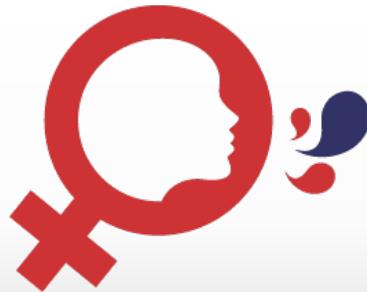


***Indications de Préservation de la fertilité par autoconservation
ovocytaire en cas de pathologie gynécologique bénigne
Conseils de bonne pratique***

Etude Delphi CNGOF PreFerBe



PARI(S) SANTÉ FEMMES

Pr Blandine Courbiere

Dr Emmanuelle Mathieu d'Argent

Pr Arnaud Fauconnier

Pr Jean-Luc Pouly

Méthodologie Etude Delphi Comité d'organisation PreFerBe

- Pr Jean- Luc POULY, Président du Groupe de travail
- Pr Arnaud FAUCONNIER, Méthodologiste du groupe de travail
- Dr Enora LE ROUX, Méthodologiste DELPHI
- Pr Blandine COURBIERE, Coordinatrice du Groupe de travail
- Dr Hélène Creux, Dr Isabella Chavanaz-Lacheray, Dr Anne-Sophie Gremeau, Dr Emmanuelle Mathieu d'Argent, Dr Jacques Montagut, Pr Catherine Patrat, Dr Maëliiss Peigné, Pr Christophe Poncelet, Dr Antoine Torre, Patiente représentante EndoFrance (L. Dirian)
- Identification et sélection de **113 experts francophones qualifiés**
- Identification de **42 propositions de conseils de bonne pratique**

