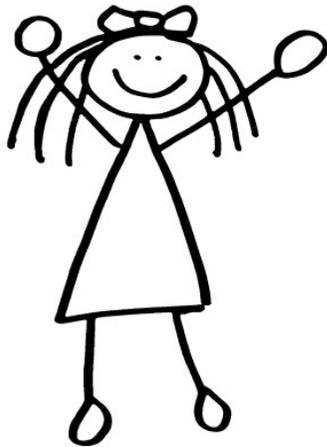
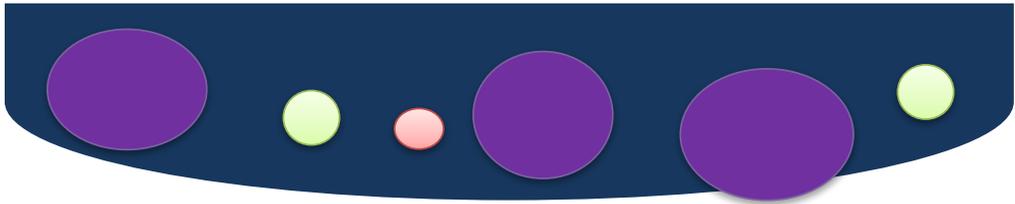
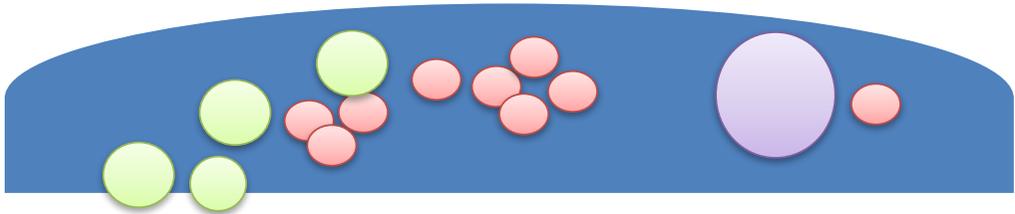


