

Fertilité après cancer du sein

Dr Pauline Mur

Cancer du sein

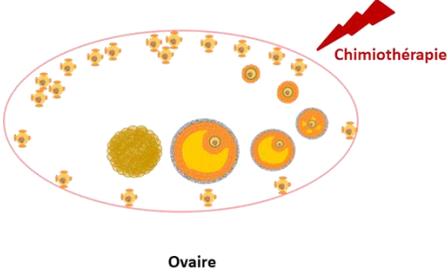
- 58 500 cas par an en France *INCa 2018*
Cancer le plus fréquent chez la femme en âge de procréer
10% des cancers du sein surviennent avant l'âge de 45 ans
Âge moyen de 32,9 ans
- Taux de **survie** à 5 ans à **90%**
- Le cancer du sein reste la **principale cause de décès par cancer** chez les femmes de **<40 ans**
- Tendance à développer plus de **formes agressives** (triple négatif, grade 3, HER2+) -> traitement par chimiothérapie plus fréquent
- Mutation **BRCA** ½ dans 10% des cas



Fertilité après cancer

Baisse physiologique de la RO avec l'âge

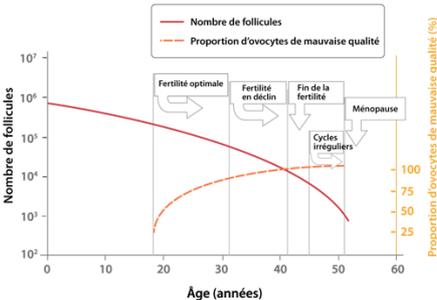
Chimiothérapie:
-type
-dose
-durée



Hormonothérapie de 5 à 10 ans
-> report du projet familial

Altération de la fertilité post cancer

De Santis et al., 2015



Fertilité après cancer

Difficile de prédire la fertilité après cancer

ESHRE, Guidelines PF, 2020

FACTORS THAT INCREASE THE RISK.

- Older age at diagnosis¹
- Lower pre-treatment AMH levels²
- Type and dose of treatment (chemotherapy and radiotherapy)³



**ANTICANCER
TREATMENT**



**RISK OF
GONADOTOXICITY**

FACTORS FOR WHICH THERE IS INSUFFICIENT EVIDENCE TO MAKE A CONCLUSION:

- Smoking history⁴
- Body mass index⁴
- Carrying germline *BRCA* mutations⁵
- Cancer diagnosis⁶
- Targeted agents⁷



Oncofertilité

- Informer les patients sur la fertilité après cancer et la gonadotoxicité des traitements
- Proposer et éventuellement mettre en place une technique de préservation de la fertilité
- Pour tous les patients devant recevoir un traitement potentiellement délétère pour la fonction de reproduction

*Oktay et al, 2018
Von Wolff et al, 2018
ESHRE, 2020*



Plan Cancer 2009-2019



ASCO

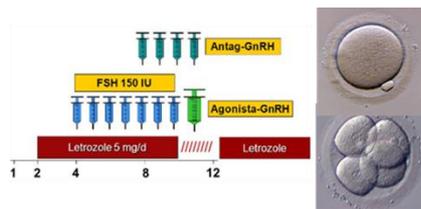


ASRM

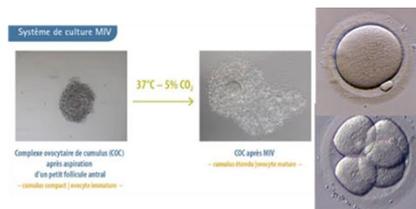


ESHRE

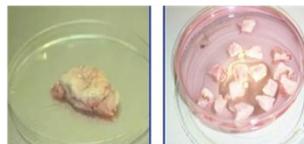
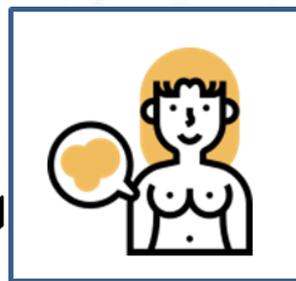
Techniques de « préservation de la fertilité »



Congélation d'ovocytes ou d'embryons **avec** stimulation hormonale préalable



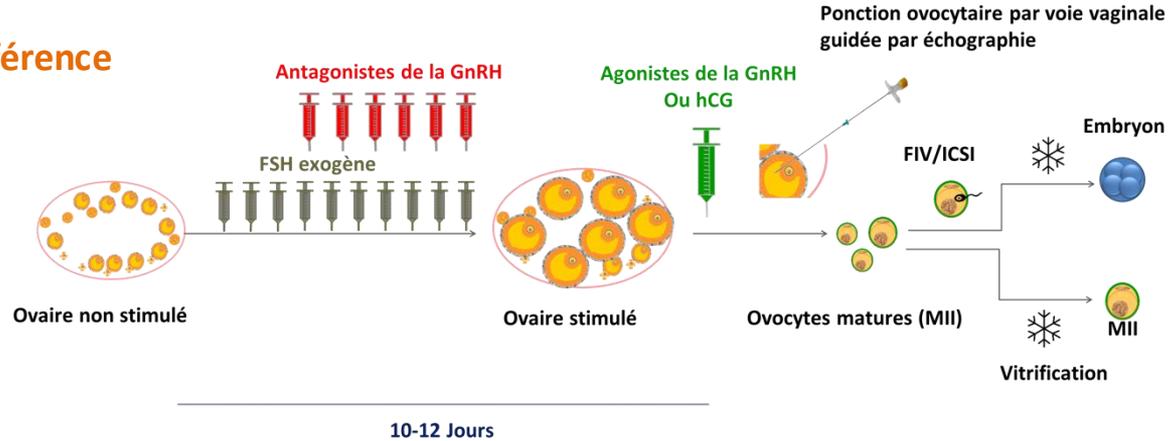
Congélation d'ovocytes ou d'embryons **sans** stimulation hormonale préalable



Cryopréservation de **cortex ovarien**

Cryoconservation ovocytes APRES stimulation

Technique de référence

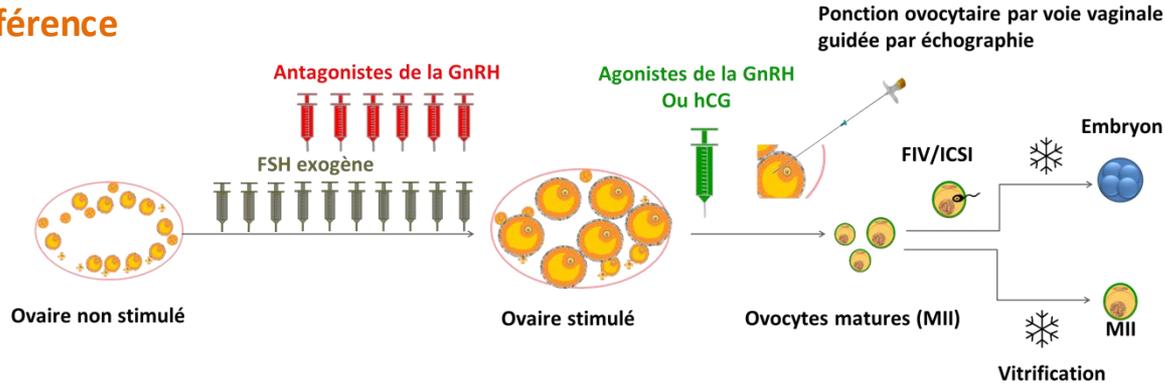


- Réalisée quotidiennement dans les centres de médecine de la reproduction
- Technique de congélation ovocytaire par vitrification bien maitrisée
- Peu de complications à court de terme
- Plus de recul sur la réutilisation
- Pas de modification de la réponse à la stimulation en fonction des caractéristiques de la tumeur