Questionnaire Delphi

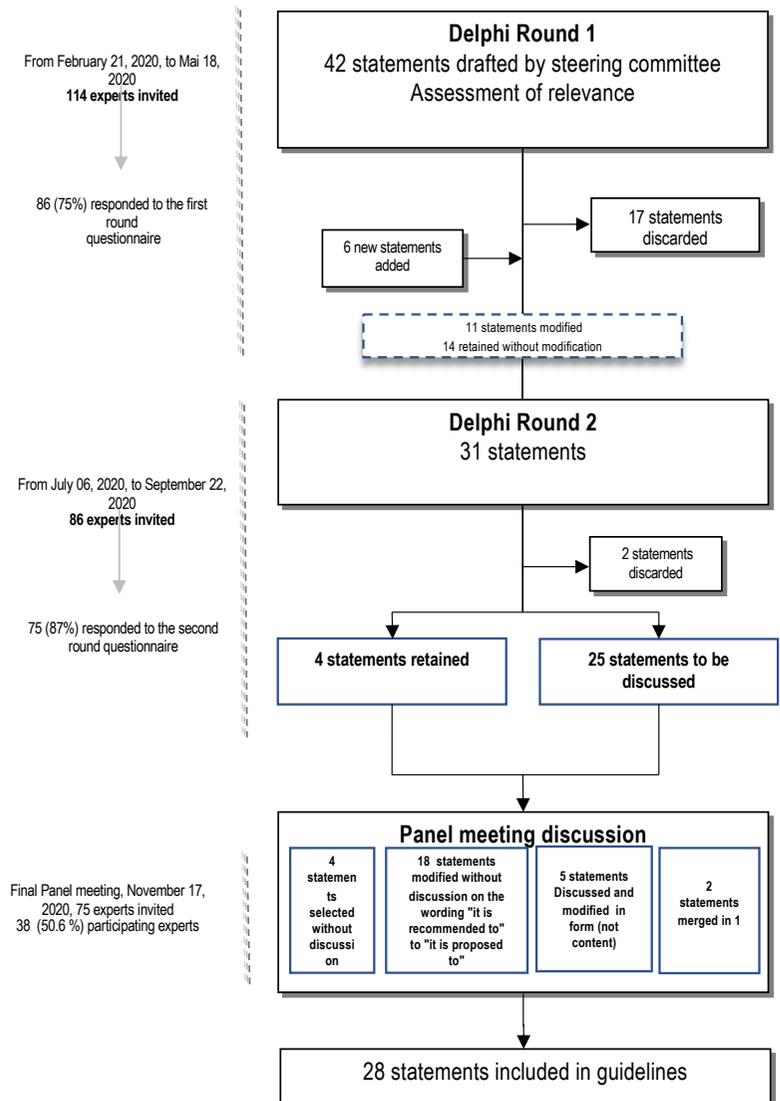
Cinq parties, 42 propositions initiales

- Conseils de bonne pratique concernant l'**information à donner aux femmes** devant bénéficier d'une préservation de la fertilité dans le cadre d'une pathologie gynécologique bénigne
- Conseils de bonne pratique concernant les **aspects pratiques de la préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne**
- Conseils de bonne pratique pour définir des **indications de préservation de la fertilité pour endométriose** chez une femme en âge de de procréer
- Conseils de bonne pratique concernant d'**autres indications de préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne** : **pathologie tubaire, kystes ovariens organiques, fibromes.**
- Conseils de bonne pratique en cas **de diminution pathologique de réserve ovarienne** hors pathologies gynécologiques et endocrinologiques

Methode Delphi Cinq parties,

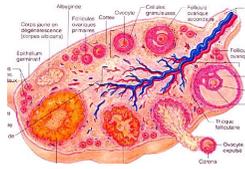
42 propositions initiales
28 propositions finales

Règle de conservation des items: seuls les items ayant obtenu une note médiane égale ou supérieure à 7 et pour lesquels plus de 75% d'experts ont donné une note égale ou supérieure à 7 sont conservés.

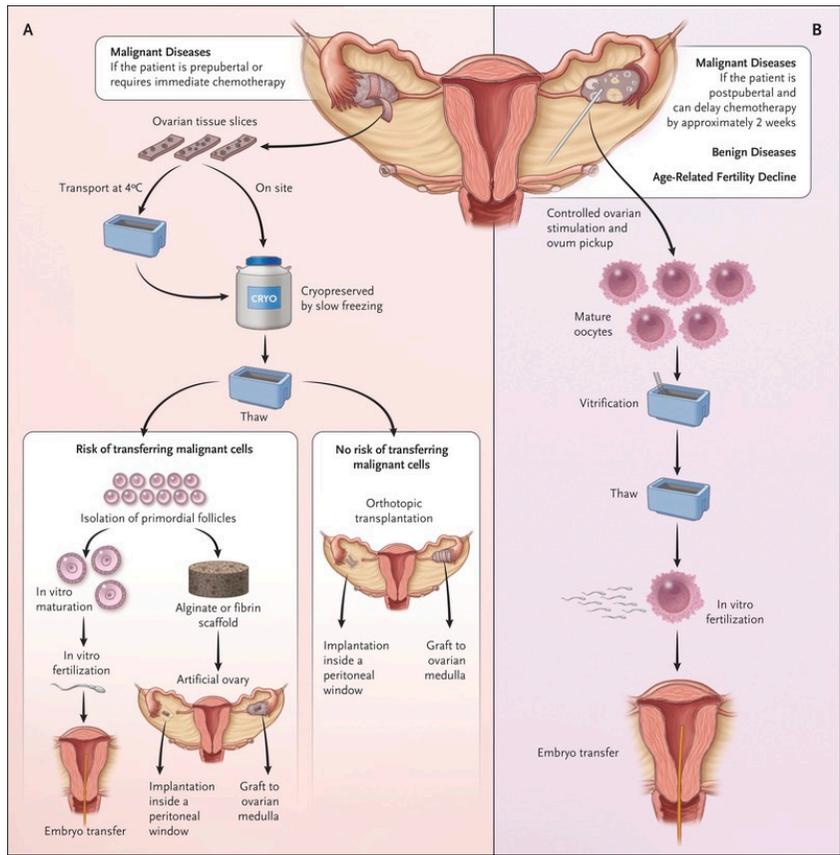


Section 1 : **Information** des femmes concernant la préservation de la fertilité dans le cadre d'une pathologie gynécologique bénigne

