

Fertilité féminine après une hémopathie maligne

Esther Goldenberg – Interne de gynécologie médicale

Hémopathies



Des nouveaux cas de cancer sont des cancers hématologiques



67% sont des pathologies lymphoïdes

Répartition des cancers chez les jeunes filles de 15 à 19 ans



Lymphome Leucémie SNC Autres

Âge	Nombre de cas en France par an en 2018
0-15 ans	489
15-25 ans	482
25-39 ans	1042

Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Inca 2018

Réserve ovarienne et hémopathies

- Altérations spermatiques sévères chez les hommes atteints de LH
- Etudes controversées : Diminution AMH chez les femmes atteintes d'hémopathies malignes ?

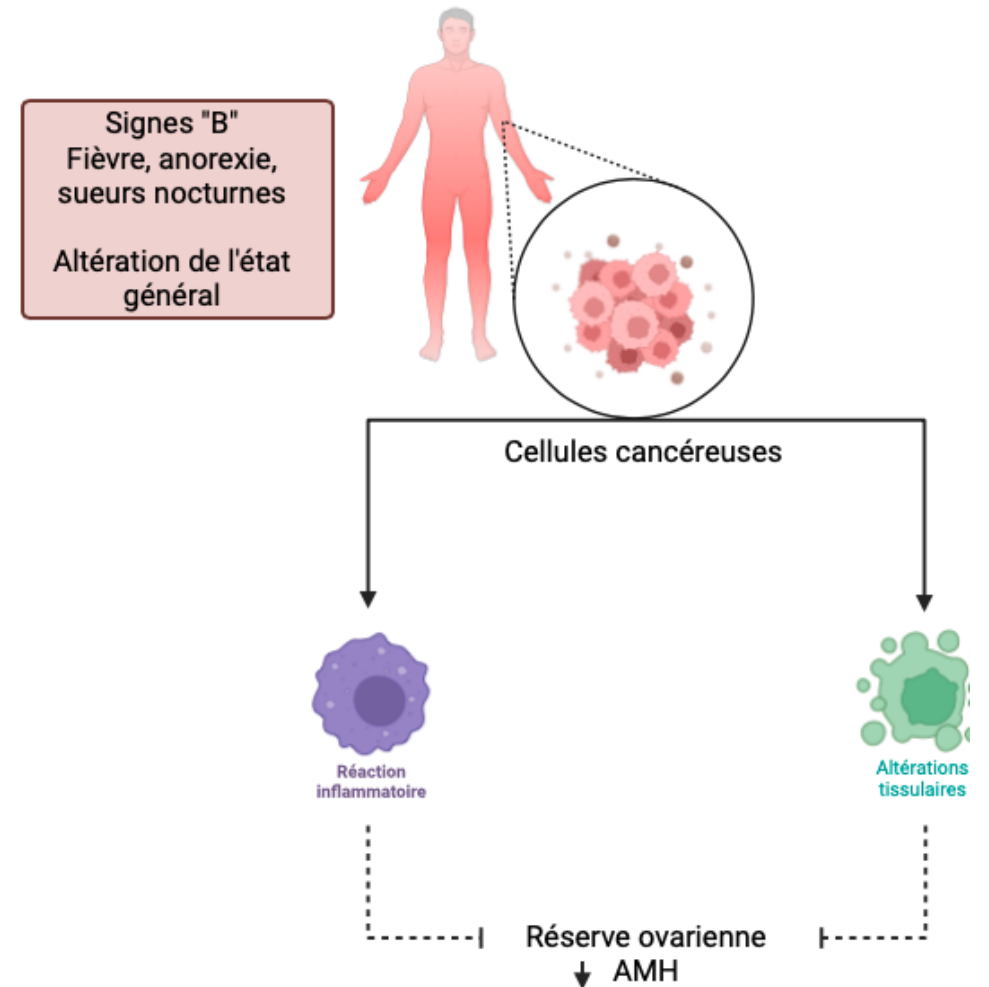
Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma—evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes

