

Préservation de la fertilité et aplasie médullaire

8^{ème} journée annuelle aplasie médullaire

06/10/2023

Dr Virginie Barraud Lange

Dr Florian Chevillon

GROSSESSE ET APLASIE MEDULLAIRE ACQUISE

Lien de causalité entre grossesse et aplasie médullaire?

Premier cas rapporté en 1888.

Données contradictoires dans la littérature.

Liées à l'âge du pic d'incidence?

Révélation au cours de la grossesse :

- 2^{ème} trimestre
- Possible résolution spontanée en post partum
- Risques de complications materno-fœtales 50 à 80% des cas :
 - Risque hémorragique
 - Risque thrombotique (HPN)
 - Risque infectieux
 - RCIU
 - Prématuration
- Possibilité d'utilisation de la CICLOSPORINE
- Possibilité d'utilisation de l'ECULIZUMAB
- Risque de récurrence lors des grossesses ultérieures

Original Article

Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications

Li Bo, Liang Mei-Ying, Zhang Yang, Wang Shan-Mi & Zhang Xiao-Hong

2016, 60 grossesses,
56% de complications



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology

journal homepage: www.tjog-online.com

2017, 18 grossesses chez 15 femmes,
53% complications, 3 décès

bjh short report

Aplastic anaemia in pregnancy – a single centre, North American series

2018, 19 grossesses chez 9 femmes
79% complications

FERTILITE ET APLASIE MEDULLAIRE CONSTITUTIONNELLE

To the editor: *Blood*, 2017

Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort

Neelam Giri,^{1,*} Pamela Stratton,^{2,*} Sharon A. Savage,¹ and Blanche P. Alter¹

¹Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, and ²Office of the Clinical Director, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD

High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries

Haematologica, 2006

Table 1. Women with IBMFSs

	FA	DC	DBA	SDS	Total
N attained menarche	36	29	20	10	95
N ever sexually active	25	23	16	3	67
No HCT	21	21	15	3	60
N HCT	4	2	1	0	7
N unable or uninterested in pregnancy	9	6	7	2	24
Infertility*	9	3	3	0	15
Decreased AMH	8	2	2	0	12
IVF†	1	3†	0	0	4
N of women who had pregnancy	7	17	9	1	34
No HCT	6	16	15		32
After HCT	1	1	0		2
N of pregnancies	13	46	41	2	102
Range of pregnancies per woman	1-5	1-6	1-10	2	1-10
N of women with miscarriage	2	7	3	1	13
N of miscarriages‡	2	13	8	2	25
N of women with elective abortions	1	1	4	0	6
N of elective abortions§	1	1	6	0	8
N of live deliveries (live births)¶	10 (11)¶	32 (34)¶	29 (29)	0	71 (74)
N of term (37-42 wk)	7	25	23	—	55
N of preterm (27-36 wk)	3	7	6	—	16
N of C-sections¶	4	17	5		26
N with known gene#	18/25	20/23	13/16	1/3	52/67

Table 2. Number of women with complications during viable pregnancies

	FA	DC	DBA	SDS	Total
N with viable pregnancy	6	17	9	0	32
N with any complications	6	9	5	0	20
Hematology	6	6	4	0	16
AA	0	3	0	0	3
Anemia without AA	4	2	4	0	10
Thrombocytopenia without AA	4	3	0	0	7
RBCs and/or platelets transfusion	5	4	3	0	12
Obstetric	4	6	0	0	10
Preeclampsia	2	3	0	0	5
Placenta previa/abruption	1	1	0	0	2
Failure to progress	1	2	0	0	3
Gestational diabetes	0	0	1	0	1
Fetal	1	1	2	0	4
Fetal distress	1	1	1	0	3
Stillbirth	0	0	1 (Hydrops)	0	1

