



Quelles indications de la préservation de la fertilité dans le cancer du sein?



Dr Dupuis, Pr Bongain, Dr Boukaidi
Pôle femme mère enfant

Pour qui?

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (7 % de femmes jeunes)

37,5 % des femmes âgées de moins de 40 ans ont alors un **projet parental au moment du diagnostic**

McCray et al., Ann surg oncol 2016

Bray et al., Cancer journal for clinicians 2018

Par ailleurs, un nombre croissant de données ont montré qu'une grossesse, à distance d'un traitement du cancer du sein, n'influençait pas négativement le pronostic de la maladie.

Azmi et al., 2013



Pour qui?

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 ou du prélèvement et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux

En vue d'une réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue du rétablissement d'une fonction hormonale
Article L.2141-11 modifié

Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a **accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ...** » « Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.
Arrêté du GBP du 11/4/8 repris le 3/8/2010



Indications: Chimiothérapie

Le type de molécule / RO de base et sensibilité à la chimio

Haut risque	Risque intermédiaire	Faible risque ou sans risque
Cyclophosphamide	Adriamycine	Méthotrexate
Chlorambucil	Cisplatine	5-fluorouracile
Melphalan	...	Vincristine
Busulfan		Bléomycine
Moutardes azotées		Actinomycine D
Procarbazine		Taxanes
Radiothérapie ovarienne		...
TBI.....		

Donnez et al., Hum Reprod Update 2006 et 2010

Cyclophosphamide = drogue la mieux étudiée, risque d'aménorrhée selon :

La dose : 10 à 33% pour 8400 mg/m²
61 à 95% pour 16 800 mg/m²

Et l'âge : 40 ans → 5 g de cyclophosphamide,
30 ans → 9 g
20 ans → 20 g

Indications

Table 1

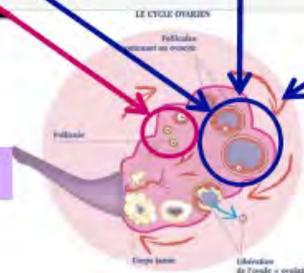
Cytotoxic agents according to degree of gonadotoxicity.

Donnez et al., 2010

High risk	Intermediate risk	Low/no risk
<ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamide Busulfan Melphalan Cholarambucil Dacarbazine Procarbazine Ifosfamide Thiotepa Nitrogen mustard 	<ul style="list-style-type: none"> Adriamycin (Doxorubicin) Cisplatin Carboplatin 	<ul style="list-style-type: none"> Methotrexate Bleomycin 5-Fluorouracil Actinomycin D Mercaptopurine Vincristine

Destruction des follicules primordiaux

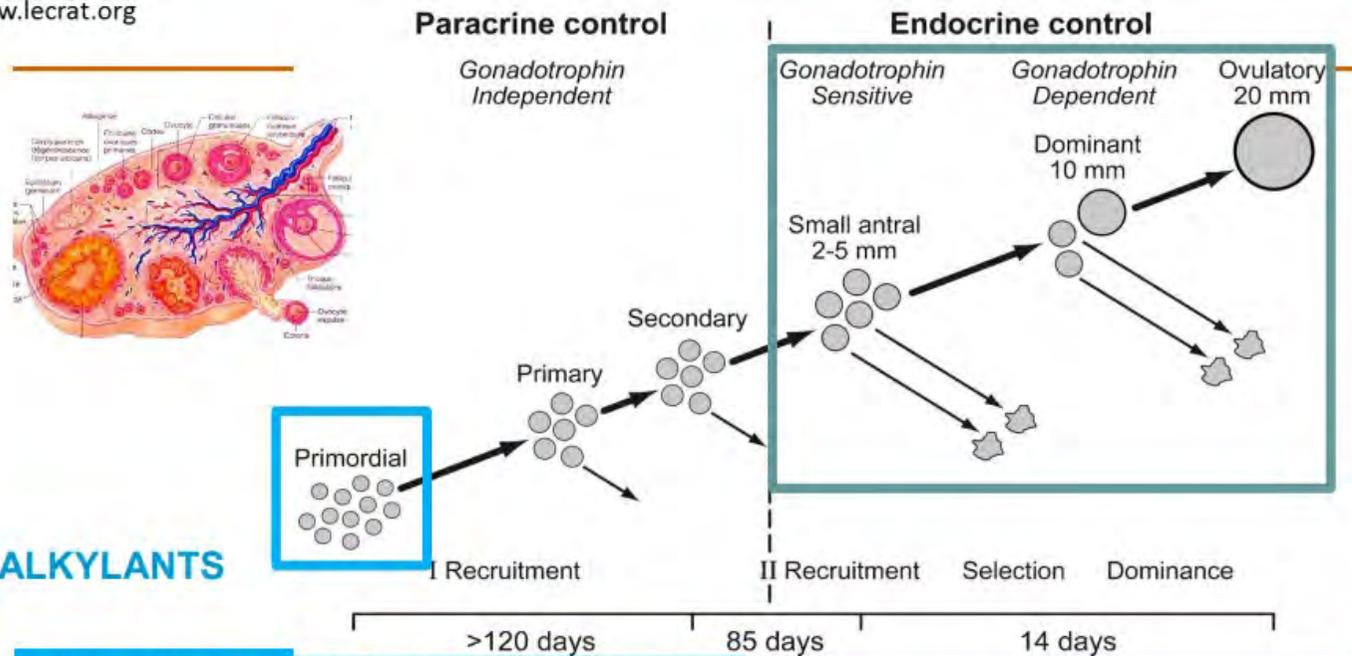
Destruction des follicules en croissance



Rodriguez-Wallberg K et Oktay K 2012

Double effet de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

www.lecrat.org



Effets à long terme de la CT dépendent de sa toxicité sur les follicules de réserve

- Destruction complète → Insuffisance ovarienne prématurée (IOP), pas de retour des règles.
- Destruction incomplète → retour des règles mais IOP après pls années / décennie

Effets immédiats après chimiothérapie

- Destruction des follicules en croissance → Aménorrhée post-chimio temporaire (≥6 mois) / ou non...