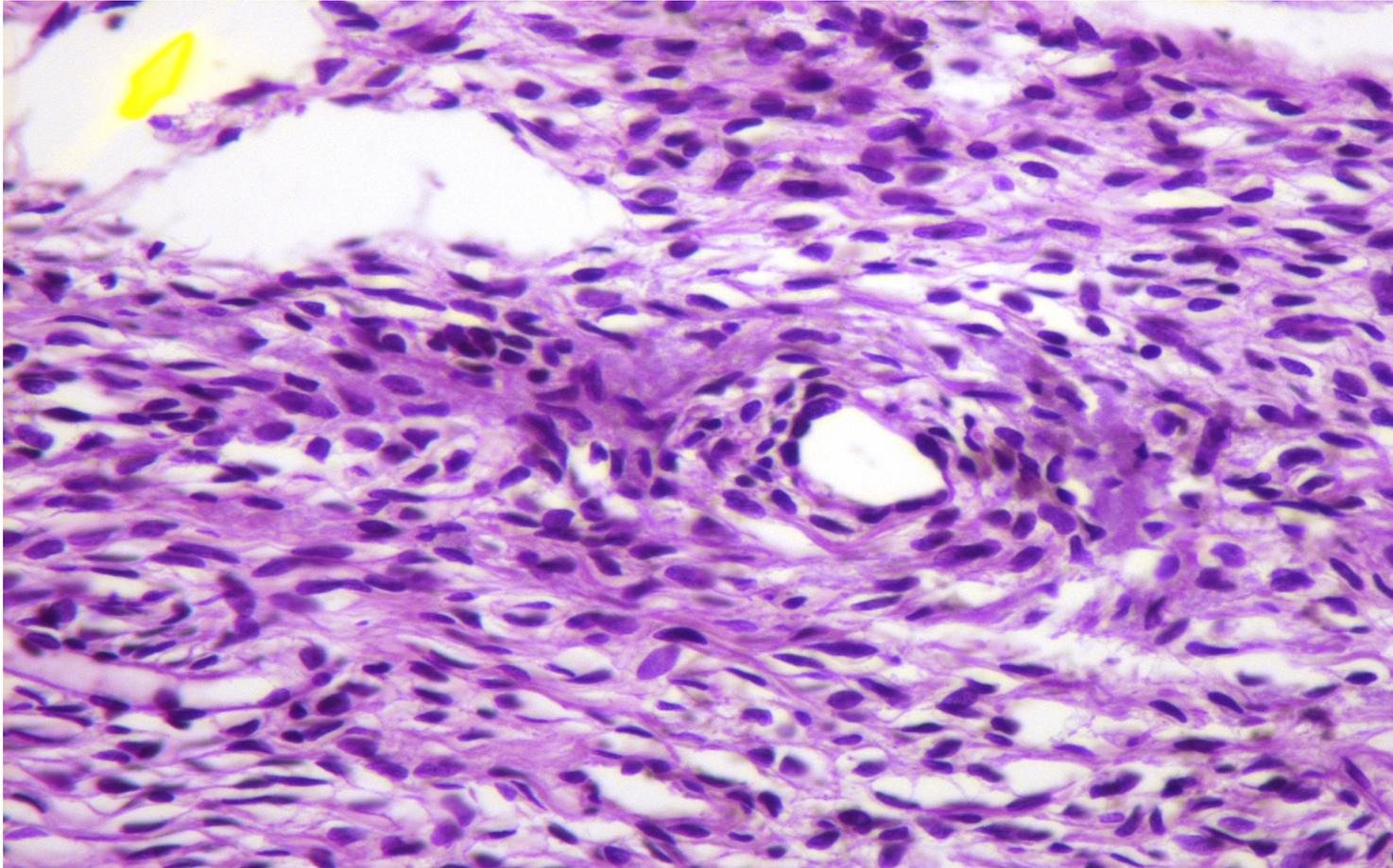
Prélèvement Tissu ovarien

- Congélation cortex ovarien

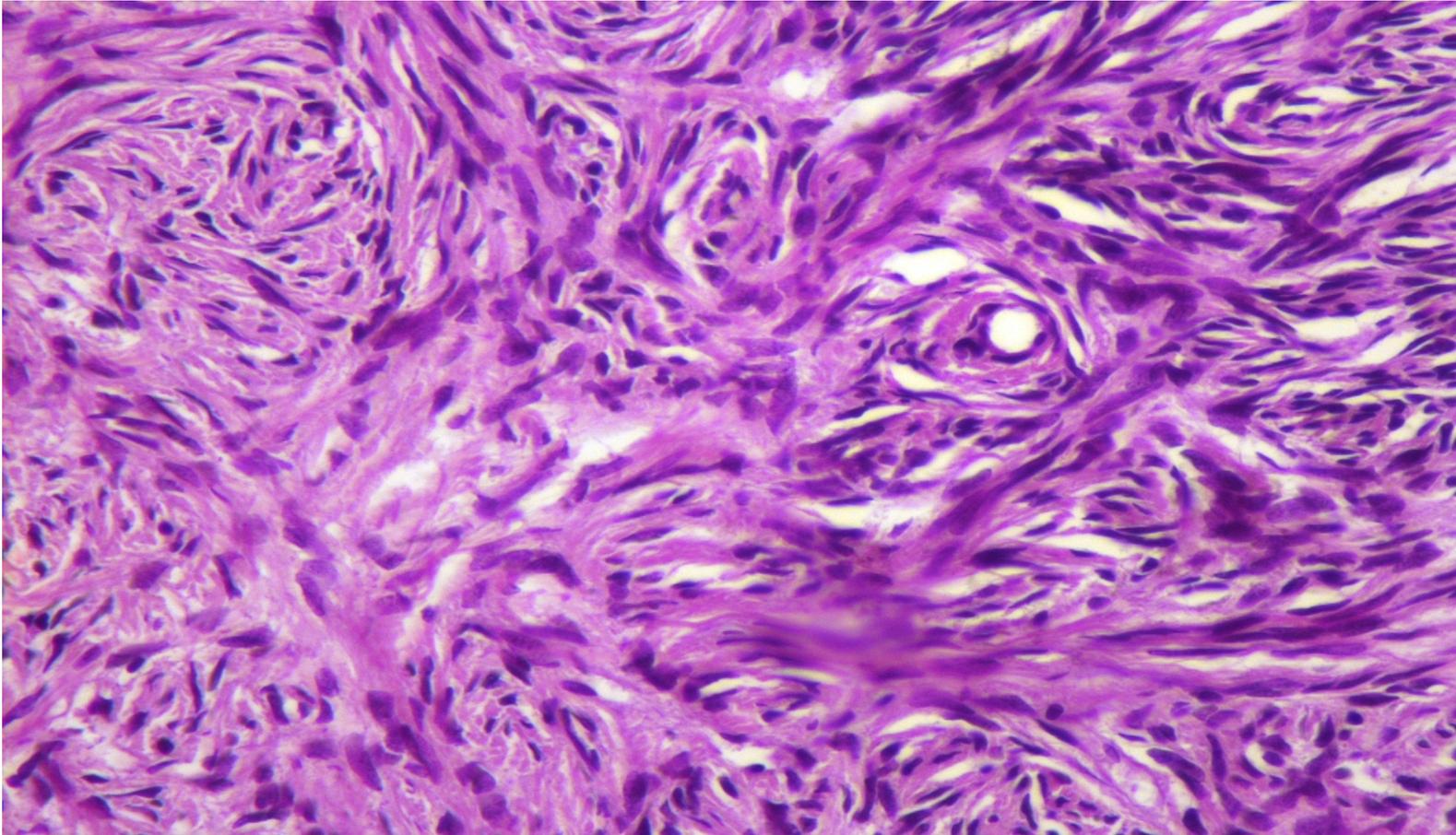




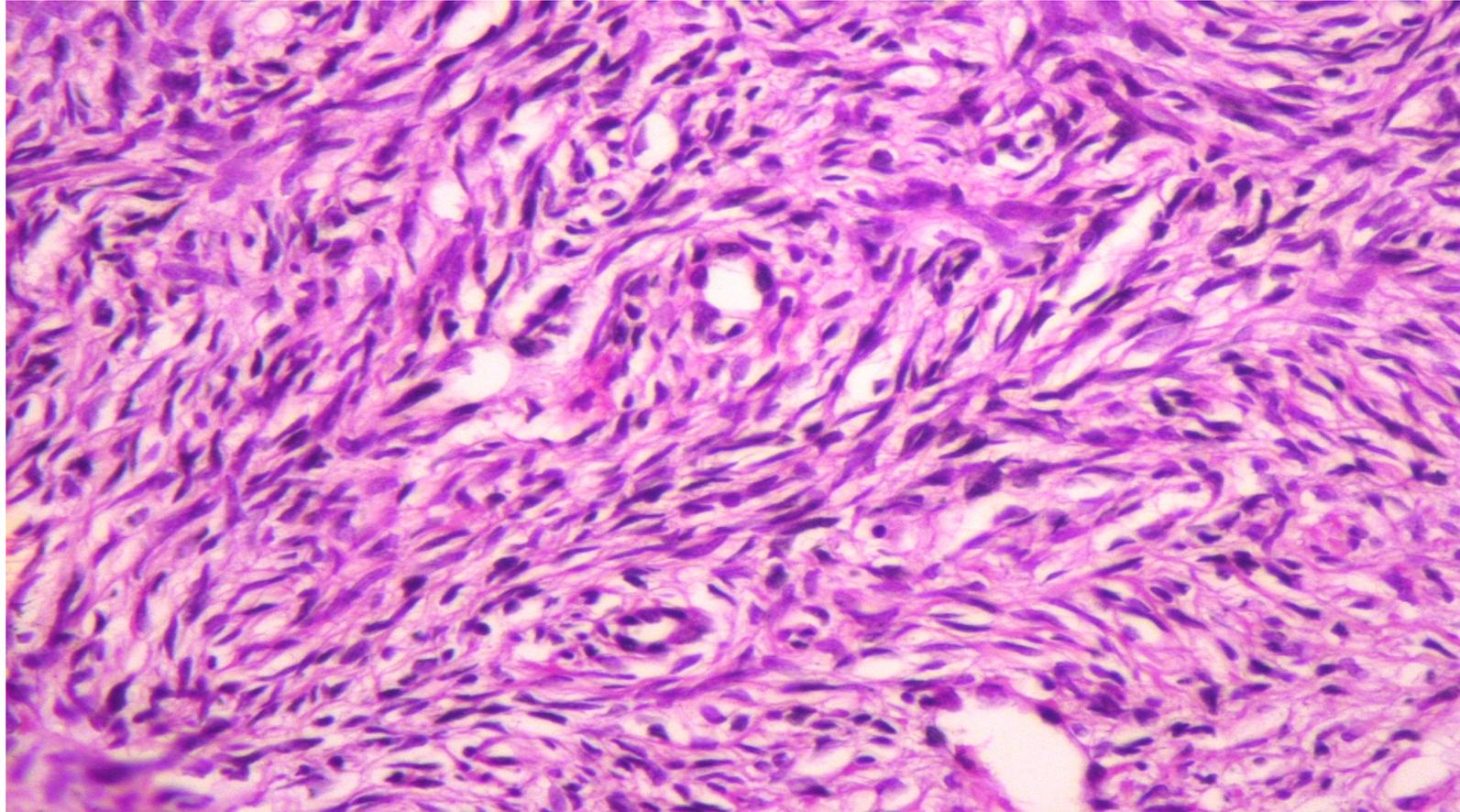




Elloumi Hanene Centre AMP HAO



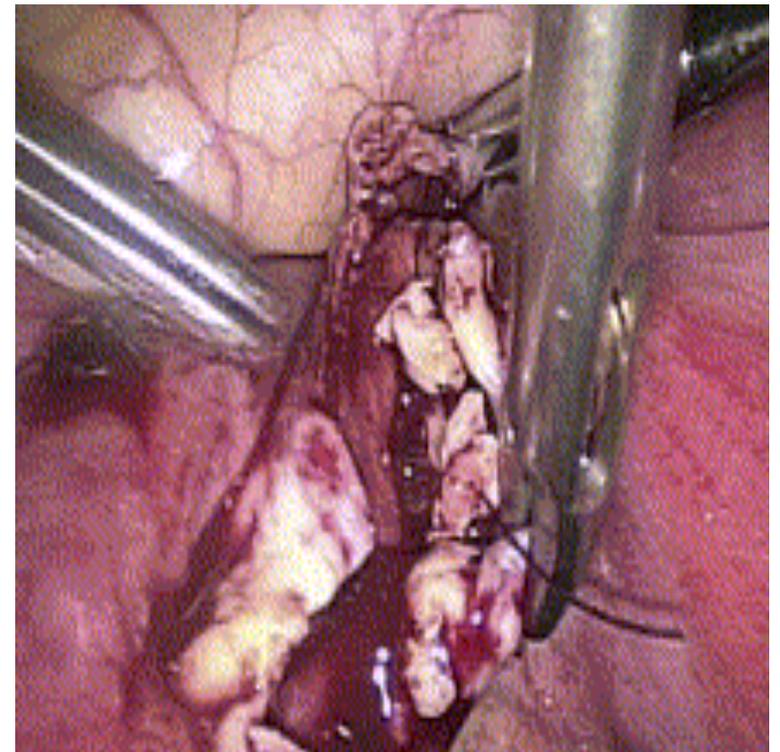
Elloumi Hanene Centre AMP HAO



Elloumi Hanene Centre AMP HAO

Cryopréservation cortex ovarien

- La seule technique offrant la possibilité de restitution des fonctions endocrines et exocrines de l'ovaire
- Préserver un grand nombre d'ovocytes
- Considérée comme expérimentale
- En plein essor



Cryopréservation du cortex ovarien

- **Actuellement, 60 enfants nés tous par greffe orthotopique**
- Reprise activité endocrine 3-6 mois après greffe