Grynborg et al, 2024

Cryoconservation ovocytes APRES stimulation

Technique de référence

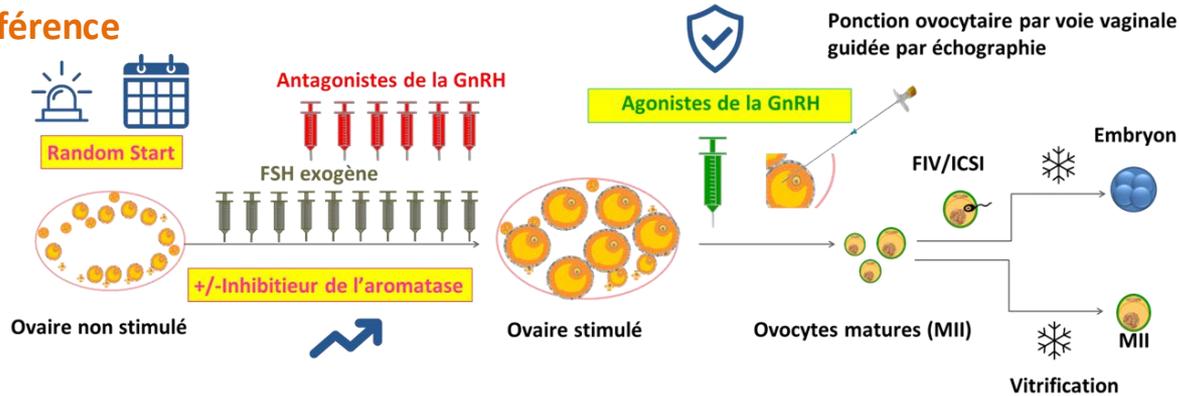


Mais ...

- Situations urgentes  
- Nécessité d'obtenir «un maximum d'ovocytes» en évitant risque d'HSO 
- élévation des taux d'estradiol circulant (10-20 X la normale) 

Cryoconservation ovocytes APRES stimulation

Technique de référence



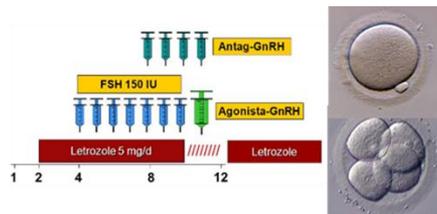
Mais ...

- Situations urgentes 
- Nécessité d'obtenir «un maximum d'ovocytes» en évitant risque d'HSO 
- élévation des taux d'estradiol circulant (10-20 X la normale) 

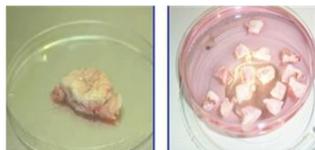
10-12 Jours

Adaptation des
protocoles de
stimulation

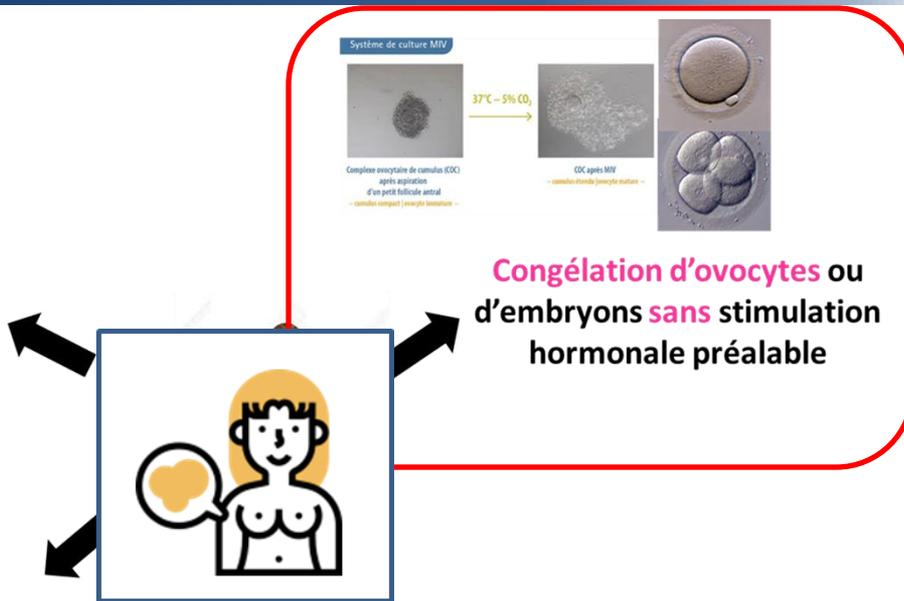
Techniques de « préservation de la fertilité »



Congélation d'ovocytes ou d'embryons **avec** stimulation hormonale préalable



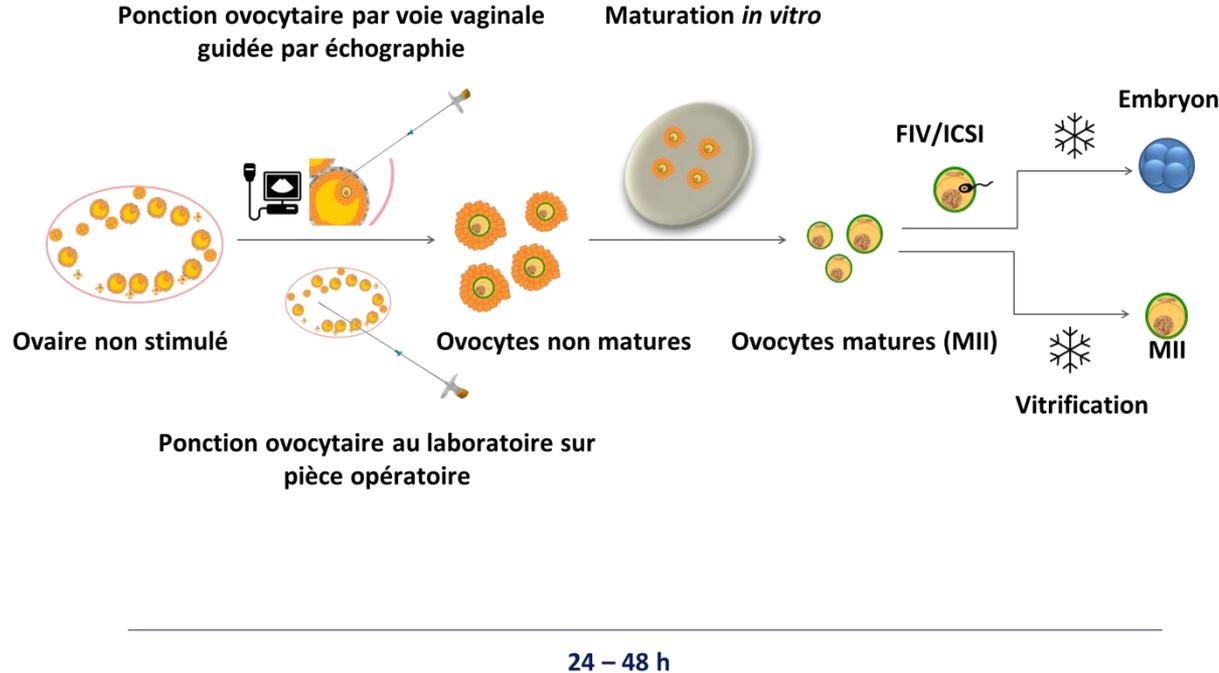
Cryopréservation de **cortex ovarien**



Cryopréservation ovocytes ou embryons SANS stimulation



Principes



Attention : rendement

Table I Patient characteristics.

Indications (n)	
Breast cancer	300
Hematological diseases	14
Other	26
Age (years) ^a (range)	31.8 ± 4.5 (18–41)
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.9
Ovarian reserve tests	
Antral follicle count (n) ^a	21.7 ± 13.3
Serum anti-Müllerian hormone (ng/ml)	4.4 ± 3.8

^aMean ± SD.

Table II IVM characteristics and outcomes.

Cycle phase (n)	
Follicular	174 (49%)
Luteal	181 (51%)
No. of oocytes retrieved (n) ^a	9.5 ± 8.2
No. of mature (metaphase II) oocytes frozen ^a	5.5 ± 4.6
Maturation rate (%)	65
No. of metaphase II oocytes after 24 h of culture (n, %)	1652/3369, 49%
No. of metaphase II oocytes after 48 h of culture (n, %)	305/3369, 9%

^aMean ± SD.

Cryopréservation ovocytes ou embryons SANS stimulation



1. N'importe quel moment du cycle

Creux et al, FS, 2017
Grynberg et al, HR, 2016

2. “Déclenchement” (Priming) nécessaire ?