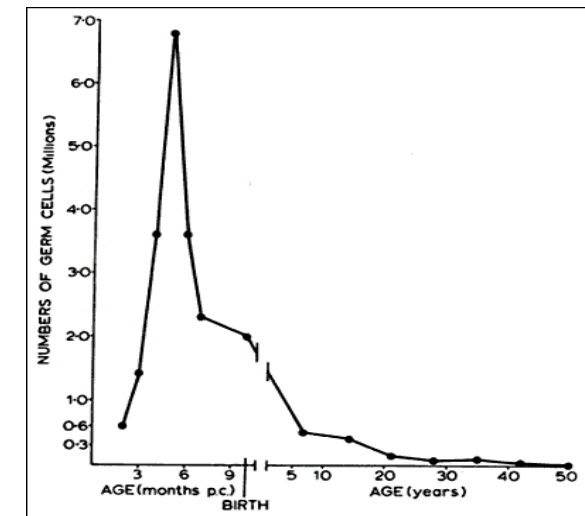
AA, aplastic anemia; RBC, red blood cell.

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE

Haut risque gonadotoxique	Faible risque gonadotoxique	Pas d'impact gonadotoxique
<p>Radiothérapie (ICT)</p> <p>Agents alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan...)</p>	<p>Anthracyclines Cytarabine Fludarabine Vincristine Methotrexate</p>	<p>Sérum anti lymphocytaire Thérapie ciblées type Alemtuzumab</p>

A moduler selon :

- **L'âge** chez la femme
- La **dose** cumulée reçue
- **Association**



IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE - SAA

Pas de conséquence du traitement immunosuppresseurs

ALLOGREFFE GENO IDENTIQUE SAA

ENDOXAN 200Mg/kg

ALLOGREFFE PHENO IDENTIQUE SAA

FLUDARABINE
CYCLOPHOSPHAMIDE 300mg/m² x4
ALEMTUZUMAB

FLUDARABINE
CYCLOPHOSPHAMIDE 300mg/m² x 4
SAL **TBI 2 Gy**

HAPLO EMPTY

ENDOXAN 29mg/kg pré greffe et 100mg/kg post greffe
TBI 2Gy

APCORD

ENDOXAN 120 mg/kg
TBI 2Gy

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE - SAA

Publication	Patientes enceintes	Âge médian à la greffe (années)	Conditionnements
Sanders, Blood 1996	41 / 790	17	CY : 28 ICT : 11 BuCY : 0
Salooja, Lancet 200			
Loren, BBMT 2011	63	20	CY : 49 ICT : 9 BuCY : 3
Carter, BMT 2006	4	22	NR
Borgmann-Stand, BMT 2012	3	8	NR

Risque majeur d'infertilité après conditionnement myéloablatif

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE FEMININE - SAA

Publication	Type de conditionnement	Nombre Age	Mediane de suivi post allogreffe	Fonction ovarienne normale	Patientes enceintes	Evaluation
Sanders, 1988 JCO	SAL ENDOXAN 200mg/kg	43 26 (15-49)	4 ans (1-15)	32/43	9/43	FSH LH oestradiol et règles
Sanders, 1996 Blood	SAL ENDOXAN 200mg/kg	103 28 (13-58)	3 ans (1-17)	56/103	25/103	FSH LH oestradiol et règles
Eapen, 2000 BJH	SAL ENDOXAN 200mg/kg	19 7 ans (1-21)	17 ans (4-25)	10/15 (moins que cas témoins)	NA	THS
Loren, 2011 BBMT	SAL ENDOXAN 200MG/KG	49 18 (5-32)		NA	49, médiane 7 ans	NA
Konopacki, 2012 Haematologica	SAL ENOXAN 200mg/kg	54 Survivants (H et F) 21 (4-43)	6 ans	Dysfonction à 2 ans 10% À 6 ans 19%	3	Non précisé