- Normalisation FSH, restauration E2
- Reprise folliculogénèse
- Durée de « vie »: 9-80 mois

Janse j Clin Endocrinol 2011

Cryopréservation du cortex ovarien

Table 1 Series of 60 live births after transplantation of frozen-thawed ovarian cortex

	Cryopreservation procedure	Number of transplanted women desiring pregnancy	Number of live births (..)=ongoing pregnancies
Donnez and Dolmans et al.	SF	19	8 (+1)
Meirow et al.	SF	NA	6
Demeestere et al.	SF	NA	3
Andersen's et al.	SF	25	8
Silber et al.	SF	6	4
Piver et al. and Roux et al.	SF	NA	3 (+1)
Pellicer et al.	SF	33	6 ^a (+3)
Revel et al.	SF	NA	2
Dittrich et al.	SF	20	6
Revelli et al.	SF	NA	1
Callejo et al.	SF	NA	1
Stern, Gook, and Rozen	SF	14	3 ^a
Kawamura and Suzuki et al.	VF	NA	2
Burmeister and Kovacs, et al.	SF	2	1
Rodriguez-Wallberg and Hovatta et al.	SF	NA	1
Tanbo et al.	SF	2	2
Agarwal et al. ^b	SF	NA	1
Makolkin et al., and Kalugina et al. ^b	SF	NA	2

Cryopréservation du cortex ovarien

Avantages

- Partenaire non exigé
- Quelque soit le statut pubertaire
- La rapidité (pas de délais)
- Reprise fonction endocrine

Inconvénients

- Encore expérimentale
- **Risque de réintroduction de cellules malignes**

Risque de réintroduction de cellules cancéreuses

- Leucémie : 50% de fragments contaminés en PCR

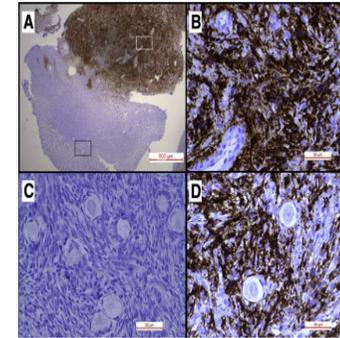


TABLE 3

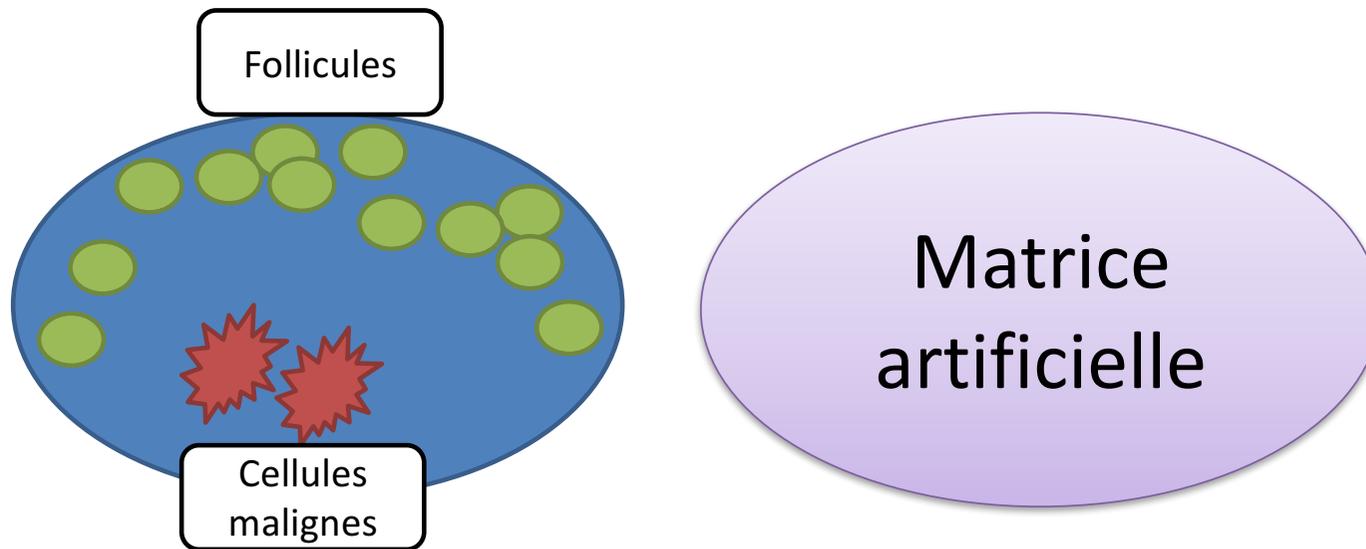
Risk of ovarian metastasis according to cancer type.