Sonigo, et al, 2020

→ Débattu, à priori pas nécessaire

3. Possibilité de réaliser 2 MIV ou d'associer à un prélèvement de cortex ovarien

Sermondade et al, 2020

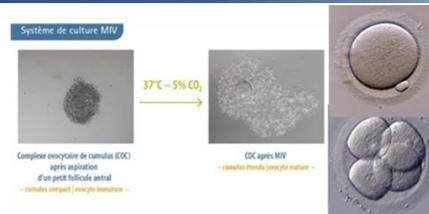
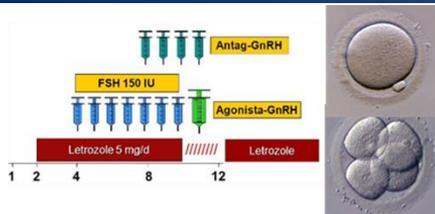
4. Mais nécessité d'avoir une “bonne réserve ovarienne”

Sonigo et al, 2018

Table IV Threshold values of AFC and serum AMH levels for obtaining ≥ 8 , 10 or 15 mature oocytes frozen.

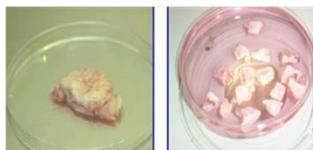
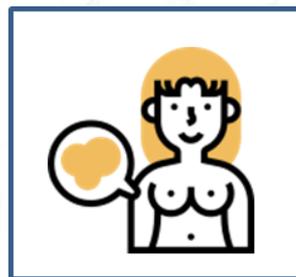
	Threshold of parameter (\geq)	Threshold of IVM oocytes frozen (\geq)	Sensitivity [CI 95%]	Specificity [CI 95%]
AFC (n)	28	15	0.90 [0.55–1]	0.78 [0.73–0.82]
	20	10	0.88 [0.76–0.96]	0.62 [0.56–0.68]
	19	8	0.82 [0.72–0.89]	0.63 [0.56–0.69]
AMH (ng/ml)	3.9	15	0.89 [0.52–1]	0.61 [0.55–0.67]
	3.7	10	0.84 [0.68–0.94]	0.64 [0.57–0.7]
	3.5	8	0.82 [0.71–0.91]	0.63 [0.56–0.7]

Techniques de « préservation de la fertilité »



Congélation d'ovocytes ou d'embryons **avec** stimulation hormonale préalable

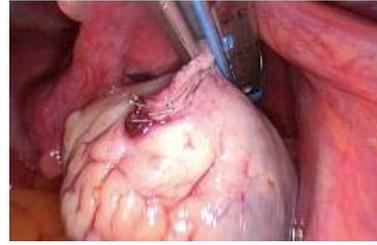
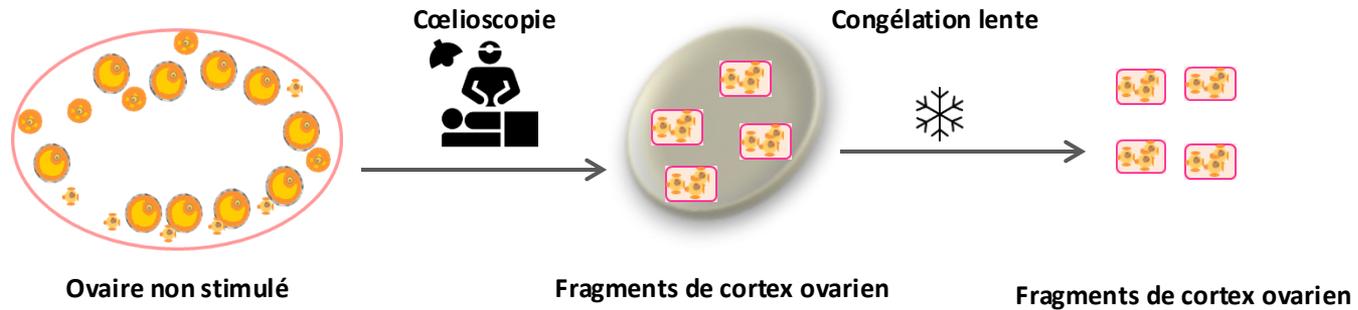
Congélation d'ovocytes ou d'embryons **sans** stimulation hormonale préalable



Cryopréservation de **cortex ovarien**

Cryopreservation de cortex ovarien

Principes

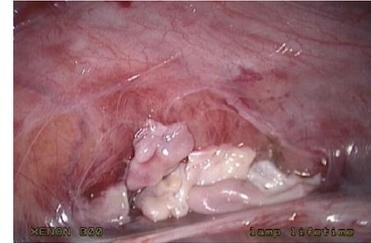


Cryopreservation de cortex ovarien

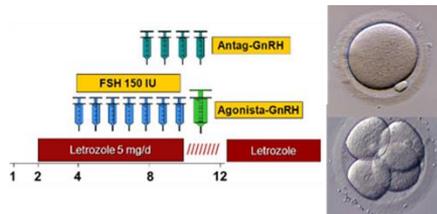


Principes

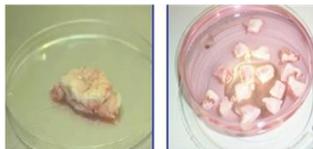
- Décongélation du tissu ovarien autoconservé
 - Greffe orthotopique
 - Différentes techniques chirurgicales
 - En 1 ou 2 temps
- ➔ **Tentative de grossesse spontanée ou FIV**



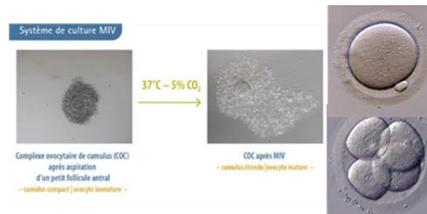
Techniques de « préservation de la fertilité »



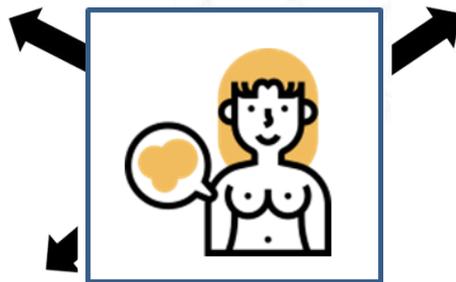
Congélation d'ovocytes ou d'embryons **avec** stimulation hormonale préalable



Cryopréservation de **cortex ovarien**



Congélation d'ovocytes ou d'embryons **sans** stimulation hormonale préalable



Préservation de la fertilité et sécurité

- **Données concernant la sécurité des protocoles de stimulation pour PF avant cancer du sein sont très rassurantes** *Lambertini et al, 2021; Sonigo, Ansellem et al 2022 , Azim HA Jr et al 2024*
 - Quel que soit le protocole de stimulation 
 - Quel que soit le plan de traitement (mais moins de données en néoadjuvant) 
- **Effect « protecteur » ?** Méta-analyse: RR 0.54, 95% CI (0.38–0.76) *Arreco et al, 2022*
 - Attention, ne pas interpréter trop vite les résultats
 - Biais de sélection, patientes de meilleurs pronostic vont avoir plus facilement une stimulation
 - Nécessite un recul supplémentaire

→ **Nécessité de consolider ces données rassurantes**
Suivi plus long, plus de patientes ...



Grossesse après cancer du sein

Incidence des grossesses après cancer du sein

- Taux de grossesse après cancer **3.6 % à 16 %** dans la littérature



Lambertini et al, JNCI, 2018, Kroman et al, acta onco, 2008, Blakely et al, Cancer, 2004, Ives et al, BMJ, 2007; Gelber et al, JCO, 2020; Velentgas et al, Cancer 1999; Mueller et al, Cancer 2003; Hamy et al, RBO, 2016; Oven Ustaalioglu et al. J BUON 2011



Ces chiffres ne prennent pas en compte les désirs de grossesse ..