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE MASCULINE - SAA

Publication	Type de conditionnement	Nombre (âge)	Médiane de suivi post allogreffe	Fonction testiculaire normale	Partenaires enceintes	Evaluation
Sanders, Blood 1996	SAL ENDOXAN 200mg/kg	109 24 ans (13-52)	3 ans (1-19)	67/109 (61%)	26 (23%)	FSH LH testo spermogramme
Eapen, BJH, 2000	SAL ENDOXAN 200mg/kg	18 7 (1-21)	17 ans (4-25)	13/15	NA	Spermogramme
Loren, 2011 BBMT	SAL ENDOXAN 200mg/kg	30 22 (4-34)		NA	30	NA
Konopacki, 2012 Haematologica	SAL ENOXAN 200mg/kg	54 survivants (H et F)	6 ans	Dysfonction à 2 ans 10% À 6 ans 19%	4	Non précisé

IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE

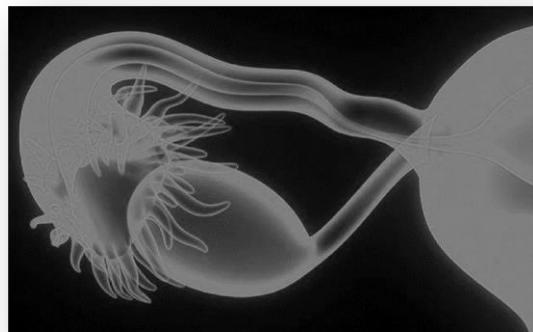
Les conditionnements utilisés dans les aplasies médullaires acquises **sont à considérer comme gonadotoxiques** mais leur impact sur la fertilité est difficile à évaluer :

- Etudes rétrospectives, de cohorte ou petits effectifs
- Hétérogénéité des critères d'évaluation de la fonction gonadique
 - Pas de prise en compte des désirs parentaux

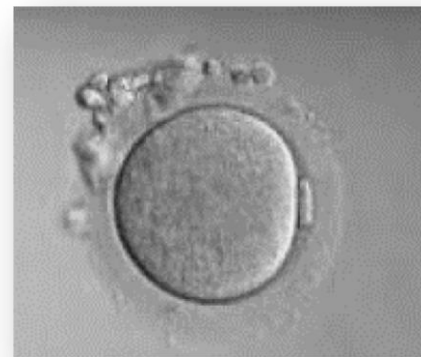
Projet d'étude (E. Kaphan F. Sicre) prospective de l'incidence de grossesse post allogreffe pour SAA

Ainsi la préservation de la fertilité doit être systématiquement évoquée et le patient adressé à un spécialiste de la reproduction.

D'autant plus quand forte dose de CYCLOPHOSPHAMIDE, association à la TBI et patient plus âgé