Indications: recul du projet

Age et RO de base au moment du diagnostic

Le **vieillessement ovarien physiologique**, à l'origine d'une perte folliculaire durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée

Temps de traitement par tamoxifène

L'hormonothérapie peut être suspendue pour un projet de grossesse après au moins 18 mois de traitement et un arrêt maximum de 2 ans

Partridge et al; N Engl J Med 2023



Prédire la déplétion réserve ovarienne ?

Chimiothérapie
(Produits, dose)

Vulnérabilité
Individuelle?

Equation non
(encore) résolue !

Réserve
ovarienne de
base

(Age, AMH, CFA)

Pathologie sous-
jacente?

Modalités: Préalable

Prise en charge **clinico biologique**

Informations sur les différentes possibilités (complications, pronostic)

Modalités du traitement

Evaluer la **faisabilité** (bilan de réserve ovarienne, âge..)

Eliminer contre indication (accord RCP)

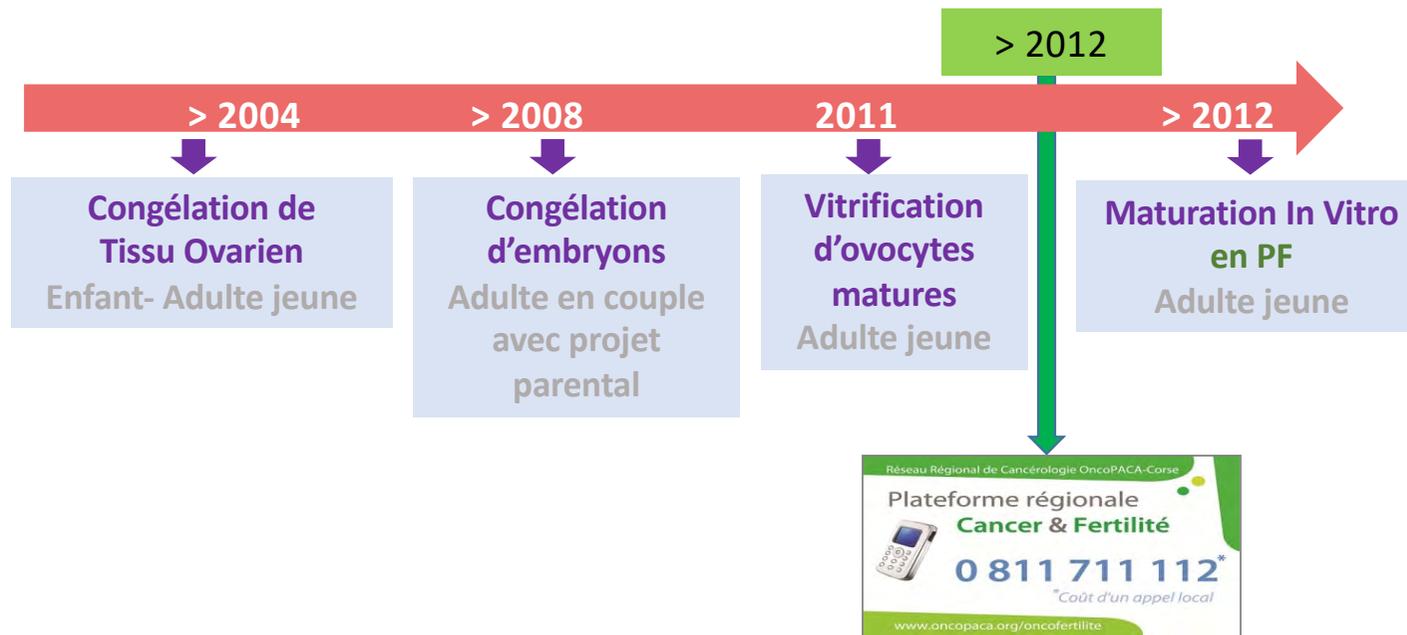
Sérologies virales à jour

Mise en place du 100 %

Signature du **consentement**



Méthodes de Préservation de la Fertilité féminine



0. Agonistes GnRH

Blocage hormonal par injection d'un agoniste de la GnRH

- ⇒ Diminution de l'entrée en croissance des follicules primordiaux
- ⇒ Diminution de la perfusion sanguine ovarienne
- ⇒ Effet contraceptif

Traitement concomittant à la chimiothérapie



0. Agonistes GnRH

Résultats controversés

- Méta-analyse de la Cochrane 2011 (4 RCT) :

effet protecteur avec un RR = 1,9 pour la reprise des cycles mais un RR = 0,21 pour les taux de grossesses spontanées

- Méta-analyse de 2014 dans le cadre du cancer du sein (5 RCT) :

⇒ pas de différence significative pour les taux de grossesses avec traitement par agoniste

- Meta- analyse Lambertini et al., 2018

⇒ Effet protecteur sur la réserve ovarienne chez les patientes en chimiothérapie néoadjuvante

Q2 : QUELS SONT LES TRAITEMENTS MÉDICAUX OU CHIRURGICAUX PERMETTANT DE RÉDUIRE LE RISQUE D'INFERTILITÉ ?

Traitements médicaux – Agonistes de la GnRH

- **R1.** Les agonistes de la GnRH ne peuvent pas être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité (Grade A).
- **R2.** Il n'existe pas de données pour recommander l'utilisation des agonistes de la GnRH ni pour préserver la réserve ovarienne des effets de la chimiothérapie ni pour améliorer les chances de grossesse spontanée (Grade A).