- **Chances de grossesse ↘ 40%** par rapport à la population générale

Gerstl et al., 2017

Désir de grossesse et cancer du sein

Avant traitement du cancer



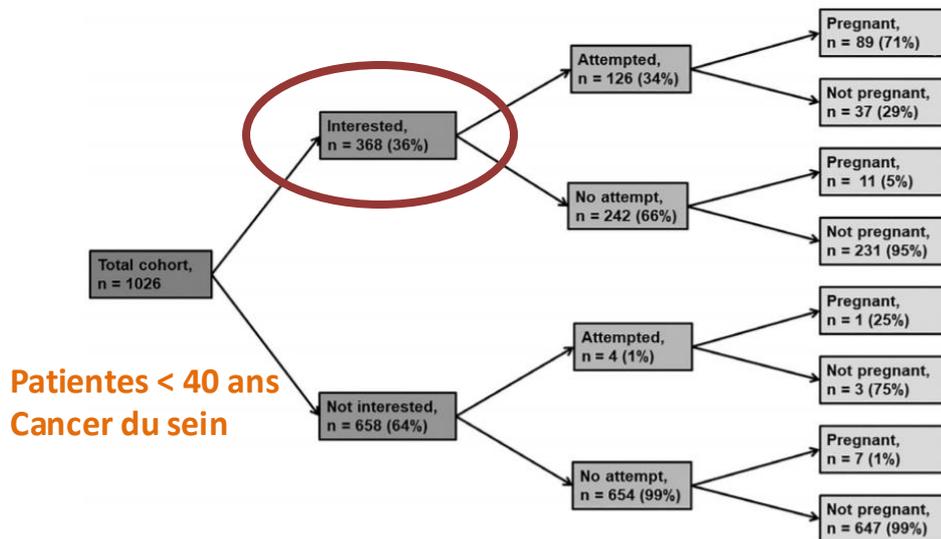
Après cancer



- Beaucoup de femmes n'ont pas terminé leur projet parental
- Plus de 50% pensent vouloir concevoir au moment du diagnostic