1. Avant toute chirurgie à risque présumé d'atteinte de la fonction ovarienne, il est conseillé **d'informer les femmes en âge de procréer de l'impact possible sur la réserve ovarienne**
2. Il est conseillé d'informer sur **les techniques de préservation de fertilité** les plus adaptées à la patiente en fonction de son âge et de sa réserve ovarienne.
3. Il est conseillé d'informer que **la réutilisation des gamètes cryoconservés ne sera peut-être jamais nécessaire**
4. Il est conseillé d'informer des **complications possibles** liées à la stimulation ovarienne et à la ponction ovocytaire
5. Il est conseillé d'informer que les techniques de préservation de fertilité **ne constituent pas une garantie** d'avoir un enfant dans le futur.
6. Il est proposé **d'informer des chances objectives d'avoir un enfant** après vitrification ovocytaire en fonction du nombre d'ovocytes vitrifiés et de l'âge auquel ils ont été vitrifiés.
7. Il est proposé d'informer de la possibilité de réaliser plusieurs cycles de stimulation pour réaliser un **cumul ovocytaire**.
8. Il est conseillé de laisser un **délai de réflexion** aux femmes afin qu'elles puissent décider ou non de s'engager dans un parcours de préservation de la fertilité.
9. Il est proposé qu'un **médecin formé en médecine de la reproduction** informe la patiente lors d'une consultation des techniques, modalités, résultats et risques de la préservation de la fertilité, ainsi que des conditions réglementaires en vigueur.
10. En cas de pathologie gynécologique bénigne pour laquelle un traitement risque d'altérer la fertilité, il est proposé d'informer sur le **délai souhaitable** de mise en œuvre des procédures de préservation de la fertilité appropriées.



Les techniques de préservation de la fertilité féminine dans les indications bénignes



Vitrification ovocytes matures



Congélation embryonnaire



Cryoconservation tissu ovarien + autogreffe

Maturation ovocyttaire in Vitro

Donnez & Dolmans, NEJM 2017

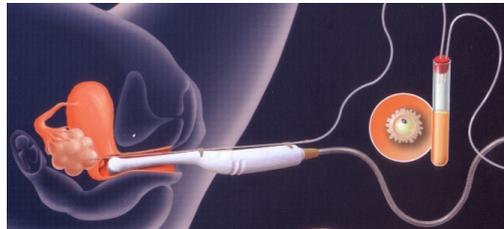
Section 2. Aspects pratiques de la préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne

1. Il est proposé de privilégier la vitrification d'ovocytes matures après stimulation ovarienne.

Pourquoi :

- aussi efficace que la préservation d'embryon
 - pas de conjoint ou changement de conjoint
- plus efficace et moins complexe que la préservation et greffe de fragment ovarien
- **Comment**
 - Stimulation type FIV + ponction
 - Nombre de cycle
- **Quand**
 - Avant l'âge de 37 ans : discussion ++++

Deux techniques de préservation de la fertilité qui donnent de « vraies » chances d'avoir un enfant sans amputer le capital ovarien