Congélation
Cortex ovarien



Congélation
Ovocytes matures

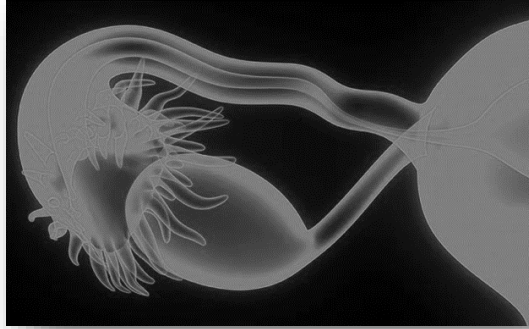


Agonistes
du GnRH



Congélation
Embryons





Congélation
Cortex ovarien



Recommendations

JANVIER 2021

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ET CANCER

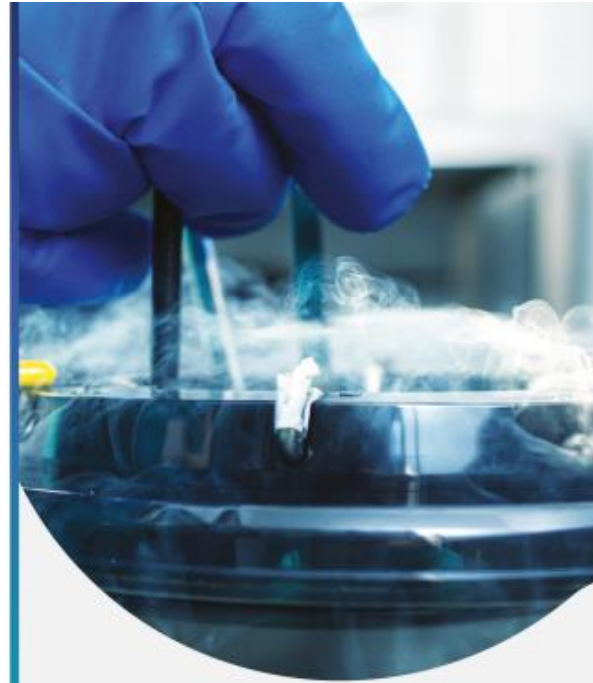
/ synthèse

European Society of Human
Reproduction and Embryology



Follow us!

www.eshre.eu/guidelines



Female Fertility Preservation

Guideline of the European Society of Human
Reproduction and Embryology

2020
ESHRE Female Fertility Preservation Guideline Development Group

Préservation de la fertilité par
cryoconservation de cortex
ovarien

Congélation de cortex ovarien

Prélèvement

- ✓ Coelioscopie
- ✓ Laparotomie

Préparation

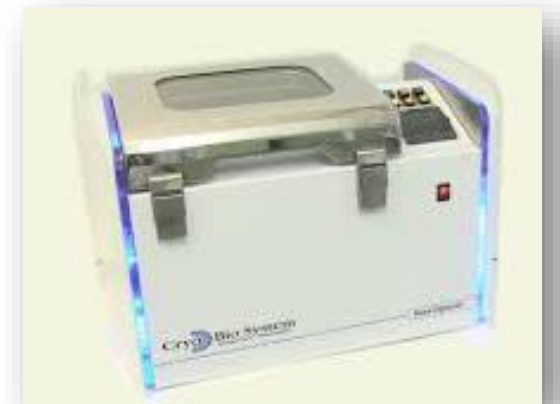
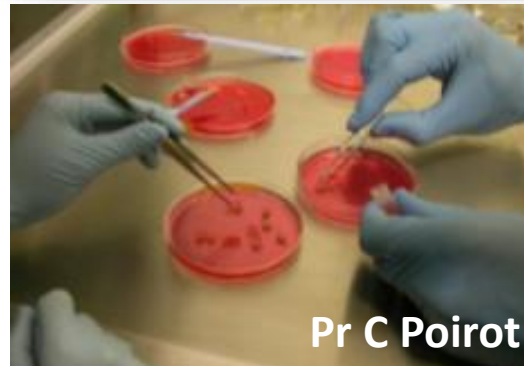
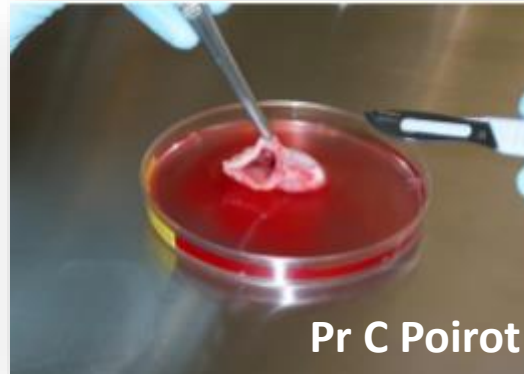
- ✓ Laboratoire
- ✓ Fragments