1. Cryoconservation de cortex ovarien-CTO



Principe: Prélèvement d'un ovaire entier par coelioscopie, suivi de la congélation de fragments de cortex ovariens

Ouverture par le hile



Grattage de la médullaire



Confection de fragments de cortex



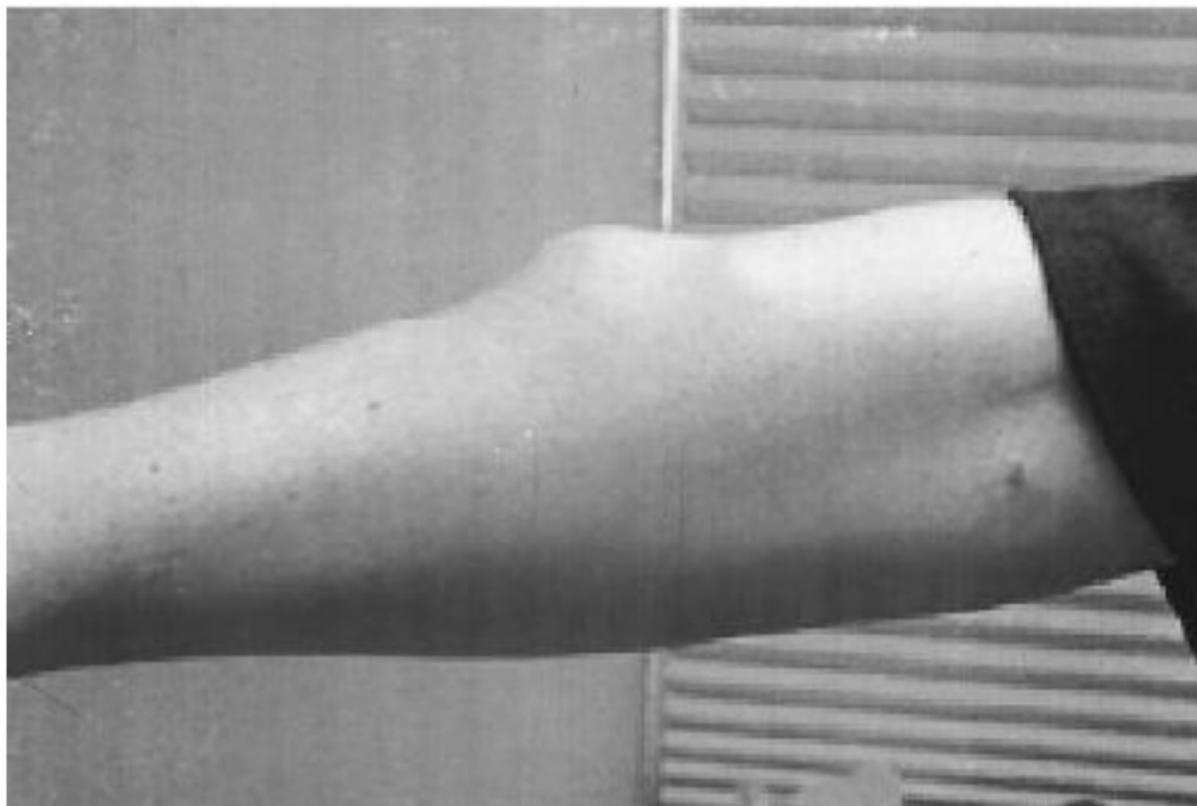
Conditionnement en cryotubes



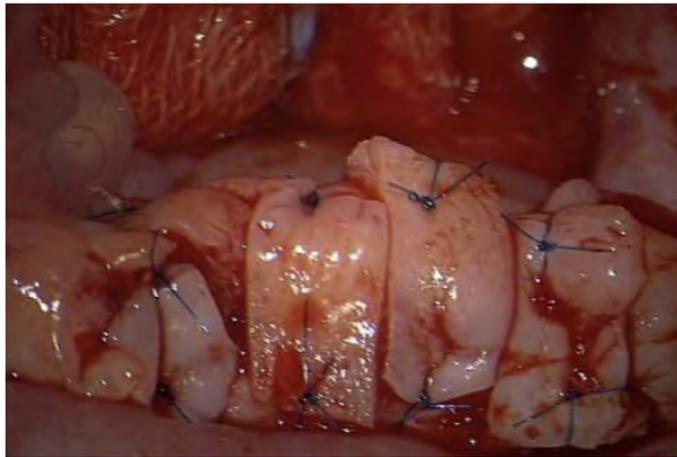
Stockage dans l'azote liquide



Cryopréservation de tissu ovarien: Greffe hétérotopique



Cryopréservation de tissu ovarien: Greffe orthotopique



Greffe au niveau de la médulla ovarienne
Donnez 2006



Greffe au niveau d'une fenêtre péritonéale
Donnez 2012

1. Cryoconservation de cortex ovarien-CTO



Principe: Prélèvement d'un ovaire entier par coelioscopie, suivi de la congélation de fragments de cortex ovariens

Avantages

- Nombreux **follicules primordiaux**
- Préservation possible sans délai
- Peut être faite **après** le début de la chimiothérapie
- **Age (seule technique possible en pré puberté ++)**

Inconvénients

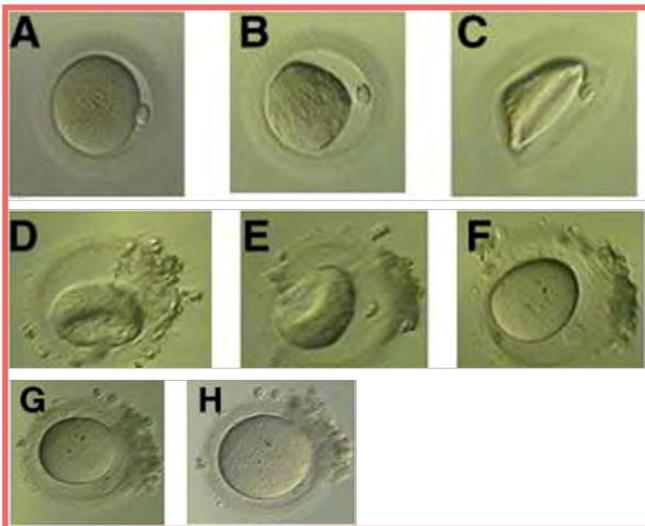
- Prélèvement lors d'une intervention chirurgicale (coelioscopie)
- Ovocytes très immatures
- Diminution de la RO induite
- **Risque de maladie résiduelle**