Partridge et al., 2008

Poorvu et al., Cancer, 2020

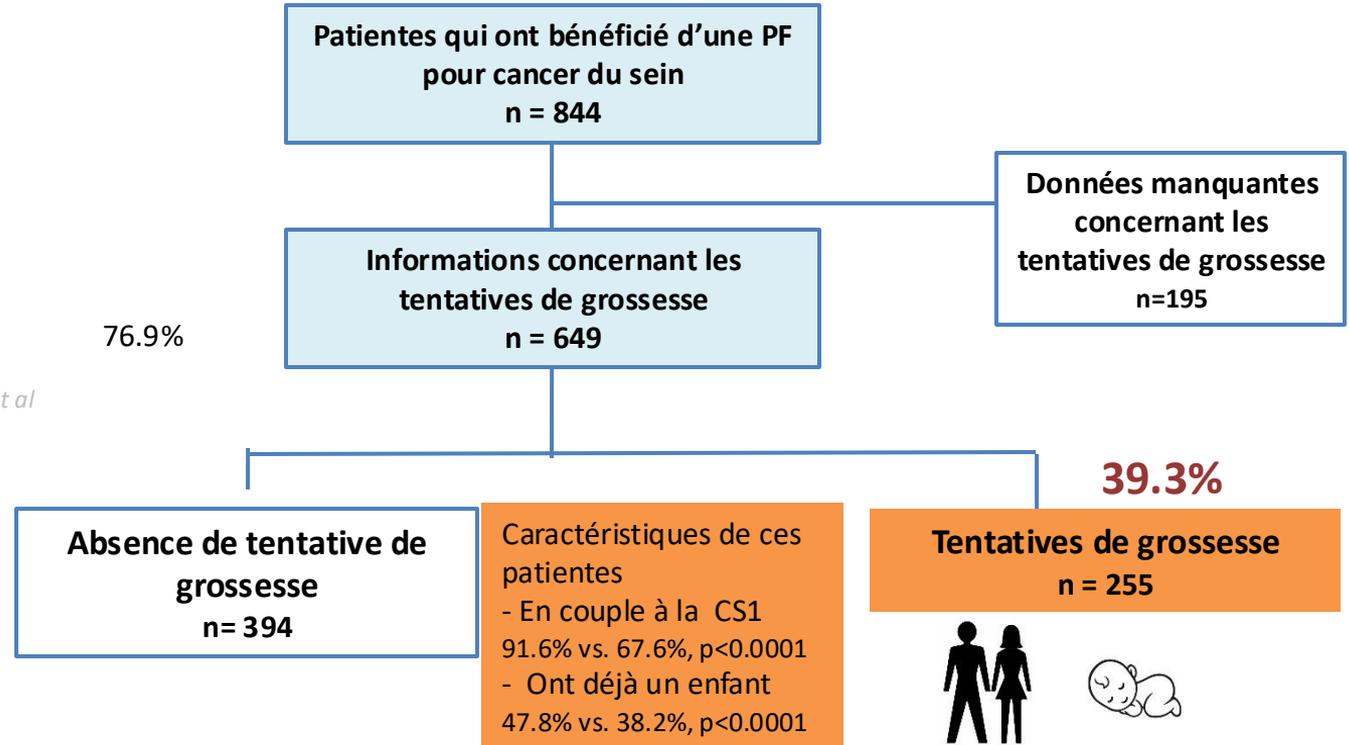


Tentatives de grossesses après cancer du sein

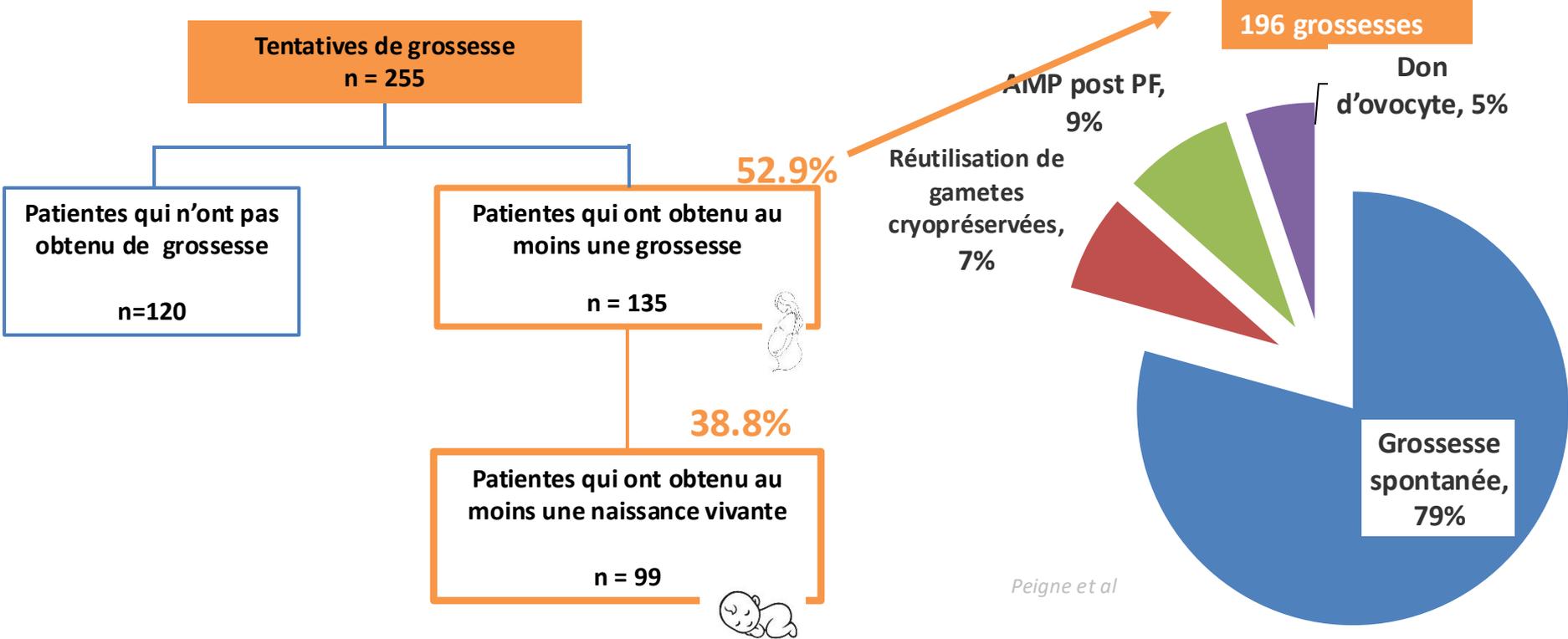
Jean Verdier et Antoine Bécère

Durée médiane de suivi:
6.5 [4.7–7.6] ans
après CS1

Peigne et al

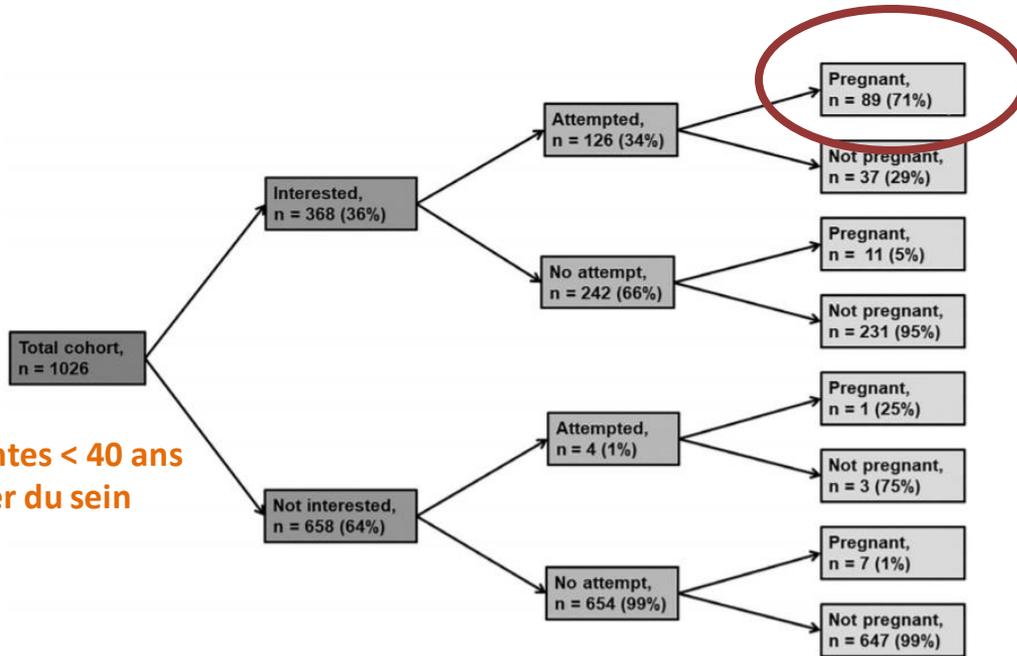


Fertilité après PF pour cancer du sein



Grossesse après cancer du sein

Patientes < 40 ans
Cancer du sein



Grossesse spontanées +++

24 patientes enceintes ont
recours à de l'AMP

(32 patientes ont eu recours à
de l'AMP au total)

Poorvu et al., Cancer, 2020

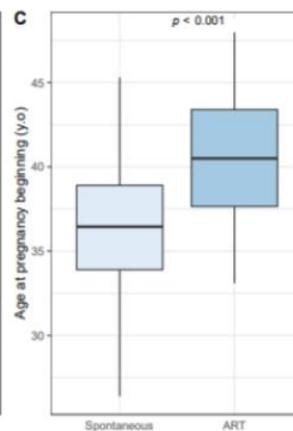
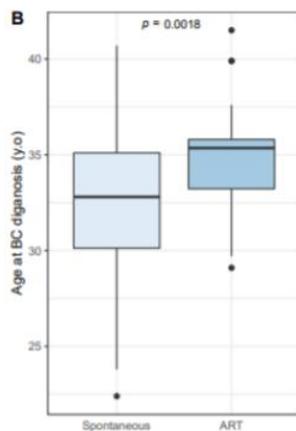
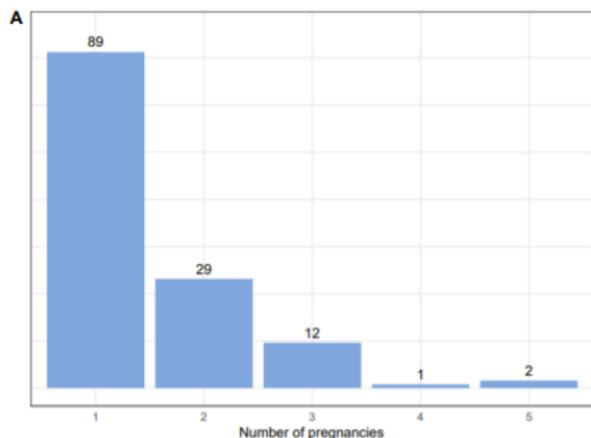
Mode d'obtention des grossesses

Femmes cancer du sein
Traitées à l'institut Curie entre 2005 et 2017
18-43 ans au diagnostic
Au moins une grossesse après le diagnostic de cancer

197 grossesses analysées
chez 133 patientes

78 patientes ont eu des
grossesses spontanées

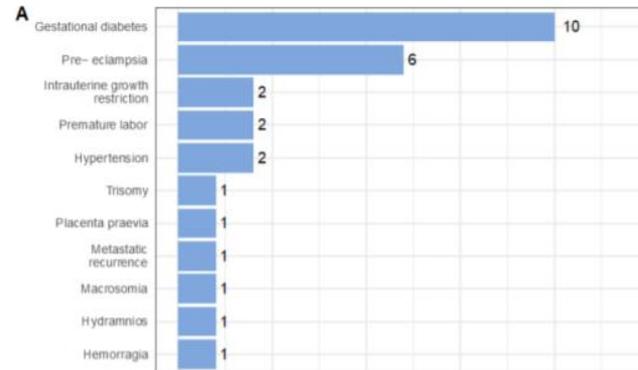
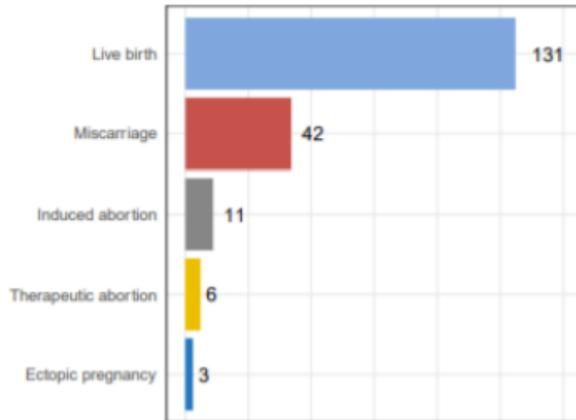
17 ont eu recours au moins une
fois à de l'AMP



Labrosse et al., Cancer, 2021

Issues de grossesse et complications obstétricales

Femmes cancer du sein
Traitées à l'institut Curie entre 2005 et 2017
18-43 ans au diagnostic
Au moins une grossesse après le diagnostic de cancer



**197 grossesses analysées
chez 133 patientes**

- Taux de FCS identique à la population générale (22%)