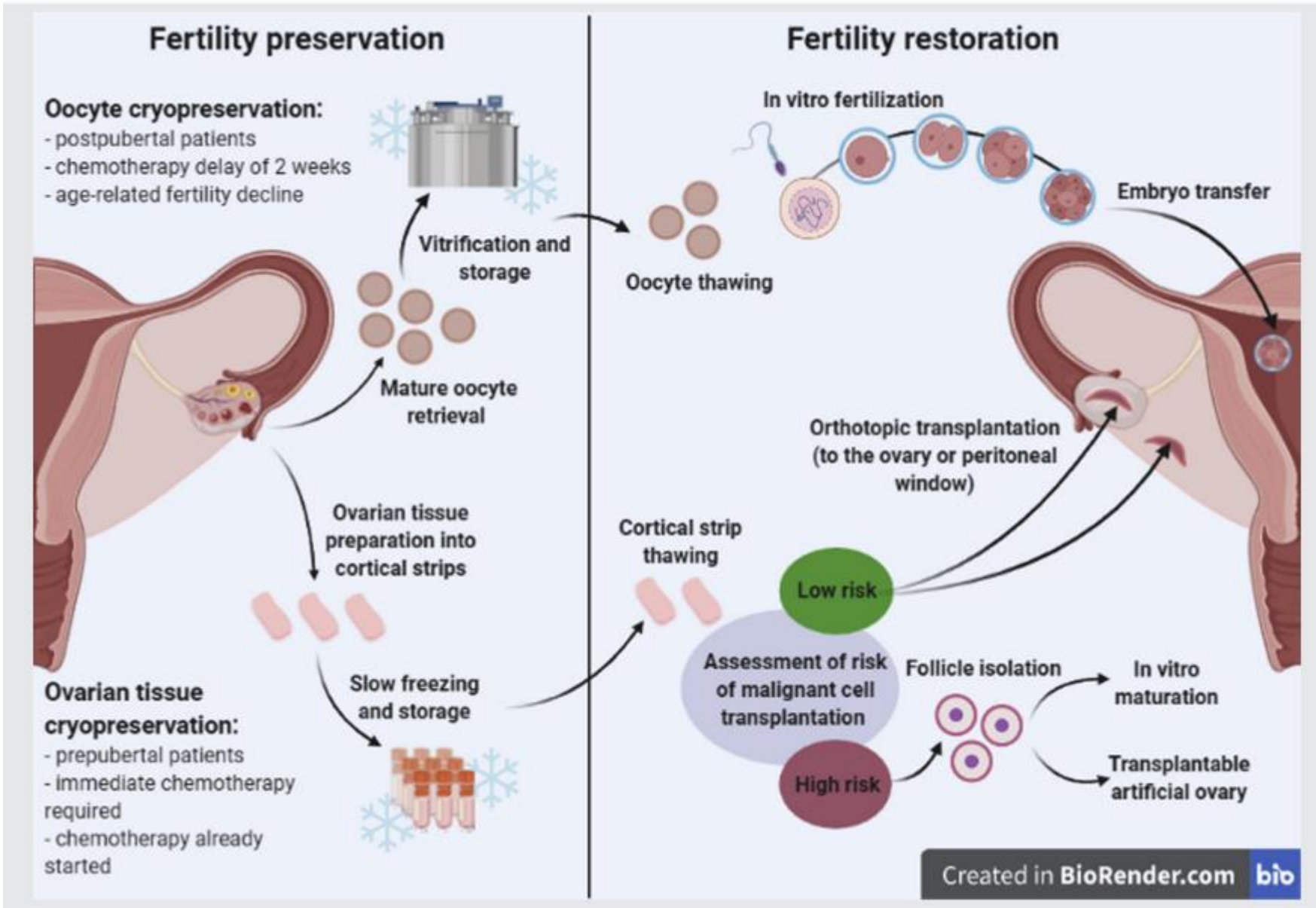
Congélation

- ✓ Automatisation
- ✓ Stockage



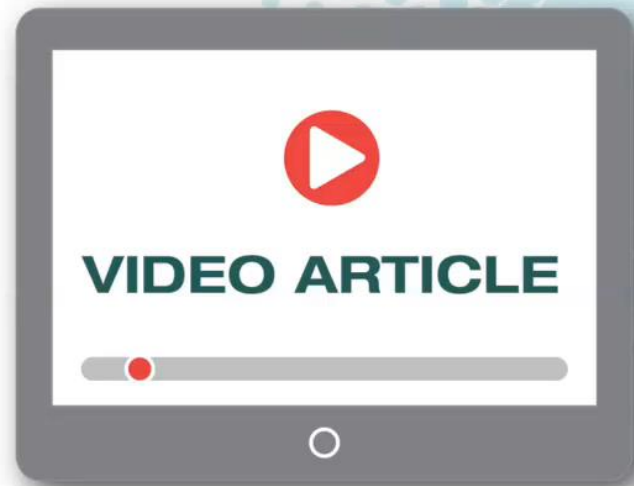
1 ovaire, ½ ovaire,
Biopsie corticale





- Restauration d'une fonction hormonale: **85-90%**.
- Restauration d'une fertilité: **30%** des femmes ont au moins 1 enfant.
- Pratique clinique:
 - 1^{ère} naissance 2004
 - Environ 600 naissances rapportées