Première naissance après greffe de cortex ovarien prélevé avant la ménarche (14 ans) (*Demeestere I et al., 2015*)
Technique à proposer au moins de 36 ans (*Anderson et al., Hem Reprod 2020* *Gellert et al., J assist Reprod Genet 2018*)

2. La vitrification ovocytaire



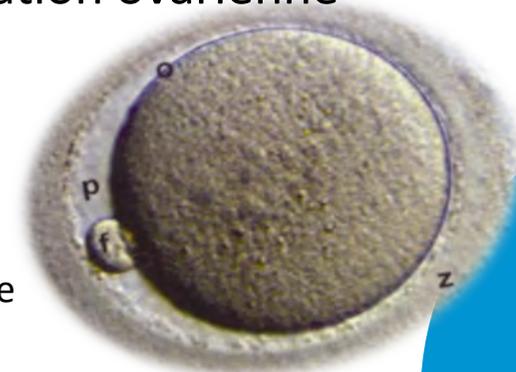
Principe: Congélation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne



Minasi et al., 2012

Vitrification => Technique de congélation

- ✓ refroidissement ultra rapide avec des cryoprotecteurs en concentration très élevée
- ✓ autorisée en France **depuis juillet 2011** (révision de la Loi de Bioéthique)

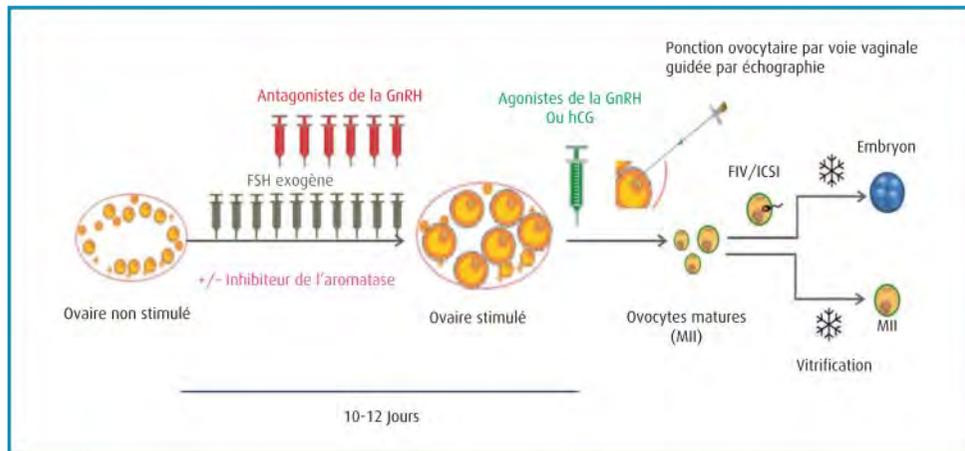


Cette méthode a révolutionné la préservation de la fertilité en permettant des **taux de survie ovocytaire après réchauffement de l'ordre de 80 %** et des taux de grossesse comparables à ceux de l'AMP avec ovocytes frais. Un nombre minimal de 8 à 10 ovocytes serait nécessaires afin d'obtenir un taux de naissances vivantes entre 32 et 43% qui est considéré comme un taux de réussite raisonnable Cobo et al., Hum reprod 2018

2. La vitrification ovocytaire

Stimulation ovarienne MULTIFOLLICULAIRE :

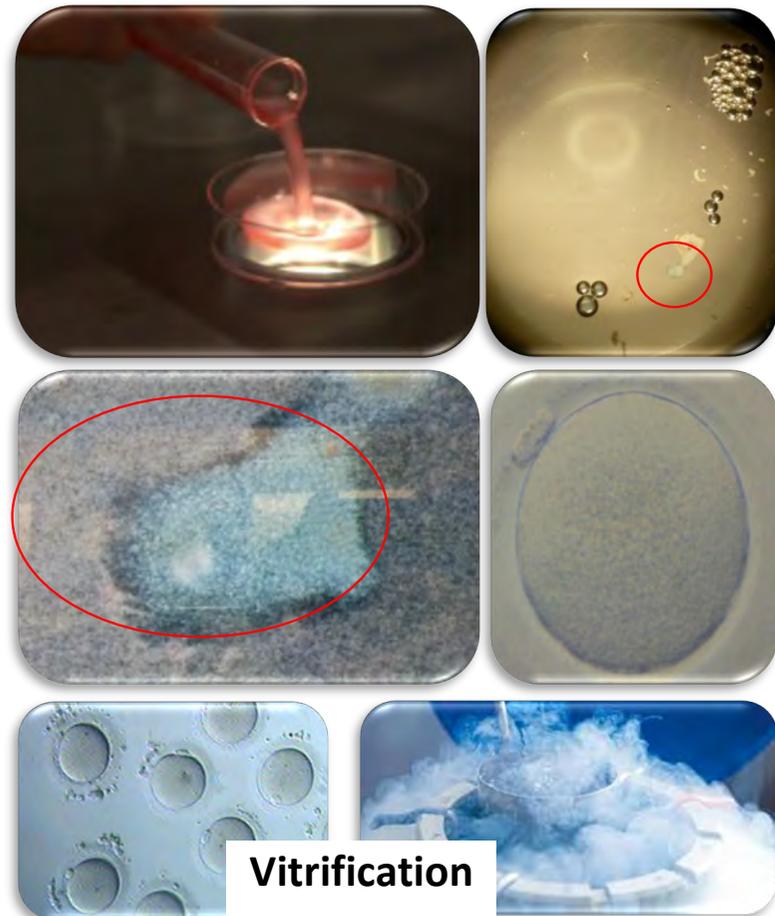
10 à 12 jours d'injections, doses fortes pour récupérer un maximum d'ovocytes
(une seule tentative possible la plupart du temps)