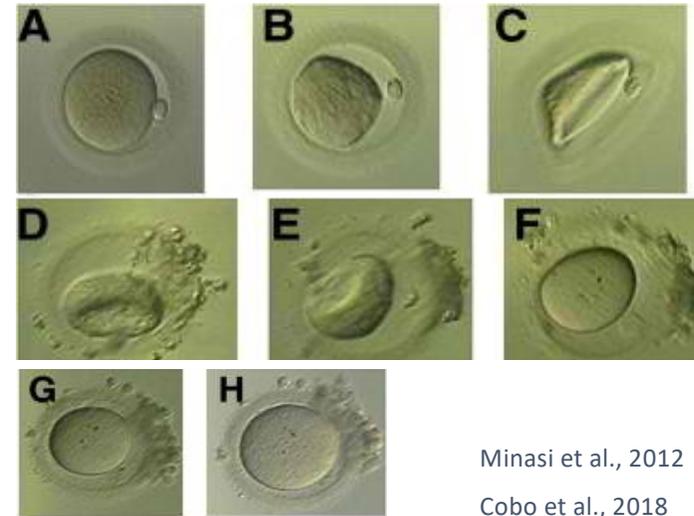


FIV
+ Congélation embryons
LBR = 20-25 % par transfert

Vitrification ovocytes
LBR = 42,8 % si 10 ovocytes



Projet parental
Limites légales et éthiques +++



Friedler et al., 2011
Courbiere et al., 2013

Minasi et al., 2012
Cobo et al., 2018

Commentaires : l'épineuse question de l'âge

Table 2: Delphi results of round 1, 2 and panel physical meeting

Round 1				Round 2				Physical Meeting
Initial proposed items	Median	% ≥7	Status	Modified formulation (if applicable)	Median	% ≥7	Status	Consensus formulation of the final retained items

Aspects pratiques de la préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne

Il est conseillé de privilégier la vitrification d'ovocytes matures après stimulation ovarienne.	9	97%	Retained		9	97%	Modified	11. Il est proposé de privilégier la vitrification d'ovocytes matures après stimulation ovarienne.
Il est conseillé de proposer l'âge de 37 ans comme âge limite maximal pour proposer une autoconservation ovocytaire.	5	25%	Discarded	/	/	/	/	/
Il est conseillé de proposer l'âge de 40 ans comme âge limite maximal pour proposer une autoconservation ovocytaire.	6	40%	Discarded	/	/	/	/	/
Il n'est pas conseillé de réaliser une préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne	5	33%	Discarded	/	/	/	/	/

lorsque les marqueurs biologiques (FSH et estradiolémie en début de phase folliculaire, AMH) et échographiques (compte des follicules antraux) montrent déjà une diminution sévère de la réserve ovarienne								
Il est conseillé d'attendre l'âge de 23 ans pour proposer une autoconservation ovocytaire en raison d'une augmentation du risque d'aneuploïdie ovocytaire chez les femmes très jeunes.	4	25%	Discarded	/	/	/	/	/
Il est conseillé d'attendre si possible 18 ans avant de proposer une autoconservation ovocytaire en raison d'une augmentation du risque d'aneuploïdie ovocytaire chez les femmes très jeunes.	5	35%	Discarded	/	/	/	/	/