Fertility and Sterility[®]



Congélation de cortex ovarien

AVANTAGES

- Sans délai
- Très grande quantité de matériel biologique congelé
- Applicable à l'enfant
- Possible après le début de la chimiothérapie

LIMITES

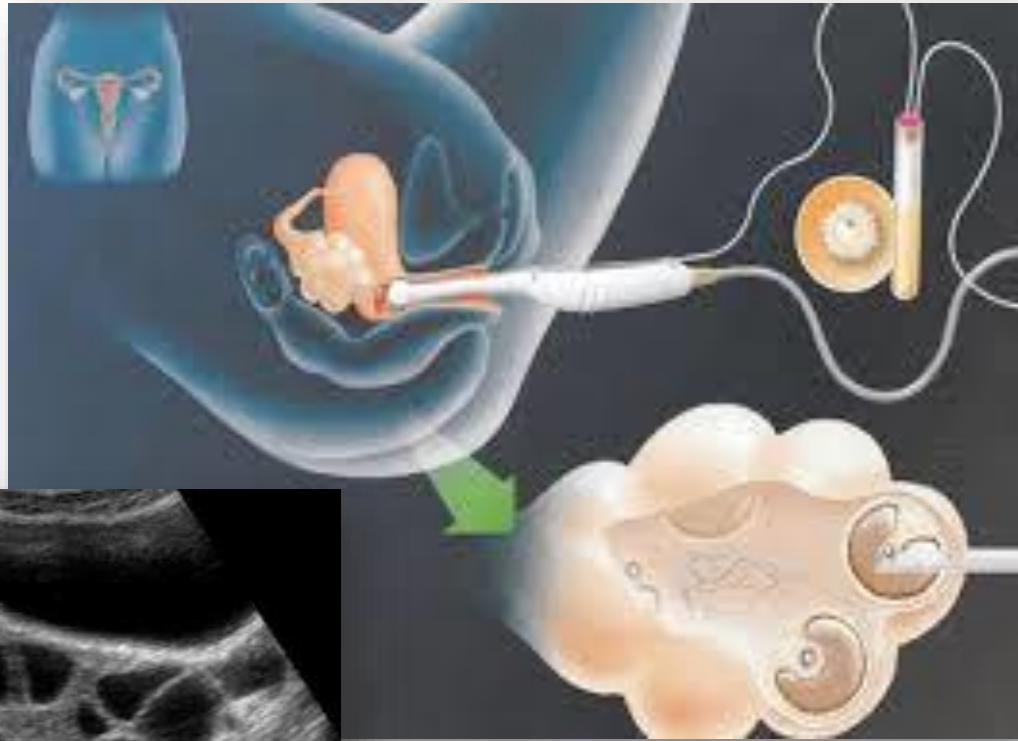
- Nécessite un geste chirurgical
- Cellules congelées immatures non prêtes à l'emploi
- Réservée aux situations à haut risque de gonadotoxicité
- Age: 35 ans

Place dans la prise en charge des patientes présentant une aplasie médullaire?