Ponction folliculaire :
récupération des ovocytes et sélection des matures



Recherche et identification des ovocytes



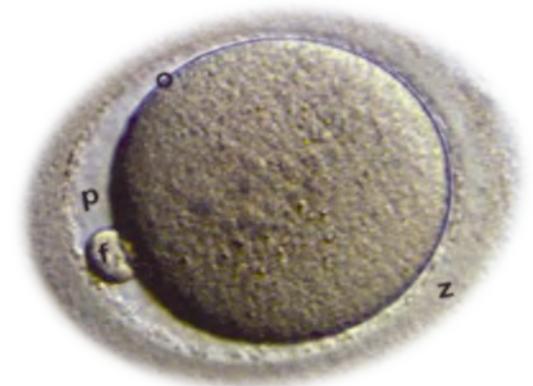
2. La vitrification ovocytaire

Conditions :

- Patiente **pubère** (célibataire ou en couple, avec ou sans projet parental)
- Avoir le **temps de la stimulation** (au moins 12 jours) pour pouvoir intervenir avant le démarrage du traitement (Random start possible) *Chen et al., 2022*
- Avoir une **réserve ovarienne suffisante** (AMP et CFA) car :
« on ne peut stimuler que ce qui est stimuable »

Une étude a montré que l'agressivité du cancer du sein pourrait altérer les résultats de la stimulation ovarienne

Volodarsky-Perel et al., Hum Reprod , 2019



La vitrification ovocytaire et anti aromatase

L'addition de molécules antiaromatase permet d'éviter une hyperœstradiolémie supra-physiologique, potentiellement délétère dans le cadre de pathologies hormonosensibles comme le cancer du sein.

Oktay et al., JCEM 2006

Pas d'anomalie foétale ou de malformation observée chez les enfants obtenus après une stimulation ovarienne associée à du letrozole.

Oktay et al., 2015

La stimulation ovarienne associée à du letrozole ou du tamoxifène comparé à la stimulation ovarienne standard n'a pas d'impact en terme de nombre d'ovocytes recueillis

Balkenende et al., Hum reprod, 2022

Vitrification ovocytaire et cancer

Discussion – avis d'experts

En France, le groupe d'experts rappelle que l'usage du létrozole, inhibiteur de l'aromatase, n'est pas autorisé dans l'indication de stimulation ovarienne, même dans le contexte spécifique du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs.

Le groupe d'experts rappelle que le létrozole est tératogène pendant la grossesse. En revanche, il n'y a pas de données pour penser que le létrozole est tératogène s'il est administré en pré-conceptionnel. Il existe des données rassurantes chez les femmes ayant reçu du létrozole pour induction de l'ovulation dans un contexte de syndrome des ovaires polykystiques.

Recommandations du groupe de travail

R1. Il n'existe pas suffisamment d'arguments scientifiques pour recommander ou ne pas recommander une thérapie anti-œstrogénique pendant la stimulation ovarienne dans le cadre du cancer du sein (AE).

R2. L'éventuelle co-prescription d'une thérapie anti-œstrogénique pendant une stimulation ovarienne pour cancer du sein doit être évaluée (AE).

Vitrification ovocytaire et cancer

Dans le cancer du sein, bien que des données rassurantes existent en situation adjuvante, il n'est pas possible à ce jour de conclure quant à l'effet de la stimulation ovarienne sur la survie sans récurrence en cas de prise ou non des traitements anti-œstrogéniques associés à la stimulation ovarienne.

Dans les situations de traitement néoadjuvant pour cancer du sein, il n'est pas possible à ce jour de conclure quant à l'effet de la stimulation ovarienne sur la survie sans récurrence en cas de prise ou non des traitements anti-œstrogéniques associés à la stimulation ovarienne.



[J Glob Oncol](#). 2018; 4: JGO.17.00213.

Published online 2018 Apr 5. doi: [10.1200/JGO.17.00213](#)

PMCID: [PMC78538](#)

PMID: [322591](#)

Is Fertility Preservation Feasible and Safe With Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer?

[Avner Hershlag](#)^{1,2}, [Christine Mullin](#)^{1,2} and [Sara L. Bristow](#)^{1,2}

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

[Front Oncol](#). 2021 Aug 3;11:686625. doi: [10.3389/fonc.2021.686625](#). eCollection 2021.

Circulating Tumor DNA to Interrogate the Safety of Letrozole-Associated Controlled Ovarian Stimulation for Fertility Preservation in Breast Cancer Patients