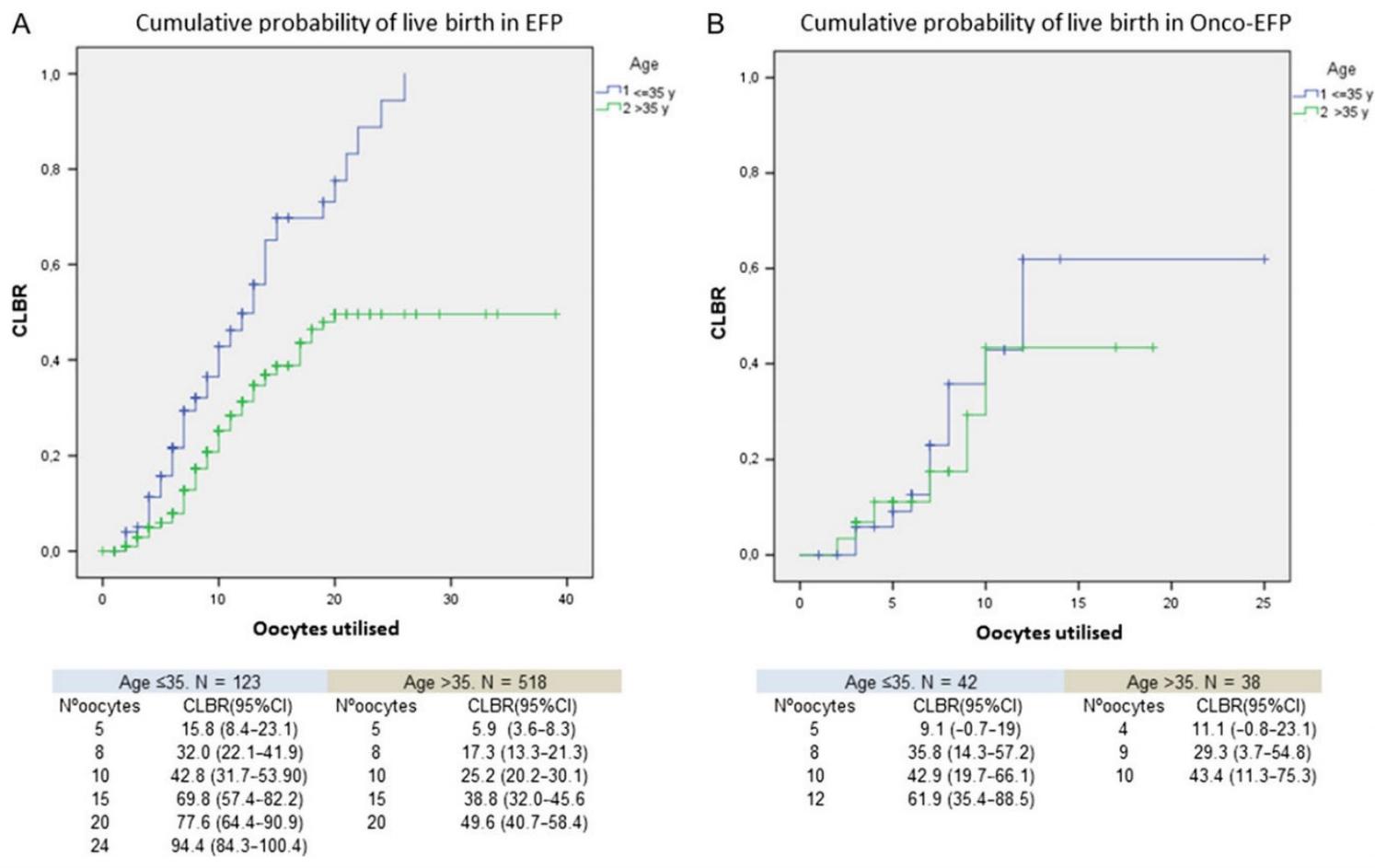


Figure 1 Kaplan–Meier plotting of cumulative probability of live birth (CLBR) for elective fertility preservation (EFP) (**A**) and Onco-FP (**B**), according to the number of oocytes consumed and patients’ age at vitrification (≤ 35 year. in green and >35 year. in blue). Overall comparisons (log-rank (Mantel–Cox), Breslow (generalized-Wilcoxon) and Tarone–Ware) for EFP = $P < 0.0001$. Log-rank (Mantel–Cox); $P = 0.577$; Breslow (generalized-Wilcoxon); $P = 0.833$; and Tarone–Ware; $P = 0.703$ for onco-FP group. Tables below the figures show CLBR and 95%CI according to the number of oocytes consumed in each case.

Discuter de la balance Bénéfices / Risques et coûts d'une procédure pour autoconservation ovocytaire (en particulier après 35-37 ans)
Risques de la ponction ovocytaire faibles, mais pas nuls

Table III Complications observed during OPU in patients undergoing ART.