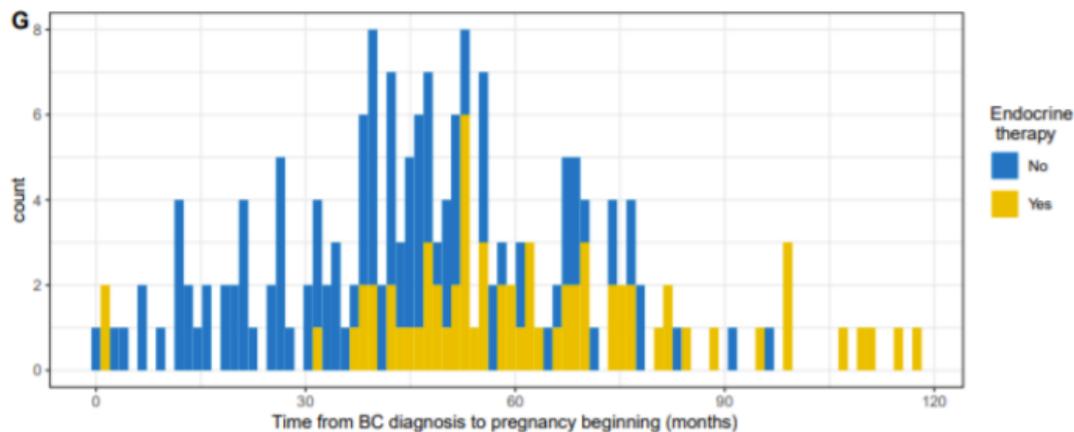
Issues obstétricales identiques

Labrosse et al., Cancer, 2021

Délai de grossesses

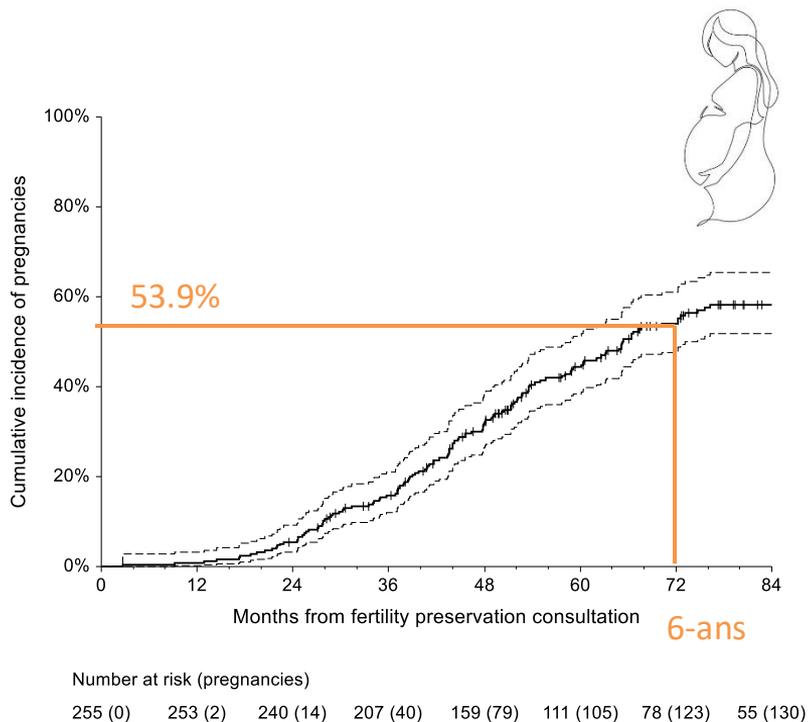
Femmes cancer du sein
Traitées à l'institut Curie entre 2005 et 2017
18-43 ans au diagnostic
Au moins une grossesse après le diagnostic de cancer

197 grossesses analysées
chez 133 patientes



Labrosse et al., Cancer, 2021

Taux cumulé de grossesses et facteurs prédictifs

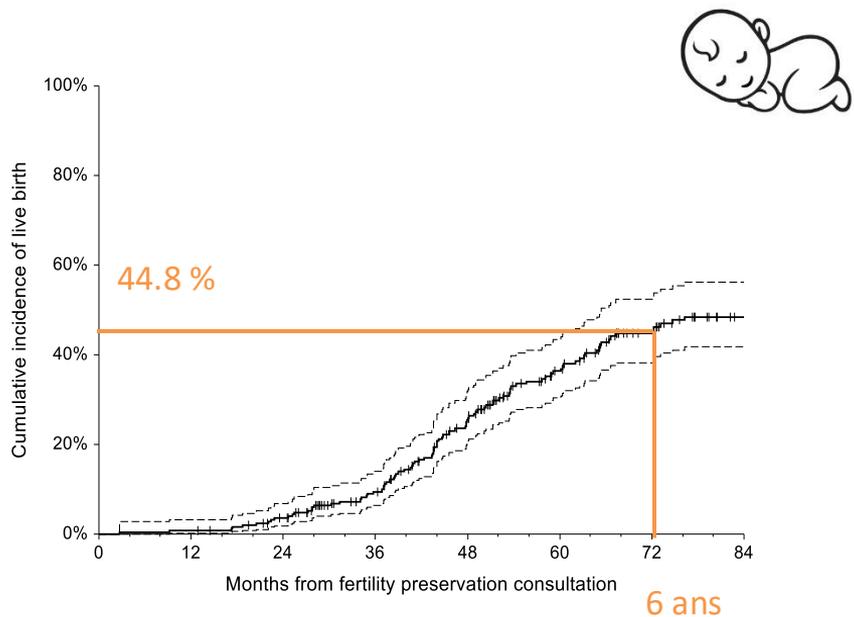


Facteurs pronostiques		Pas de grossesse n = 120	Grossesse n = 135	RR (IC 95%) Cox univarié	RR (IC 95%) Cox multivarié
Age (ans)	≤ 35	66/120 (55%)	100/135 (74.1%)	-	
	> 35	54/120 (45%)	35/135 (25.9%)	0.80 (0.66-0.98)	0.93 (0.74-1.17)
Nullipare	oui	58/79 (73.4%)	38/105 (36.2%)	0.62 (0.50-0.76)	0.61 (0.49-0.77)
Nulligeste	oui	42/79 (53.2%)	14/105 (13.3%)	0.51 (0.38-0.67)	
Chimiothérapie	Neoadjuvant	51/110 (46.4%)	57/125 (45.6%)	0.82 (0.63-1.06)	1.00 (0.73-1.39)
	Adjuvant	52/110 (47.3%)	54/125 (43.2%)	-	-
	Pas de chimiothérapie	7/110 (6.4%)	14/125 (11.2%)	1.69 (1.17-2.46)	1.53 (0.99-2.34)
Hormonothérapie	oui	73/111 (65.8%)	72/130 (55.4%)	0.82 (0.69-0.97)	0.85 (0.68-1.05)

Ajustement sur l'âge, la parité, le type de CT et hormonothérapie

Peigne et al

Taux cumulé de naissances vivantes et facteurs prédictifs



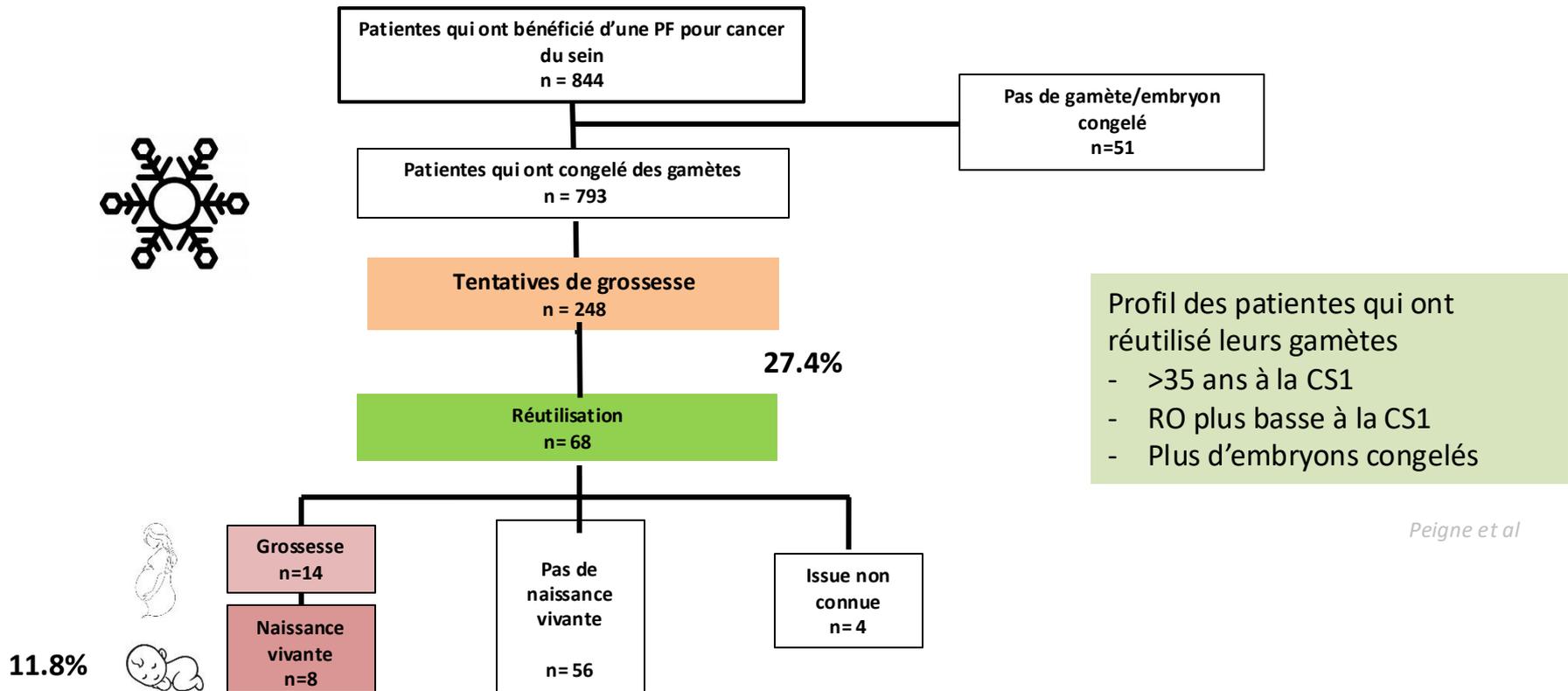
Number at risk (live birth)