High risk	Moderate risk	Low risk
Leukemia	Breast cancer Stage IV Infiltrating lobular subtype	Breast cancer Stage I-II Infiltrating ductal subtype
Neuroblastoma	Colon cancer	Squamous cell carcinoma of the cervix
Burkitt lymphoma	Adenocarcinoma of the cervix	Hodgkin's lymphoma
	Non-Hodgkin lymphoma Ewing sarcoma	Osteogenic carcinoma Nongenital rhabdomyosarcoma Wilms tumor

Note: Adapted from Sonmezer and Oktay (4) and modified according to the recent literature: Ewing sarcoma and NHL were recategorized from low to moderate risk.

Dolmans. Risk of transplanting malignant cells. Fertil Steril 2013.

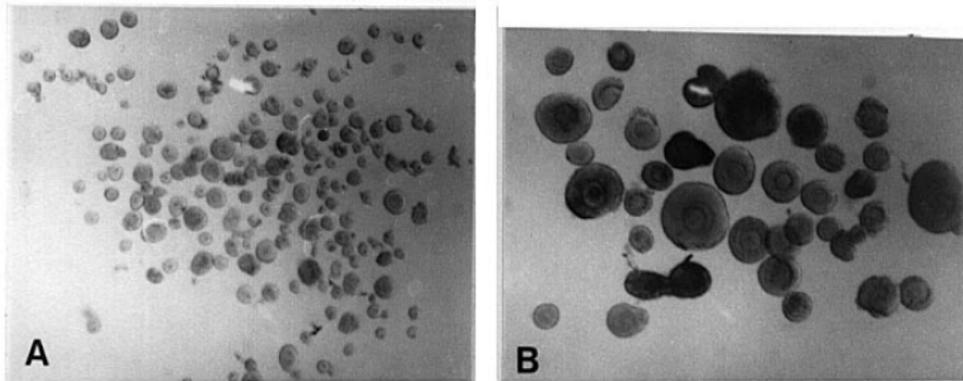
Comment éviter de réintroduire des cellules malignes ?



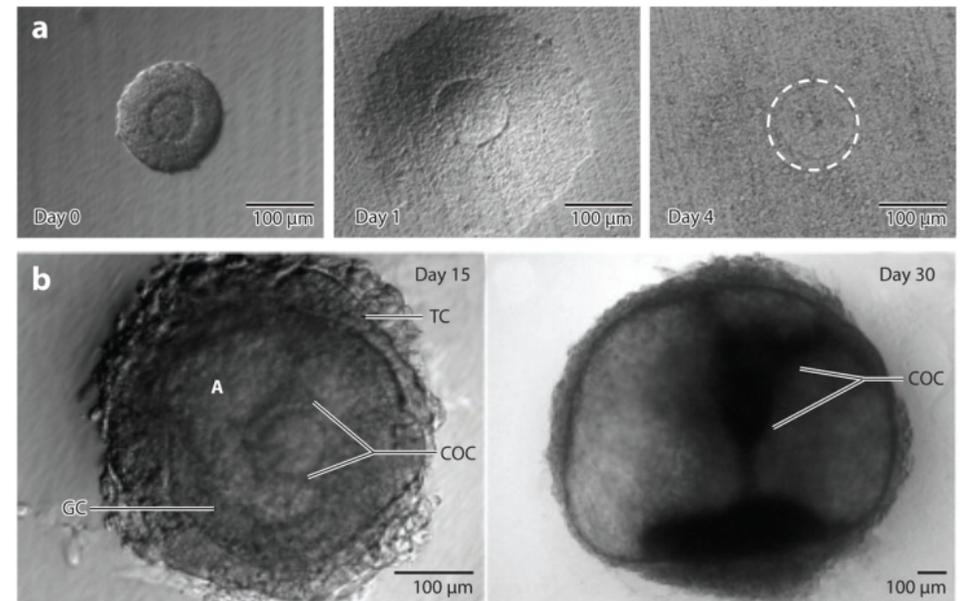
Bioengineering: Croissance folliculaire in vitro et ovaire artificiel