Antral follicle responsiveness to FSH, assessed by the follicular output rate (FORT), is altered in Hodgkin's lymphoma when compared with breast cancer candidates for fertility preservation

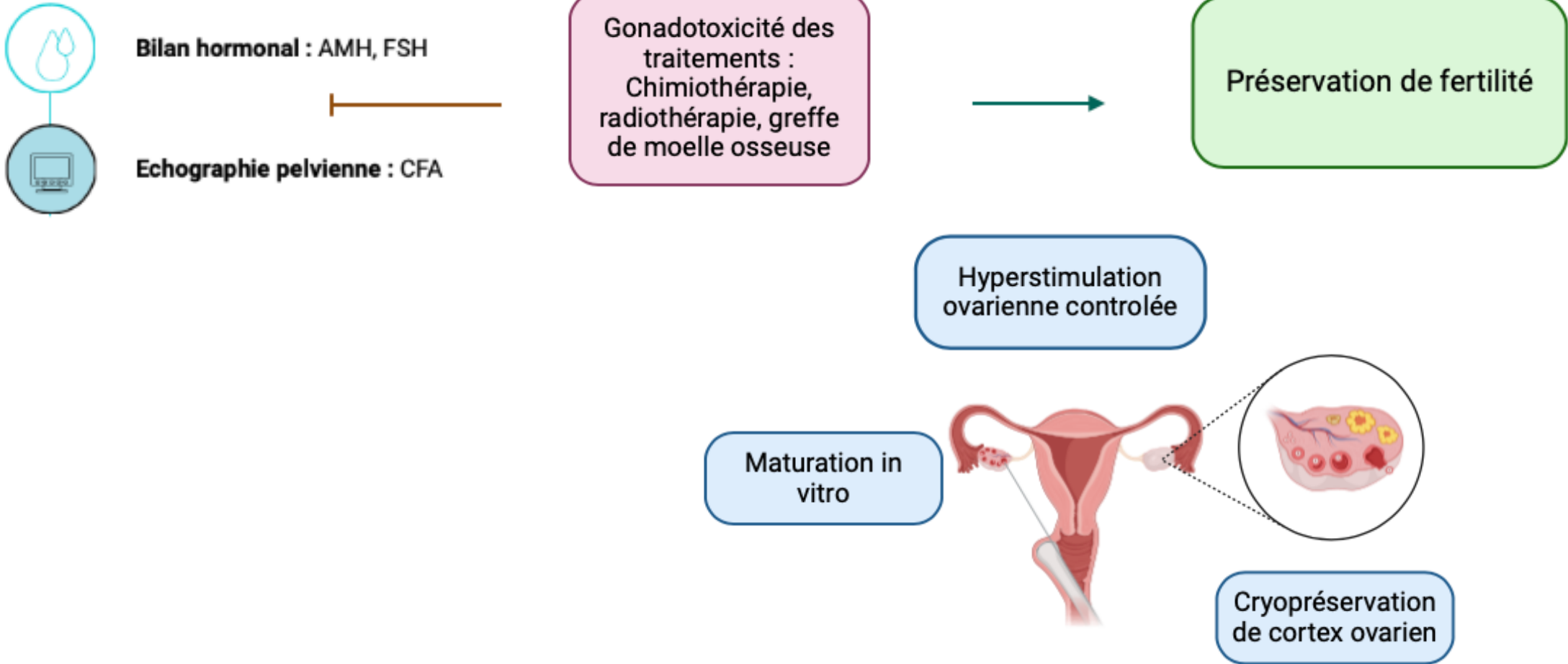
Charlotte Swartz^{1,2}, Marjorie Couder³, Solène Duron¹, Christophe Siler², Nathalie Sermondade², Michail Geyberg^{1,2}

Decreased serum anti-Müllerian hormone levels in girls with newly diagnosed cancer