255 (0) 253 (2) 240 (9) 207 (23) 159 (59) 111 (79) 78 (93) 55 (98)

Facteurs pronostiques		Pas de naissance vivante n = 156	Naissance vivante n = 99	RR (IC 95%) Cox univarié
Age (ans)	≤ 35	93/156 (59.6%)	73/99 (73.7%)	-
	> 35	63/156 (40.4%)	26/99 (26.3%)	0.81 (0.65-1.02)
Nullipare	oui	80/107 (74.8%)	16/77 (20.8%)	0.42 (0.32-0.55)
Nulligeste	oui	47/107 (43.9%)	9/77 (11.7%)	0.47 (0.33-0.67)
Chimiothérapie	Neoadjuvant	51/110 (46.4%)	57/125 (45.6%)	0.82 (0.63-1.06)
	Adjuvant	52/110 (47.3%)	54/125 (43.2%)	-
	Pas de chimiothérapie	7/110 (6.4%)	14/125 (11.2%)	1.69 (1.17-2.46)
Hormonothérapie	oui	73/111 (65.8%)	72/130 (55.4%)	0.82 (0.69-0.97)

Peigne et al

Le devenir des gamètes congelées



Cryopréservation ovocytes ou embryons APRES stimulation

Naissances vivantes

Cryopréservation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation de l'ovulation

→ Oncologie

PF ovocytes :

- < 60 enfants nés (publiés)

PF embryons

- < 100 enfants nés (publiés)

Mayeur et al, JARG, 2021

Authors	No. cancer patients	No. transfers	Live births
Controlled ovarian stimulation			
• Embryos cryopreserved			
Michaen et al. (2010)	4	4	2
Robertson et al. (2011)	10	15	5
Sabatini et al. (2011)	12	16	2
Johnson et al. (2013)	6	4	4
Courbière et al. (2013)	11	13	3
Noyes et al. (2013)	NA	8	3
Cardozo et al. (2015)	21	20	9
Okjay et al. (2015)	33	40	18
Dolmans et al. (2015)	9	20	4
Alvarez et al. (2016)	20	30	6
Creux et al. (2018)	NA	17	6
Delattre et al. (2020)	NA	NA	5
Mayeur et al. (current study)	9	13	4
• Oocytes cryopreserved			
Noyes et al. (2013)	NA	5	1
Garcia-velasco et al. (2013)	4	4	1
Martinez et al. (2014)	11	11	4
Alvarez et al. (2016)	2	2	/
Diaz Garcia et al. (2018)	49	51	11
Creux et al. (2018)	/	3	1
Çoban et al. (2018)	80	58	18
Specchia et al. (2019)	11	14	2
Mayeur et al. (current study)	6	6	1

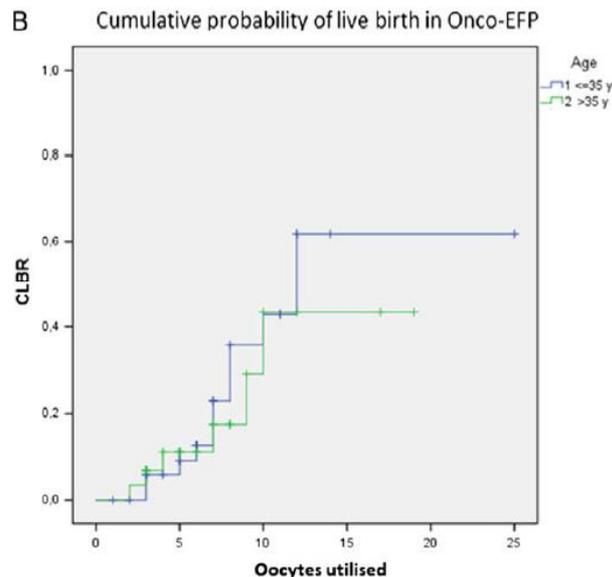
Réutilisation et chances de naissance

1073 femmes qui avaient congelé des ovocytes

80 femmes ont réutilisé leur ovocytes

→ 7.4 % taux de réutilisation

25 bébés nés : 31% des femmes qui ont réutilisé



Cobo , HR, 2018

Age ≤35, N = 42		Age >35, N = 38	
N°ovocytes	CLBR(95%CI)	N°ovocytes	CLBR(95%CI)
5	9.1 (-0.7-19)	4	11.1 (-0.8-23.1)
8	35.8 (14.3-57.2)	9	29.3 (3.7-54.8)
10	42.9 (19.7-66.1)	10	43.4 (11.3-75.3)
12	61.9 (35.4-88.5)		

Réutilisation et chances de naissance

1243 femmes qui ont fait une PF ovocytaire dans le cadre d'un cancer du sein

Au moins 3 ans de suivi

5.5% de femmes qui ont réutilisé

18.8% chances de naissance vivantes

Maraes et al, The Breast, 2022

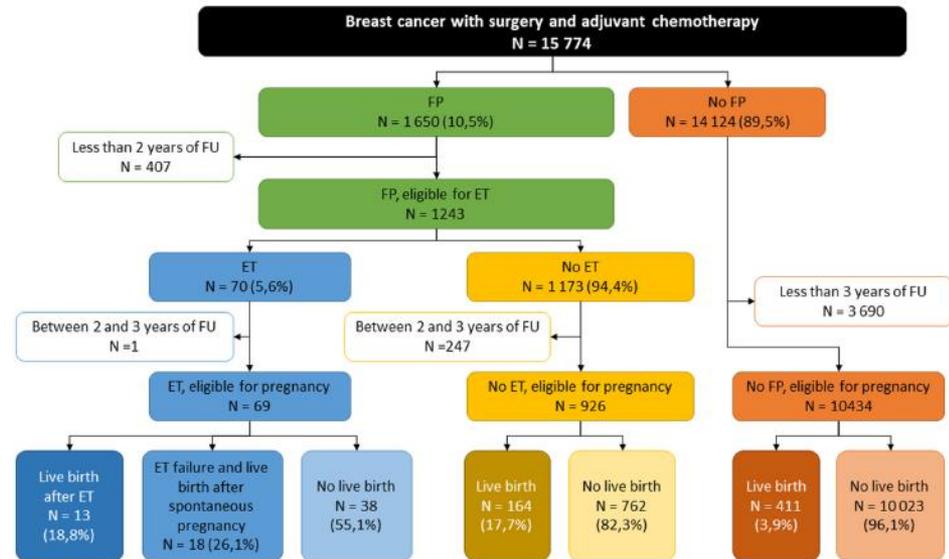


Fig. 1. Patients between 18 and 40 years old treated for breast cancer with adjuvant chemotherapy between 2011 and 2020 in France: fertility outcomes with and without fertility preservation (Number of patients with at least one live birth).

FP: fertility preservation; ET: Embryo Transfer; FU: follow-up.