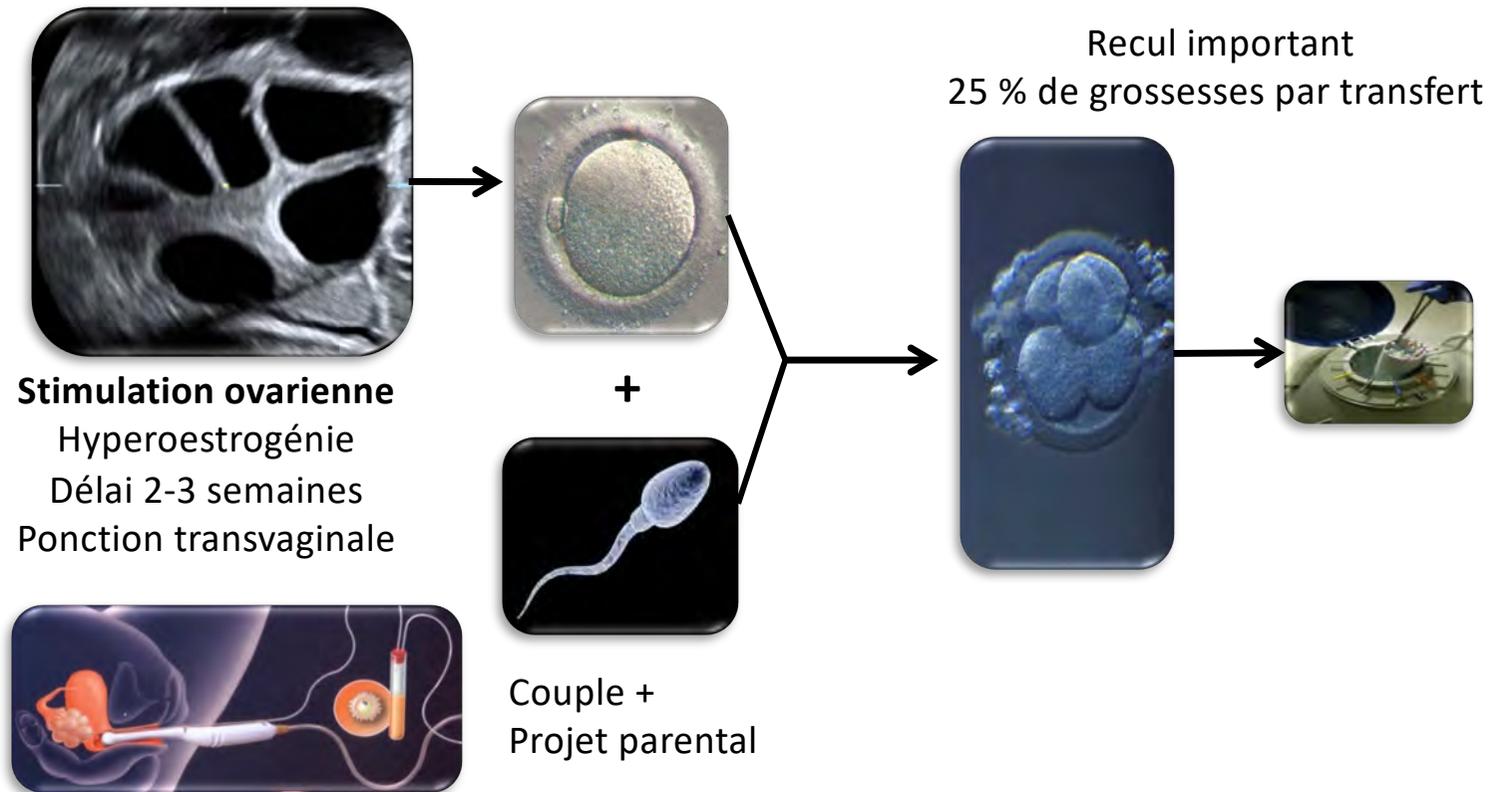
[Françoise Rothé](#)¹, [Matteo Lambertini](#)^{2,3}, [Oranite Goldrat](#)⁴, [Marion Maetens](#)^{1,5}, [Yacine Bareche](#)¹, [Jeremy Blanc](#)¹, [Ghizlane Rouas](#)¹, [Denis Larsimont](#)⁶, [Christos Sotiriou](#)^{1,7}, [Michail Ignatiadis](#)^{1,7}, [Isabelle Demeestere](#)^{4,8}

Affiliations [+ expand](#)

PMID: [34414109](#) PMCID: [PMC8370091](#) DOI: [10.3389/fonc.2021.686625](#)

[Free PMC article](#)

3. Place de la FIV avec congélation embryonnaire



Congélation embryonnaire?



Avant 2011

Congélation d'embryon :

- Recours à l'AMP → conditions juridiques : en couple / avec projet parental
- Embryons appartenant aux deux membres du couple.....

Vitrification ovocytaire?



Depuis 2011

Vitrification des ovocytes matures :

- Autoconservation qui ne concerne que la patiente
- Utilisation ultérieure possible en AMP avec conjoint actuel ou nouveau conjoint

4. MIV: Maturation in vitro

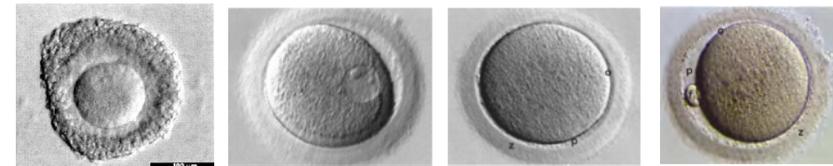


Principe :

Ponction transvaginale des petits follicules antraux (7 à 10 mm)

Maturation au laboratoire des ovocytes recueillis (stade VG)

Congélation des ovocytes « matures » (voire même des embryons)



VG → **Maturation** → **Ovocyte mature**
Culture pendant 24 à 48 heures

Tx de maturation in vitro :
60 % (44 à 76%)
Chang et al, 2014

Indication initiale : SOPK
(pour diminuer les risques d'HSO)

4. MIV: Maturation in vitro (expérimental)



Avantages:

- Technique bien **adaptée à l'urgence**
- **Sans nécessité de stimulation hormonale** préalable (pas d'hyper oestrogénie)
- pas de risque de transmission de cellules malignes

Inconvénients:

- Récupération des ovocytes immatures (difficile)
- Pratiquée dans < 4 centres en France
- Limites: réserve ovarienne
- peu de grossesses rapportées pour l'indication « préservation de la fertilité »

➤ **Cancer du sein hormono-dépendant** avant **traitement néo-adjuvant**

5. Maturation in vitro (MIV) ex vivo



Principe : Optimisation de la CTO

Ponction des petits follicules antraux (7 à 10 mm) sur une pièce d'ovaire entier
(prélevé chirurgicalement en vue de CTO)