W. van Dorp^{1,2*}, M.M. van den Heuvel-Eibrink², A.C.H. de Vries¹, S.M.F. Pluijm², J.A. Visser¹, R. Pieters², and J.S.E. Laven¹

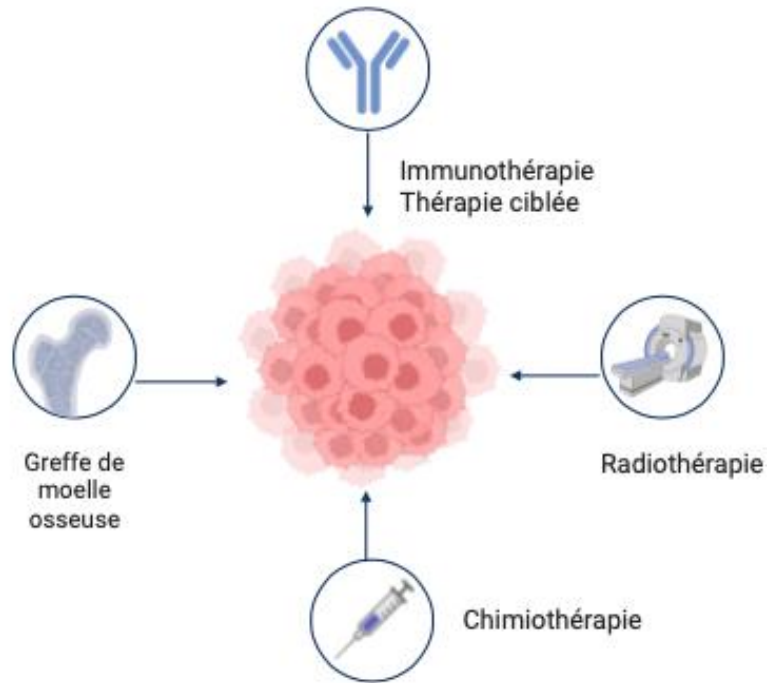