- **Avantage** : éviter ou minimiser le risque potentiel de réintroduction de cellules malignes après greffe, pas de problème lié à l'ischémie
- **Inconvénient** : pas de restauration de la fonction endocrinienne
- **Contraintes** :
 - Extraction des follicules
 - Croissance du diamètre de 120 μ m à 20mm (croissance 10^6 volume)
 - Durée de la culture
 - Maintient nécessaire de l'architecture en 3D (matrice : Alginate, Collagène, Fibrine)
 - La matrice doit permettre la diffusion de macromolécules et l'expansion du follicule
 - Il faut extraire le follicule encapsulé sans l'altérer

Bioengineering: Croissance folliculaire in vitro et ovaire artificiel



Roy et Treacy 1993



Woodruff et al 2015

OPEN Primordial Follicle Transplantation
within Designer Biomaterial Grafts
Produce Live Births in a Mouse
Infertility Model

Received: 26 June 2015
Accepted: 04 November 2015
Published: 03 December 2015

E. Kniazeva^{1,4}, A. N. Hardy², S. A. Boukaidi³, T. K. Woodruff⁵, J. S. Jeruss^{4,5,6} & L. D. Shea^{1,4,6}



Cryopréservation tissu ovarien

Consensus sociétés savantes

- Méthodes expérimentales
- Doivent être proposés dans le cadre d'un protocole de recherche
- Seules méthodes chez les impubères

ASCO 2013

ASRM 2013

Expérimentale

Et la radiothérapie ?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Pediatric Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jped surg



Operative Technique

A new surgical approach of temporary ovarian transposition for children undergoing brachytherapy: Technical assessment and dose evaluation

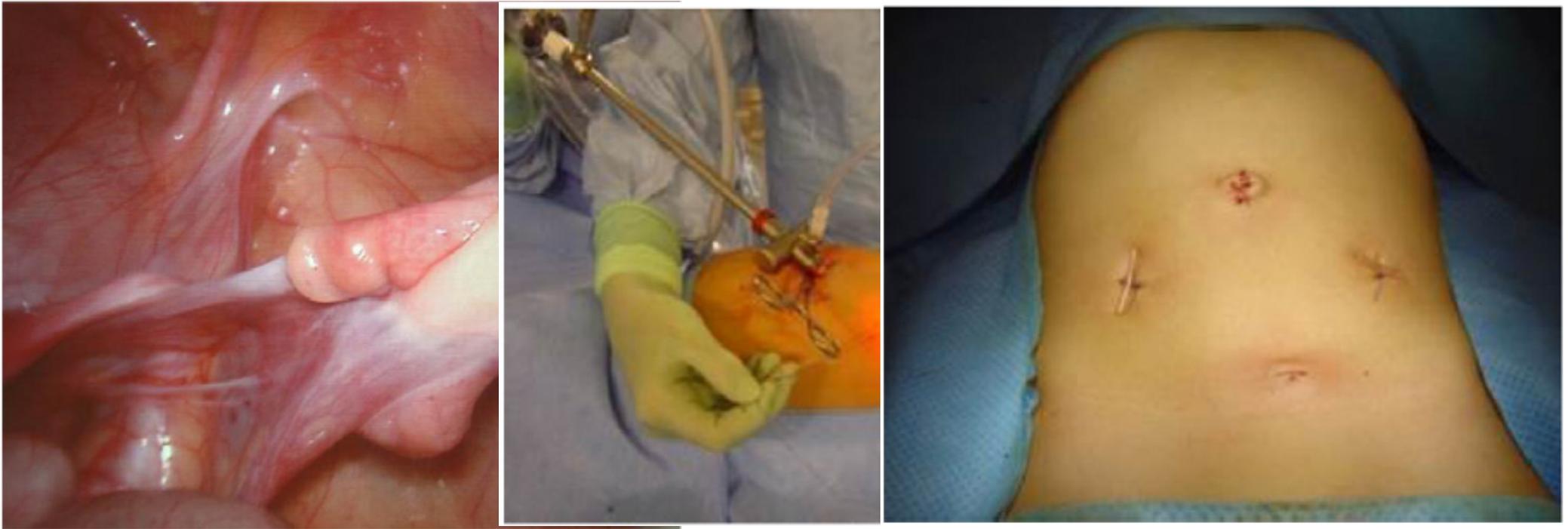


Guérolée de Lambert ^{a,*}, Christine Haie-Meder ^b, Florent Guérin ^a, Julia Boubnova ^a, Hélène Martelli ^a

^a Department of Pediatric Surgery, Bicêtre Hospital, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, AP-HP, France

^b Department of Radiotherapy, Institut Gustave Roussy, France

Et la radiothérapie ?



Guérolée de Lambert et al 2015

Et la radiothérapie ?

Table 1

Patients' characteristics, type of surgery, doses of radiation to the tumor and to the right (R) and left (L) ovary in grays (Gy).