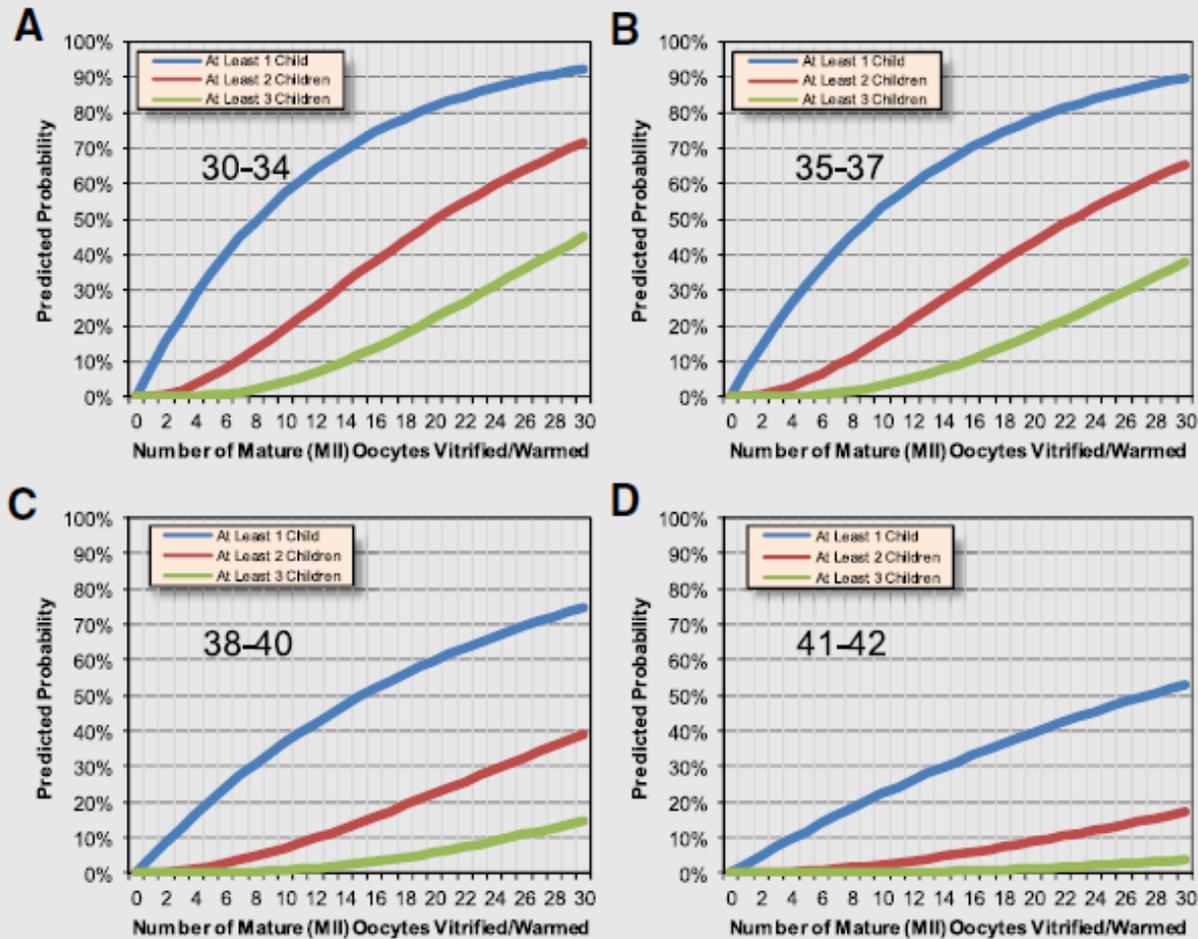
	(Levi-Setti et al., 2018)	(Ozaltin et al., 2018)	(Siristatidis et al., 2013)	(Aragona et al., 2011)	(Ludwig et al., 2006)
Number of OPUs	23 827	1031	524	7098*	1058
Overall incidence of complications	0.4%		0.72%		
Related to sedation, anaesthesia	14 (0.06%)	0	2 (0.36%)		0
Vaginal bleeding	2 (0.01%)	32 (3.1%)	98 (18.08%)		29 (2.8%)
Intra-abdominal/intra-peritoneal bleeding	54 (0.23%)	0	2 (0.36%)	4 (0.06%)	0
Injury of pelvic structures	2 (0.01%)		0		1 (0.1%)
Pelvic abscess		2 (0.19%)			0
Ovarian abscess				2 (0.03%)	
Pelvic infections	10 (0.04%)	8 (0.77%)	0		0
Severe pain (requiring hospitalization)	14 (0.06%)	1 (0.09%)	0		7 (0.7%)
OHSS (all)		47 (4.55%)	17 (3.24%)		28 (2.7%)

OPU: oocyte pick up; OHSS: ovarian hyper-stimulation syndrome.

*Only intra-peritoneal bleeding and pelvic abscess were reported.

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

Courbes de
Doyle



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.