Préservation de fertilité et hémopathies

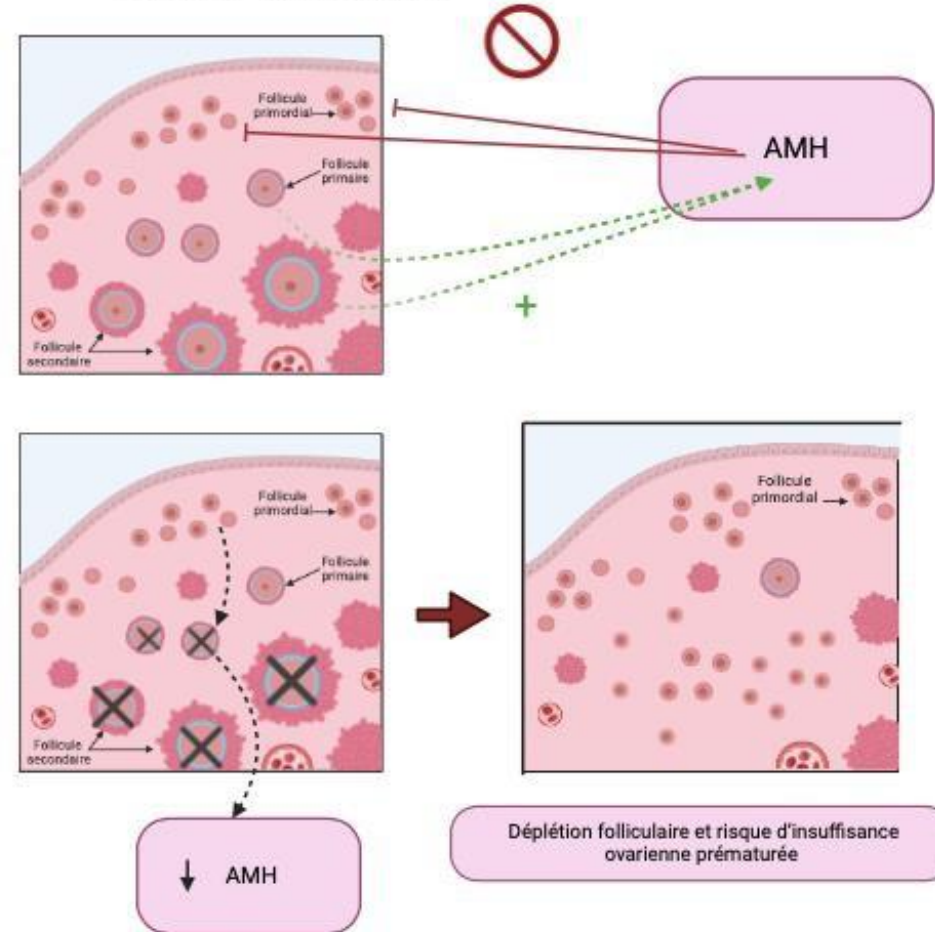


Gonadotoxicité

Traitements à risque de gonadotoxi :



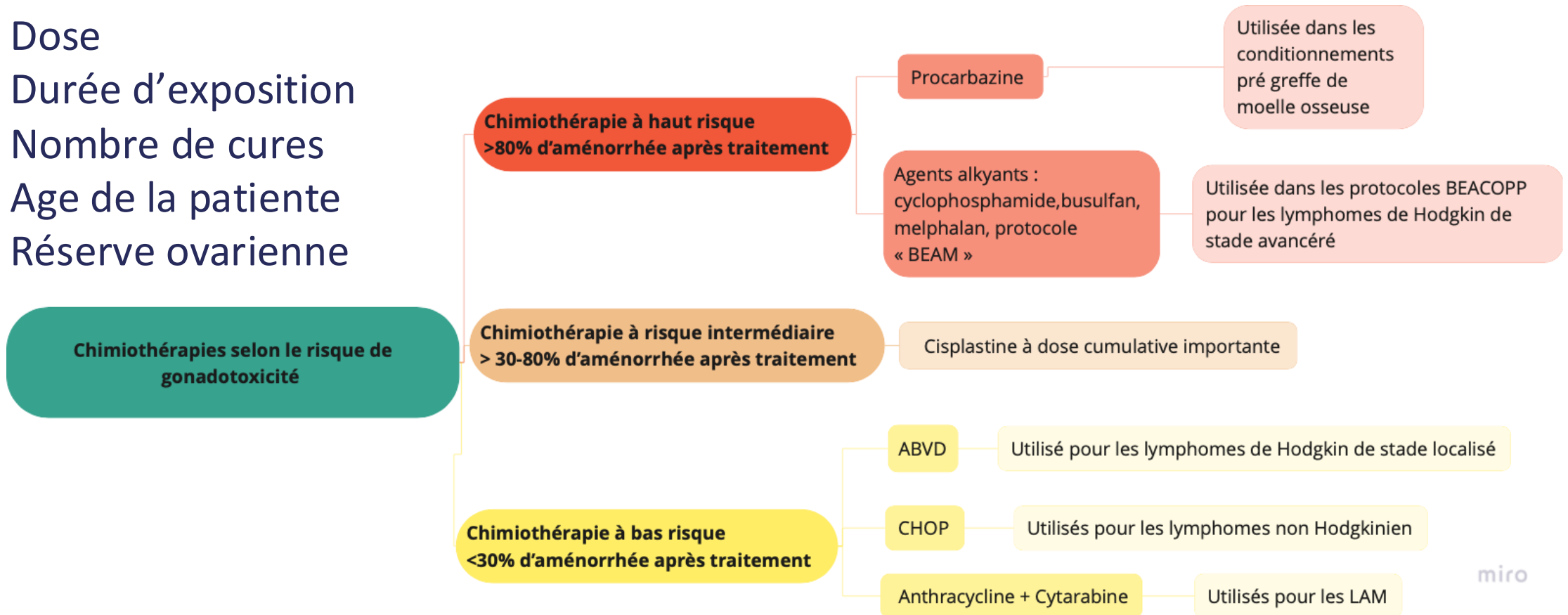
Effet "burn out"