Cryopréservation ovocytes ou embryons SANS stimulation



Annals of Oncology
Volume 31, Issue 4, April 2020, Pages 541-542



Letter to the Editor

First birth achieved after fertility preservation using vitrification of *in vitro* matured oocytes in a woman with breast cancer

M. Grynberg¹, A. Mayeur Le Bras², L. Hesters², V. Gallot¹, N. Frydman²

Ex vivo maturation (OTO-IVM)

• Embryos cryopreserved			
Prasath <i>et al.</i> (2014)	1	1	1
Uzelac <i>et al.</i> (2015)	1	1	1
Segers <i>et al.</i> (2020)	11	3	2
Delattre <i>et al.</i> (2020)	NA	NA	2
• Oocytes cryopreserved			
Segers <i>et al.</i> (2020)	11	2	1
Delattre <i>et al.</i> (2020)	NA	NA	1

In vitro maturation

• Embryos cryopreserved			
Creux <i>et al.</i> (2018)	/	10	1
Mayeur <i>et al.</i> (current study)	10	9	1
• Oocytes cryopreserved			
Creux <i>et al.</i> (2018)	/	4	/
Mayeur <i>et al.</i> (current study)	15	8	2

➔ Considéré comme une technique « innovante »

Cryopreservation de cortex ovarien

Table 1 Frozen-thawed ovarian tissue transplants outcomes from a recent meta-analysis

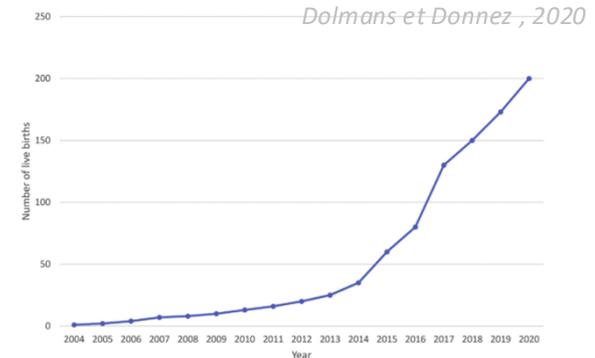
Age at cryopreservation (range)	29.3 ± 6.5 years (9–44)
Age at transplantation (range)	33.0 ± 5.7 years (13.8–45)
Maternal age at delivery	30.4 ± 4.2 years (23–40)
Gestational age at delivery	38.2 ± 1.8 weeks (33–41.2)
Cumulative clinical pregnancy/woman	57.5% (69/120)
Cumulative live birth/woman	37.7% (65/172)
% spontaneously conceiving	62.3% (48/77)
Endocrine function/woman	63.9% (55/86)
Mean graft longevity	26.9 ± 25.6 months (4–144)

Pacheco, *Reprod Sciences*, 2017

	Sheba Medical Center Tel Aviv	Cliniques Saint Luc Brussels	Infertility Center St Louis
Number of auto-transplantations	32	23	5

Total : 60 patients
 At least one pregnancy : 30/60 (50%)
 At least one live birth : 25/60 (41.6%)

Fig. 8. Data from three major centers (Sheba Medical Center, Israel, Cliniques universitaires Saint Luc, Belgium, and St Louis Infertility Center, USA) involving 60 patients revealed a pregnancy rate of 50% and live birth rate of 41% [76].



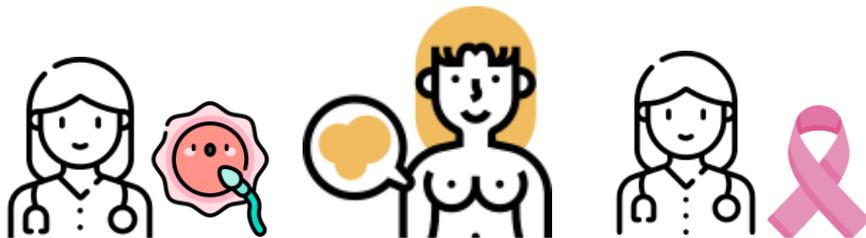
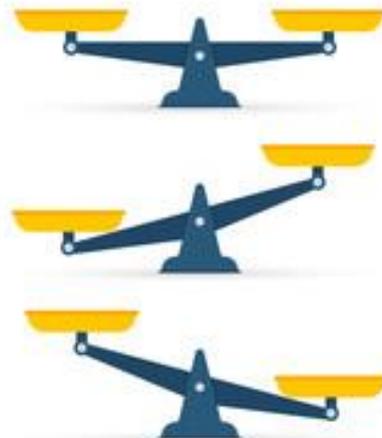
200 enfants nés, toutes indication confondues

Grossesse et cancer du sein en pratique

Avant traitement du cancer



Après cancer



Grossesse et cancer du sein en pratique

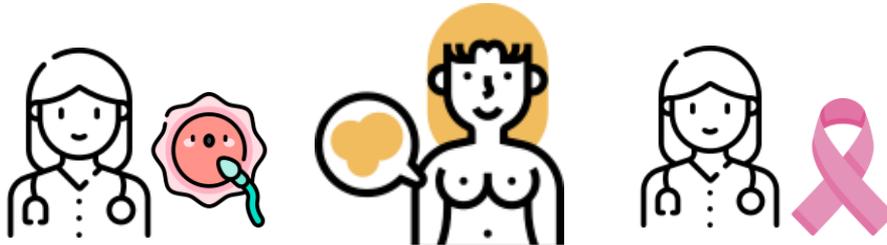
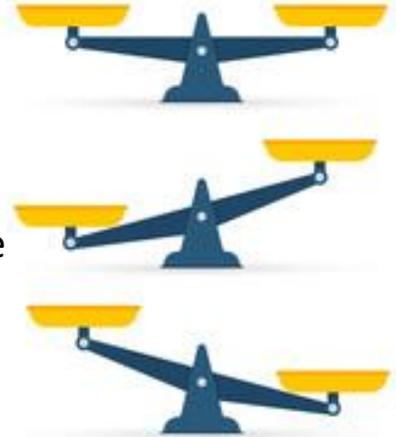
Avant traitement du cancer



Quid de la préservation de la fertilité ?

- Pour qui ?
- Quand ?
- Quelle technique ?

- Chance de réussite avec la technique utilisée
- Risques de la technique
 - Survie sans récurrence
 - Technique en elle-même
- Taux de réutilisation



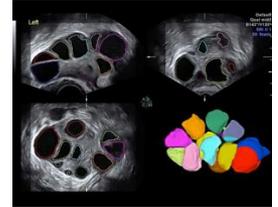
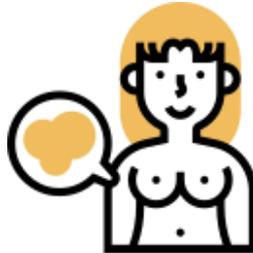
Grossesse et cancer du sein en pratique

Avant traitement du cancer



Stratégie de PF dépend de plusieurs facteurs:

- Âge
- Réserve ovarienne : CFA, AMH
- Gonadotoxicité prévisible
- Urgence à démarrer le traitement
- Présence d'un partenaire masculin
- Choix de la patiente



Grossesse et cancer du sein en pratique

Après traitement du cancer

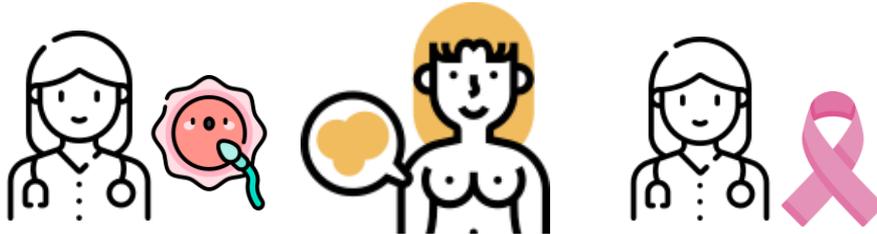


Quel timing pour démarrer une grossesse après cancer ?



- Age
- Réserve ovarienne
- Caractéristiques de la tumeur
- Traitements adjuvants
- PF réalisée ?

Quelle stratégie pour obtenir une grossesse ?



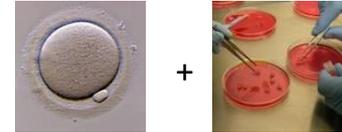
Conclusion

➤ **Information des patientes**

Nathalie Sermondade



➤ **Association de plusieurs techniques**



➤ **Aborder en consultation les solutions alternatives : don d'ovocytes, adoption**



➤ **En cas d'altération sévère de la RO : savoir ne pas proposer de PF**



Merci pour votre attention