Section 3 : Indications de préservation de la fertilité pour **endométriose** chez une femme en âge de de procréer

1. Il est proposé une préservation de la fertilité en cas **d'endométriomes bilatéraux > 3 cm**.
2. **Il n'est pas conseillé de proposer une préservation de la fertilité en cas de premier épisode d'endométriome unilatéral inférieur à 3 cm** chez une femme ayant une réserve ovarienne normale pour son âge.
3. En cas de premier épisode **d'endométriome unilatéral > 3 cm**, il est proposé d'évaluer l'indication de préservation de la fertilité au cas par cas en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne.
4. Il est proposé de discuter une préservation de la fertilité en cas **d'endométriome unilatéral récidivant**.
5. Il est proposé de réaliser une préservation de la fertilité en cas **d'endométriome sur ovaire unique**.
6. Lorsqu'une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité est indiquée pour endométriome(s), il est proposé **de la réaliser si possible avant kystectomie** afin d'augmenter le nombre d'ovocytes conservés si les ovaires sont facilement accessibles à la ponction.
7. **Il n'est pas conseillé de proposer de préservation de la fertilité pour les endométrioses minimes à légères sans atteinte ovarienne**.
8. Lorsqu'une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité est indiquée pour endométriome(s), il est proposé de la **réaliser après drainage si les endométriomes sont trop volumineux et/ou ne rendent pas les ovaires facilement accessibles à la ponction**.

Problème de l'endométriose

- Baisse de la réserve ovarienne très variable
- Mais assez constante au-delà de 38 ans
- Risque de INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE après kystectomie bilatérale : 3 % (buletti)
- Mais augmente avec la taille de l'endométriome
 - Donc logique si bilatéraux ou sur ovaire unique
- Eviter toute préservation pour un micro-nodule d'endométriose
- Surtout « obligation » de plusieurs ponctions vu réponse plus faible
- Stratégie opératoire : avant chirurgie coelio et après alcoolisation
 - Données concordantes

↑ taux de naissance avant 35 ans si FP avant chirurgie ovarienne

Clinical outcome stratified by age at the time of vitrification and surgical excision of endometrioma before oocyte vitrification.

Outcomes	≤35 years of age		> 35 years of age	
	No surgery	Surgery	No surgery	Surgery
No. of patients	120	140	133	92
Mean age (y)	32.6 ± 2.4 ^a	31.0 ± 2.7 ^b	38.6 ± 2.1 ^c	37.9 ± 1.6 ^d
No. of OS cycles	1.6 ± 1.0 ^a	1.9 ± 1.1 ^a	1.8 ± 1.2 ^{b,c}	1.7 ± 1.0 ^c
No. of ICSI procedures	133 (1.1 ± 0.4) ^a	155 (1.2 ± 0.5) ^a	155 (1.1 ± 0.2) ^a	96 (1.0 ± 0.4) ^a
No. of retrieved oocytes/cycle	10.9 ± 8.1 ^a	6.6 ± 6.1 ^b	6.1 ± 5.6 ^{b,c}	5.8 ± 4.9 ^c
No. of retrieved oocytes/patient	15.7 ± 11.0 ^a	11.6 ± 7.1 ^b	10.7 ± 6.2 ^{b,c}	9.9 ± 6.4 ^c
No. of MII oocytes/cycle	8.6 ± 6.9 ^a	5.1 ± 4.8 ^b	4.7 ± 4.4 ^{b,c}	4.4 ± 4.1 ^c
No. of MII oocytes/patient	12.5 ± 9.8 ^a	9.1 ± 5.3 ^b	8.5 ± 5.0 ^{b,c}	7.4 ± 4.8 ^c
Survival rate (%)	85.9 ± 20.0 ^a	84.5 ± 23.4 ^a	80.5 ± 25.6 ^a	81.6 ± 22.5 ^a
Clinical pregnancy rate (%)	55.0 ^a	44.4 ^a	47.9 ^{a,b}	36.7 ^b
Ongoing pregnancy rate (%)	48.6 ^a	34.6 ^b	35.2 ^{b,c}	25.5 ^c
CLBR/patient (%)	87 (72.5) ^a	74 (52.8) ^b	37 (27.8) ^c	27 (29.3) ^c

Note: Unless otherwise indicated, numbers are mean ± standard deviation. CLBR = cumulative live-birth rate; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; MII = metaphase II; OS = ovarian stimulation. Different superscripts on the same line indicate statistical differences ($P < .05$).

Cobo. FP can help patients with endometriosis. Fertil Steril 2019.