Patient	Age in years	Type of tumor	Laparoscopy or Laparotomy	Unilateral or Bilateral	Dose (Gy) to R/L Ovary	Dose (Gy) to tumor	Follow-up in years
1	3.5	Bladder RMS	Laparotomy	Bilateral	1.6/1.6	60	5
2	9	Cervix cancer	Laparoscopy	Bilateral	NA/NA	50	2
3	2	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	1.6/1.5	60	7
4	2	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.4/0.8	60	3
5	3	Vaginal RMS	Laparoscopy	Unilateral	1.76/0	60	2
6	4	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.4/0.4	60	3
7	4	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.7/2.1	60	8
8	3	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	1.4/1.35	60	2
9	2	Bladder RMS	Laparotomy	Unilateral	1.5/0	60	5
10	7	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.7/0.6	60	4
11	5	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	1.8/1.4	60	9
12	2	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	1.3/1.5	60	5
13	3	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.9/0.9	60	2
14	2	Vaginal RMS	Laparoscopy	Bilateral	2.4/2.1	60	1
15	3	Vagino-vulvar RMS	Laparoscopy	Bilateral	0.8/0.8	60	1
16	3	Bladder RMS	Laparotomy	Bilateral	1.6/1.5	60	1

NA: not available.

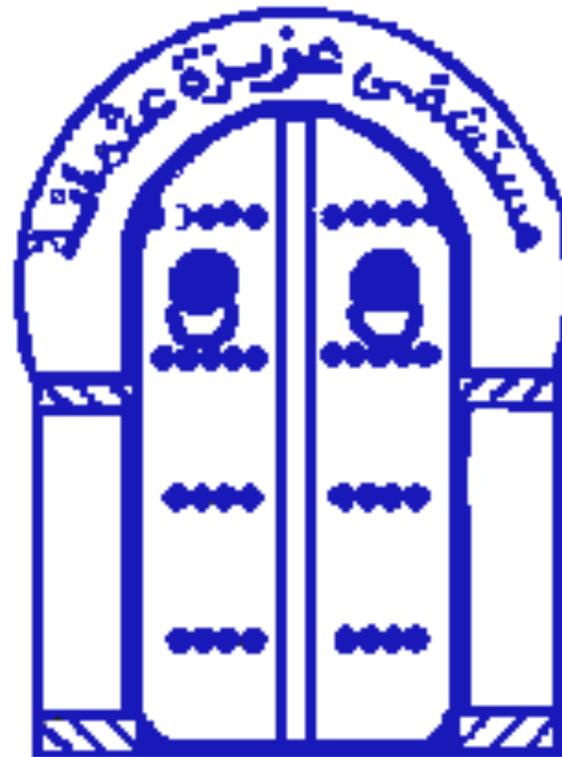
Développement normal

2 patientes ont une leurs ménarches: cycles normaux

Follow up en cours

Hôpital Aziza Othmana

de 2015 à 2017



Cadre légal Tunisien

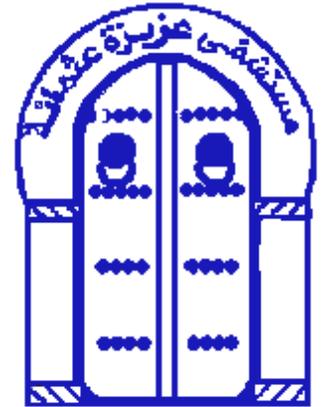
Loi 2001



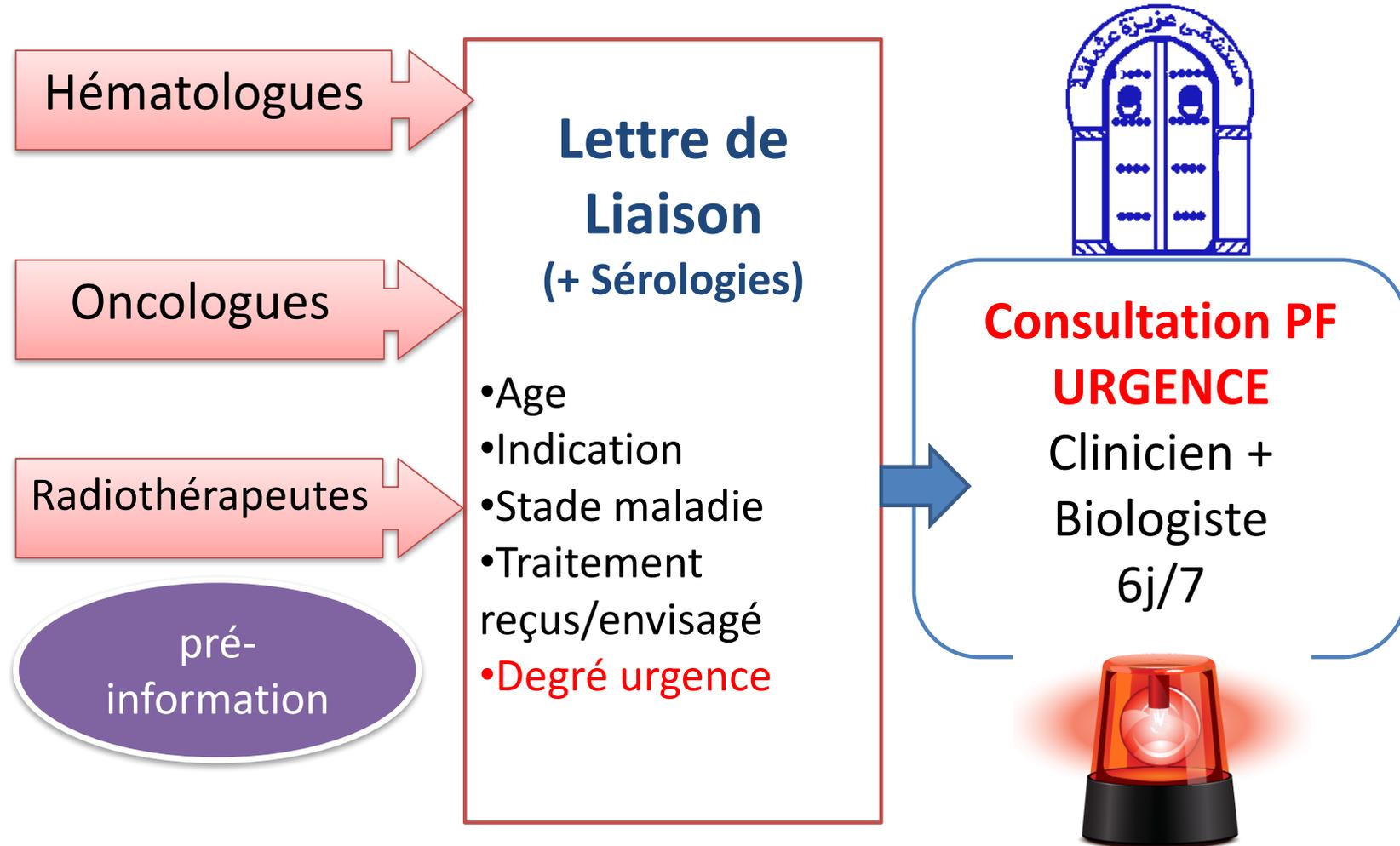
Art. 6. - La personne non mariée soumise à un traitement ou qui se prépare à subir un acte pouvant affecter sa capacité à procréer, peut, à titre exceptionnel, recourir à la congélation de ses gamètes afin de les utiliser ultérieurement dans une relation conjugale légale et dans le cadre de la médecine de la reproduction conformément aux dispositions et aux conditions prévues par la présente loi.