Préservation de la fertilité par
congélation d'ovocytes matures
(embryons)

Congélation d'ovocytes matures

- Stimulation de l'ovulation par des gonadotrophines → Réponse multi folliculaire



Ponction folliculaire



Vitrification ovocytaire

Congélation embryonnaire



FIV-ICSI



Congélation
embryonnaire



Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes

A. Cobo^{1,*}, J. García-Velasco², J. Domingo³, A. Pellicer¹, and J. Remohi¹

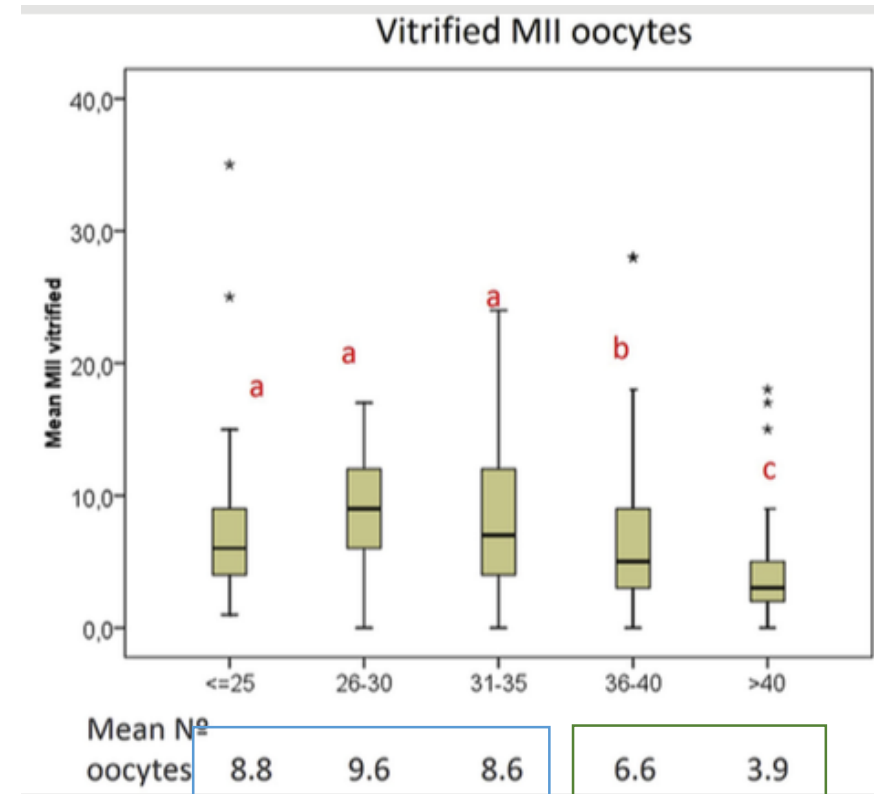
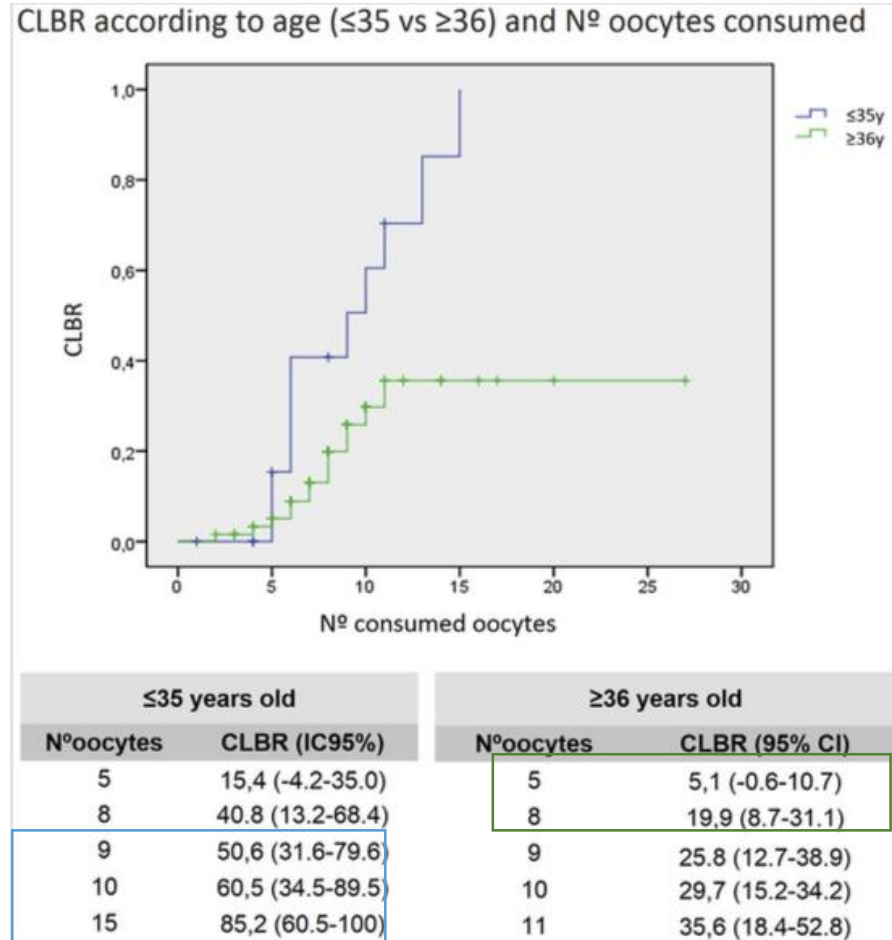
En moyenne
9 à 10 ovocytes
congelés par
patiente