Sur les 218 femmes n'ayant pas été enceinte après FP:
FIV chez 58 femmes (36,4 ans +/- 2,8) avec Tx de naissance vivante 41,4 %

Section 4 : Autres indications de préservation de la fertilité pour pathologie gynécologique bénigne : pathologie tubaire, kystes ovariens organiques, fibromes

1. Il n'est pas conseillé de proposer une préservation de la fertilité avant chirurgie **d'un premier épisode de kyste ovarien unilatéral organique** non endométriosique.
2. Il est proposé de discuter une préservation de la fertilité en cas d'indication chirurgicale de **kystes ovariens organiques bilatéraux**, en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne.
3. Il est proposé de discuter une préservation de la fertilité en cas d'indication chirurgicale de **kyste ovarien organique présumé bénin sur ovaire unique**, en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne.
4. Il est proposé de discuter une préservation de la fertilité en cas d'indication chirurgicale pour **récidive de kyste ovarien organique bénin**, en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne.
5. Il n'est pas conseillé de proposer de préservation de la fertilité pour une **pathologie fibromateuse isolée**.
6. Il n'est pas proposé de préservation de la fertilité en cas d'**adénomyose** utérine isolée.
7. En cas de chirurgie pour pathologie gynécologique bénigne à risque présumé d'altération de la fonction ovarienne, il est proposé de réaliser une **évaluation pré-opératoire de la réserve ovarienne**

Problème des kystes ovariens

- Taux de fertilité après une KIP : 90 % (canis)
- Mais risque de récurrence de certains types de kyste
 - Dermoides et mucineux
 - Donc **surveillance échographique annuelle** (kyste et CFA)
 - Surtout si ovariectomie lors du premier épisode

Section 5 : Indications de préservation de la fertilité pour **réserve ovarienne pathologique**

- Il est conseillé de **réaliser un suivi régulier de la réserve ovarienne** en vue de proposer si nécessaire une préservation de la fertilité en cas d'antécédent familial au 1er degré d'insuffisance ovarienne prématurée
- En cas de découverte **fortuite d'une altération importante de la réserve ovarienne pour l'âge** indiquant un bilan étiologique, il est proposé de discuter au cas par cas une préservation de la fertilité.

Problème de réserve ovarienne altérée

- Se méfier des cas familiaux
 - Surveillance échographique stricte
- Cas isolé de découverte de CFA altéré et/ou d' AMH basse
 - Refaire le bilan avant décision
 - Valeur prédictive très discutée



Risque de complications

Activité	2017			2018			2019
	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 tentatives	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 tentatives	Nombre d'EI
AMP	151893	344	2,3	148711	427	2,9	388
Inséminations	49366	6	0,1	47187	5	0,1	5
Fécondations (FIV, ICSI)	64230	319	5	60359	396	6,6	352
TEC	38297	5	0,1	41165	8	0,2	11
Type AMP non renseigné	0	14		0	18		20
Activité	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 patients	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclarés /1000 patients	Nombre d'EI
Préservation de la fertilité	7474	9	1,2	8057	3	0,4	15
Dons (gestion des donneur	1159	3	2,6	1163	2	1,7	7
Donneurs de gamètes	404	0	0	386	0	0	0
Donneuses de gamètes	755	3	4	777	2	2,6	7

Indications de Préservation de la fertilité par autoconservation ovocytaire en cas de pathologie gynécologique bénigne
Consensus d'experts sur 28 Conseils de Bonne Pratique
en attendant des études avec de meilleurs niveaux de preuve...

- Pas de consensus sur les âges inférieures et supérieures pour proposer une PF
- Pas de consensus sur certains points concernant l'endométriose (Ex: Pas de PF systématique en cas d'endométriose qui nécessiterait une FIV en cas de futur projet de grossesse)

Merci ++++ aux 86 experts pour leur participation active au Delphi !!!

Idée générale et conclusions

- Limite floue entre indication médicale non cancérologique et indication sociétale
- Savoir le faire
- Mais pas pour tout le monde
 - Cout élevé
 - Réutilisation faible
 - Gestion des banques de cryopréservation très complexe