Chimiothérapie

Gonadotoxicité dépend:

- Molécule
- Dose
- Durée d'exposition
- Nombre de cures
- Age de la patiente
- Réserve ovarienne



Inspiré de *Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults With Cancer* Levine 2010

Lymphome de Hodgkin (1)



Chimiothérapie ABVD

► Blood Adv. 2022 Sep 23;7(15):3978–3983. doi: [10.1182/bloodadvances.2021005557](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005557)

Hodgkin lymphoma and female fertility: a multicenter study in women treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

After the treatment for HL	Patients total N = 67 Controls total N = 134		P
	ABVD n = 37	ABVD matched n = 74	
Women having started a pregnancy			
ABVD group, n (%)	20 (54)	36 (48)	.59
In the entire cohort, n (%)	36 (53.7)	73 (54.5)	.92
Pregnancies			
ABVD group	32	67	.41
In the entire cohort	58	136	.2
Births			
ABVD group	26	52	.48
In the entire cohort	48	104	.35
Women wanting children who have had at least 1 birth in ABVD group	81%	n.a.	
Median time to pregnancy (y), median (min-max)	4.8 (3.1-6.6)	6.8 (5-8.7)	.21

Lymphome de Hodgkin (2)

> J Assist Reprod Genet. 2016 Mar;33(3):325-333. doi: 10.1007/s10815-015-0636-6.
Epub 2015 Dec 17.

ABVD vs BEACOPP

Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey

Lučka Boltežar ¹, Karlo Pintarić ², Barbara Jezeršek Novaković ³

	ABVD group	BEACOPP group	p value
Number of patients	46	30	NA
Median age in years at diagnosis (range)	26 (range 18–39)	26.5 (range 20–36)	p = 0.869
Regular cycle before treatment	43 (93.5 %)	28 (93.3 %)	p = 1.000
Restored menses after treatment	14 (82.4 %)	10 (43.5 %)	p = 0.012
Secondary amenorrhea ^b	3 (6.5 %)	13 (43.3 %)	p = 0.003
Number of patients attempting conception post-treatment	42 (91.3 %)	26 (86.7 %)	p = 0.879

Lymphome de Hodgkin (3)



► Hum Reprod Update. 2023 Feb 13;29(4):486–517. doi: [10.1093/humupd/dmad002](https://doi.org/10.1093/humupd/dmad002)

Reproductive ability in survivors of childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma: a review

- **IOP:** 6-34% (médiane 9%)
FDR : Radiothérapie pelvienne et conditionnement pré-greffe
- Persistance des cycles menstruels dans la majorité des cas
- **Grossesse :** Incidence de grossesse similaire à la population générale allemande (Brämwig et al., 2015)
FDR d'infertilité : Radiothérapie pelvienne et âge avancé

Leucémie

Observational Study > [Transplant Cell Ther.](#) 2023 Jun;29(6):378.e1-378.e9.
doi: 10.1016/j.jtct.2023.02.019. Epub 2023 Feb 26.

Ovarian Function and Spontaneous Pregnancy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia Before Puberty: An L.E.A. Cohort Study

[Mathilde Chabut](#)¹, [Pascale Schneider](#)², [Blandine Courbiere](#)³, [Paul Saultier](#)⁴, [Yves Bertrand](#)⁵,

➤ Traitements gonadotoxiques :

- Chimiothérapie (alkylants) à dose élevée (Conditionnement pré-greffe)
- Radiothérapie (Irradiation corporelle totale) : risque FCS

Peu d'étude car faible population

> [Lancet.](#) 2001 Jul 28;358(9278):271-6. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05482-4.

Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey

[N Salooja](#)¹, [R M Szydlo](#), [G Socie](#), [B Rio](#), [R Chatterjee](#), [P Ljungman](#), [M T Van Lint](#), [R Powles](#),

➤ Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Etude *L.E.A* : risque d'IOP de 50% et taux de grossesse spontanée de 1%
- Etude *Salooja* : taux de grossesse spontanée 0.6% ; risques obstétricaux allogreffe : taux de césarienne, accouchement prématuré et PAG augmenté

Etude: Fertilité après préservation de fertilité



Objectifs :

- Evaluer l'impact de la maladie sur la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation
- Evaluer la fertilité post hémopathie



Méthode :

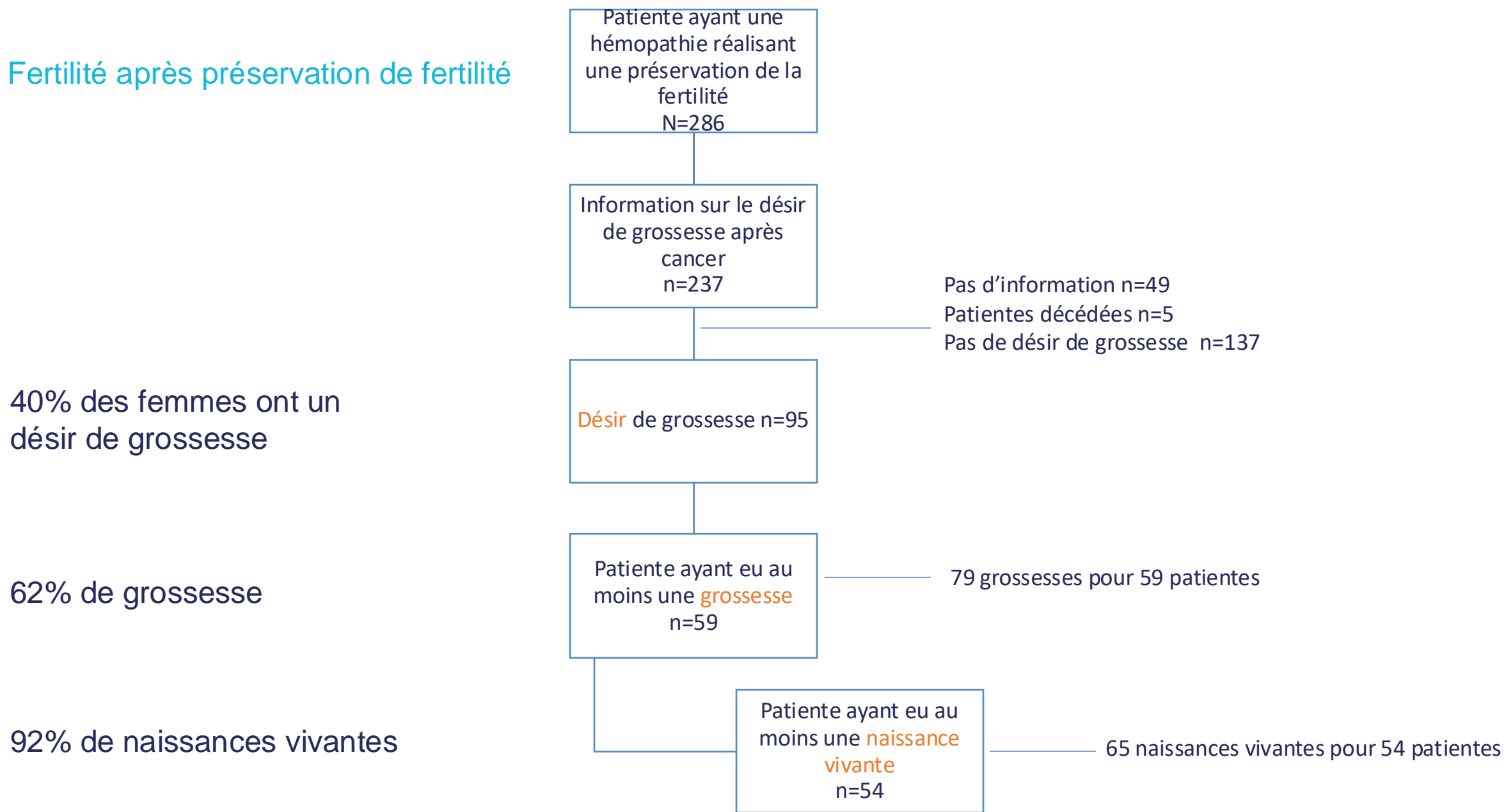
- Etude de cohorte observationnelle rétrospective bicentrique
- Inclusion: Hémopathies malignes ayant réalisé une préservation de fertilité avant tout traitement gonadotoxique 2013-2023