Maturation des ovocytes recueillis (stade VG)

Vitrification des ovocytes « matures » (voire même des embryons)



Taux de maturation de 39%
(1500 ovocytes)

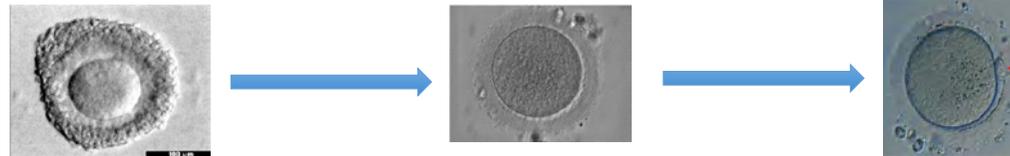
Folliculogénèse *in Vitro* ≠ MIV



2 méthodes différentes :

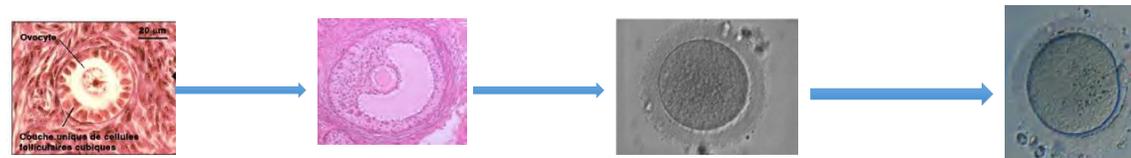
- **MIV** : maturation des ovocytes immatures obtenus par ponction de petits follicules antraux

24 à 48 heures de culture



- **Folliculogénèse *in vitro*** : maturation des follicules primordiaux obtenus par prélèvement de cortex ovarien

Plusieurs semaines de culture



Cas particulier BRCA

Pour les patientes mutées:

- Les patientes mutées présentent une RO plus basse que les autres et moins d'ovocytes sont recueillis

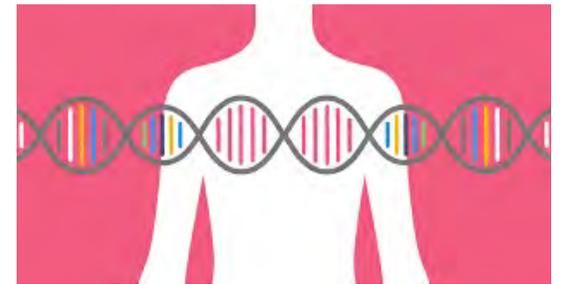
Turan et al., 2021

- Les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* auraient une susceptibilité ovarienne plus grande aux traitements gonadotoxiques, comparativement aux patientes non mutées

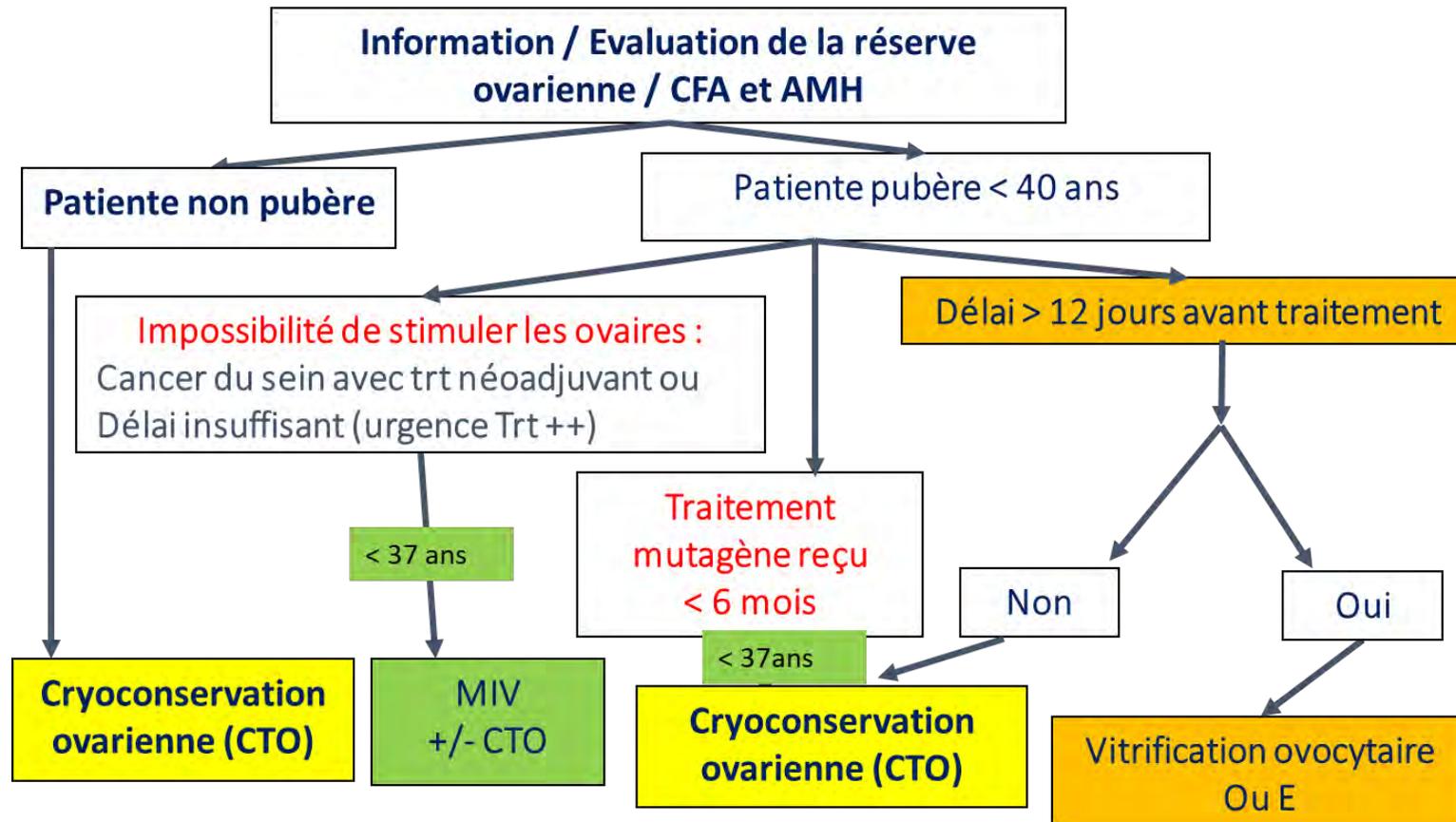
Oktay et al., 2015

- La vitrification ovocytaire est recommandée
- La CTO peut être proposée en 2 intention (risque de transmission)