Expérience Préservation de la Fertilité

- 175 consultations
- 95 patientes ont accepté l'inclusion
- Suivi proposé pour toutes les patientes
- 26 patientes « mineures » (14%)
- Pathologies malignes dont le traitement indique une préservation de la fertilité



Organisation circuit patient à HAO



Consultation d'urgence Préservation chez la femme

Délai entre la consultation d'oncologie-oncofertilité

Consultation
Hémato/Oncologie

2,8 ±4,2 jours

Consultation
Oncofertilité

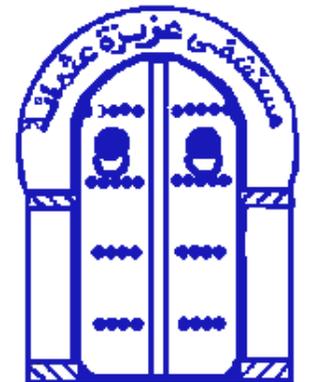


Déroulement Consultation PF chez la mineur

- Explication et information en présence du Tuteur
- Vérification compréhension
- Evaluation du capital folliculaire le jour même (dosage de l'AMH + échographie pelvienne (abdominale/endorectale)
- Vérification des sérologies
- Consentement

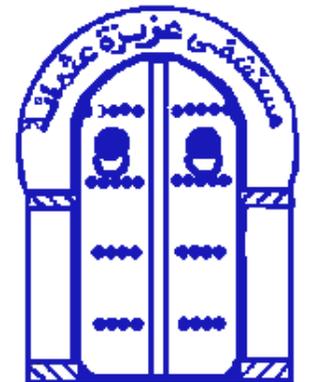
Indications HAO adolescentes < 18 ans

- Hémopathies malignes +++++ (Maladie de Hodgkin, Lymphome non hogkinien ...)
- 2 cas de cancers de cavum
- 2 cas de Rhabdomyosarcome



Résultats chez la mineure

- 24 patientes sont arrivées au stade de ponction
- Toutes les ponctions étaient pratiquées selon la technique Per Uréthrale Trans Vésicale
- Vitrification de $7,88 \pm 3,4$ d'ovocytes en M II par patiente



Recommandations

- Pubère

Stimulation ovarienne/prélèvement-vitrification d'ovocytes matures

- Péripubère préménarche

Stimulation ovarienne/prélèvement-vitrification d'ovocytes matures

Prélèvement ovocytes + Maturation In Vitro

- Impubère

Cortex ovarien

ASRM Comittee Opinion 2013

ASCO Guidlines 2013



Laboratoire de
Recherche
LR16SP01