Population :

- 286 patientes : 208 LH (73%), 67 LNH (23%), 8 leucémies (3%), 3 autres (1%)
- Âge médian de 25 ans
- Traitements: 100% chimiothérapie, 1% RT pelvienne, 15% greffe de moelle osseuse

Etude: Fertilité après préservation de fertilité



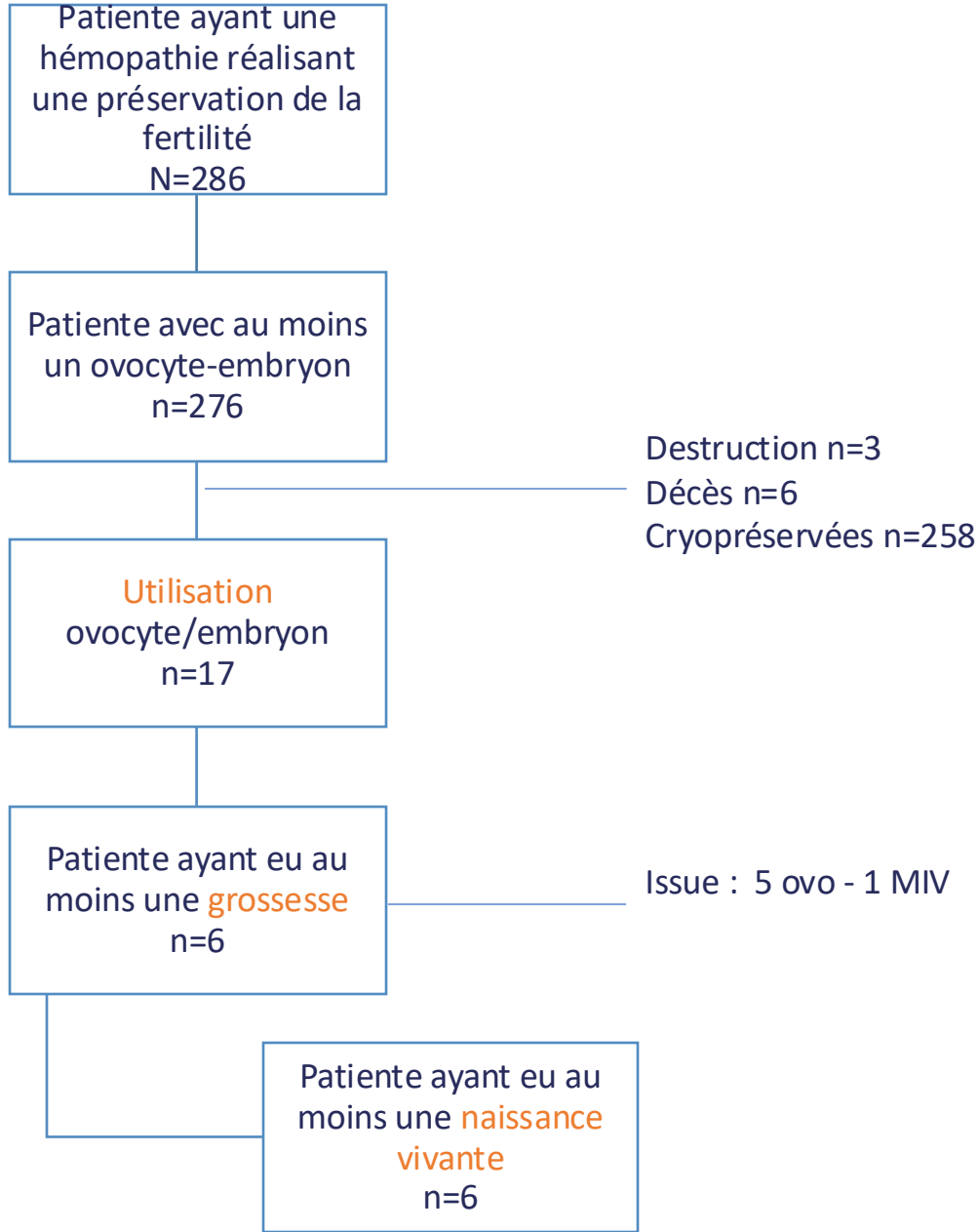
Etude: Fertilité après préservation de fertilité