Schüring et al., arch gynecol obstet 2018



Stratégie en Préservation de la Fertilité Féminine



Stratégie en Préservation de la Fertilité Féminine

Pas de garantie de grossesse

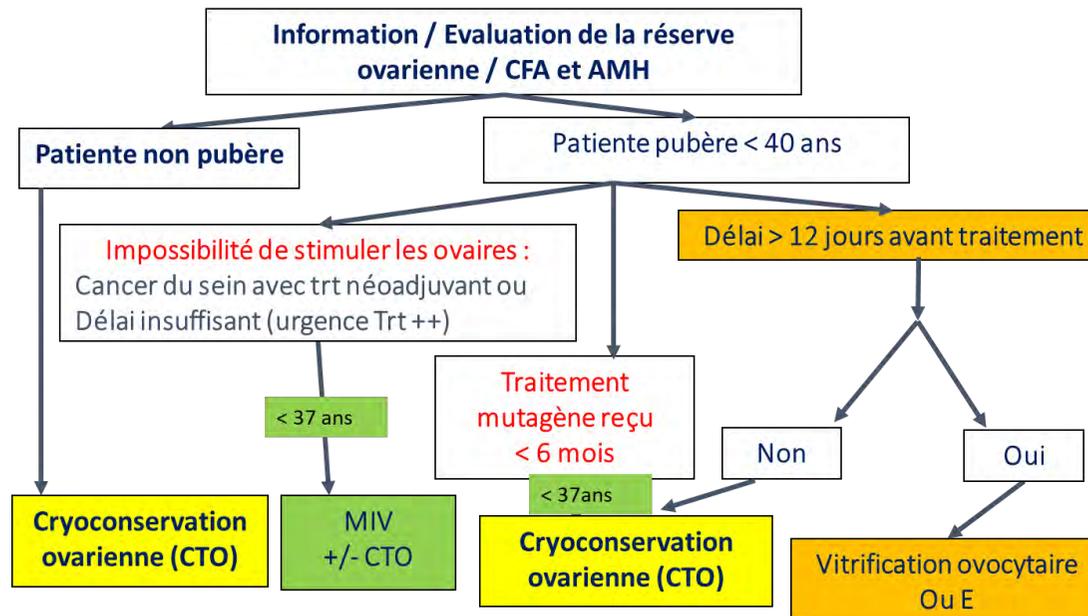
Alternatives: DO DE Adoption

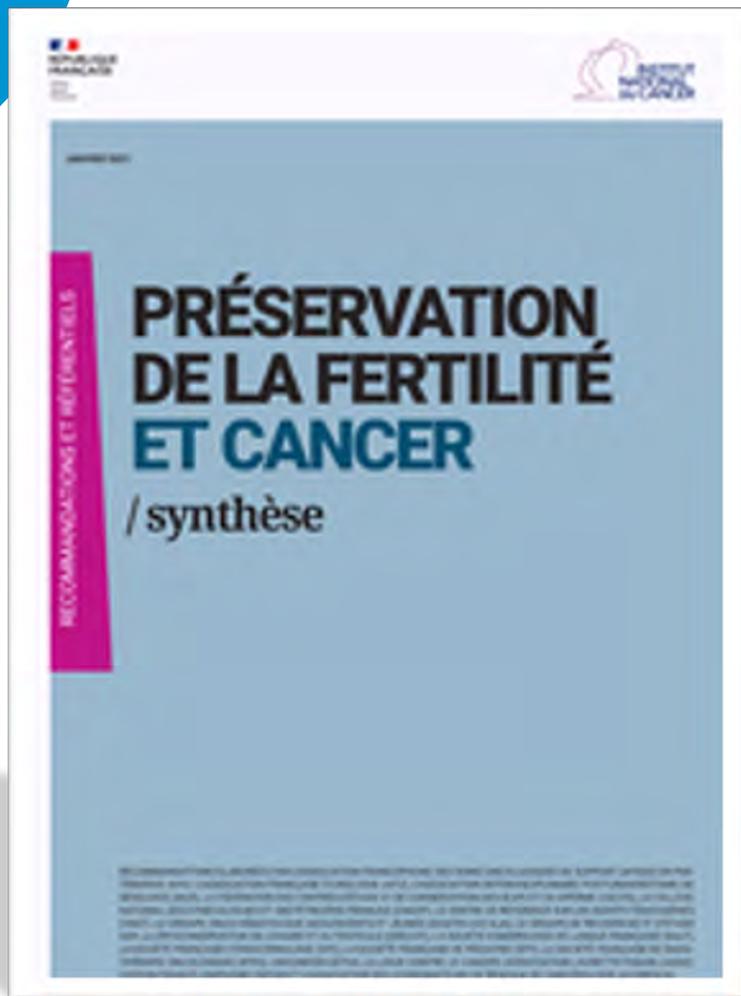
A l'avenir:

Traitement du cancer moins gonadotoxique?

Prédiction de la fonction ovarienne post traitement?

Amélioration des techniques de préservation?





Merci pour votre attention