Patientes n = 59	%
Mode de conception de la 1ère grossesse	
Spontanée	84% (50)
FIV	6.7% (4)
Réutilisation ovocytes ou embryons congelés	8.4% (5)
Aboutissement de la 1ère grossesse	
Naissance vivante	83% (49)
Fausse couche précoce	10% (6)
Autres (Fausse couche tardive GEU, IMG, MFIU)	6.7% (4)

Facteurs prédictifs de grossesse : Age, statut marital et greffe de moelle osseuse

Facteurs prédictifs de grossesse	Analyse univariée OR (CI 95%)	p<0.2	Analyse multivariée OR (CI 95%)	p
Age (a) ≥ 35	0.65 (0.36-1.7)	0.1	0.53 (0.29-0.93)	0.03
IMC (kg/m ²) ≥ 25	0.97 (0.72-1.30)	0.83		
Statut marital : Célibataire	0.69 (0.49-0.97)	0.02	0.66 (0.46-0.94)	0.02
Gravité : Non	0.94 (0.72-1.23)	0.67		
Parité: Non	0.78 (0.59-1.02)	0.07	0.79 (0.6-1.05)	0.11
AMH <1.2 (ng/ml)	1.18 (0.86-1.63)	0.28		
Faible gonadatoxicité	0.99 (0.76-1.31)	0.99		
Greffe de moelle osseuse	1.6 (1.08-2.38)	0.09	1.65 (1.1-2.5)	0.01

Etude: Fertilité après préservation de fertilité



Réutilisation des gamètes : 6%
= 18% des femmes ayant un désir de grossesse

10% des naissances de la cohorte

Conclusion

- Données **rassurantes** sur la fertilité des patientes :
 - Possibilité d'obtenir une grossesse spontanée
 - Concordance avec la littérature
- Limitations:
 - **Hétérogénéité** des pathologies hématologiques
 - Suivi limité des patientes incluses jusqu'en mars 2023.
 - Taux de grossesse potentiellement sur-estimée car population ayant réalisé une PF
 - Taux de réutilisation des gamètes cryopréservés faible potentiellement sous-estimé en raison de l'âge jeune des patientes.

Perspectives

- Renforcer une **information claire et adaptée** pour les patientes, en mettant l'accent sur les risques gonadotoxiques liés à leurs traitements et sur les options disponibles de conservation de gamètes ou de tissu germinale.
- **Personnaliser** les stratégies de préservation de la fertilité en fonction du type de pathologie et des traitements associés :
 - Indication à réaliser une PF chez les patientes à bas risque de gonadotoxicité ?
 - Risque gonadotoxique des thérapies ciblées peu connu
- Poursuite du **suivi à long terme** de ces patientes à risque d'infertilité, d'IOP et des risques qui en découlent (ostéoporose, pathologies cardiovasculaires..)

Merci pour votre attention