Table 1 Baseline characteristics controlled-ovarian stimulation parameters, IVF data and overall clinical outcome. Unless otherwise indicated values are mean \pm SD.

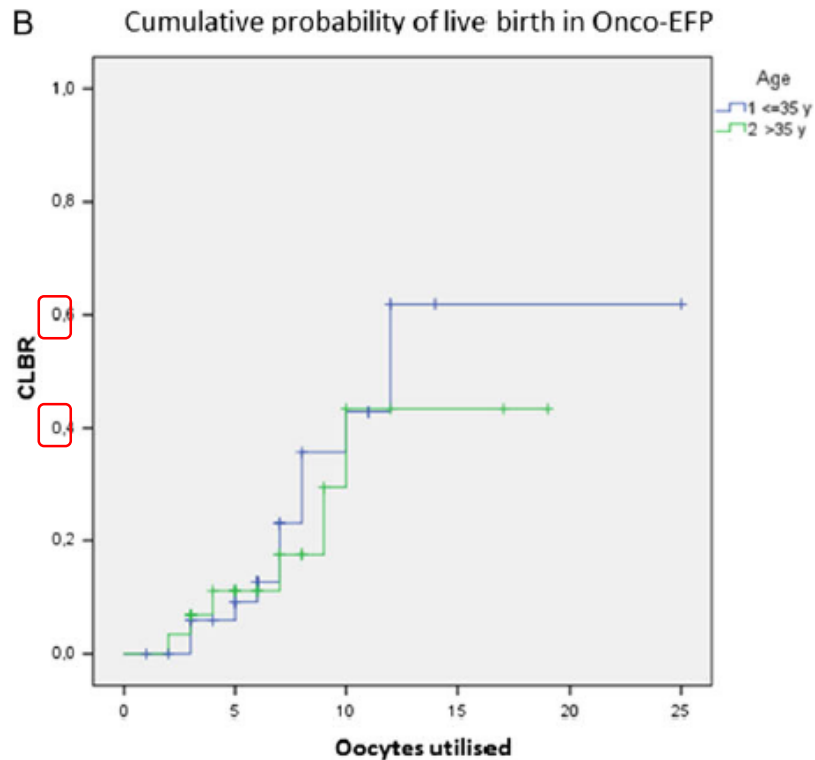
	Indication for fertility preservation		P value
	Elective	Cancer (Onco)	
Baseline characteristics			
Patients	5289	1073	NA
Cycles (mean)	7044 (1.4 \pm 0.8)	1172 (1.1 \pm 0.4)	<0.0001
Mean Age at FP	37.2 \pm 4.9	32.3 \pm 3.5	<0.0001
Patients with previous children	40	3	NA
Type of protocol for controlled-ovarian stimulation			
GnRH antagonist (%)	91.1	24.1	<0.0001
GnRH agonist (%)	8.9	3.1	<0.0001
Letrozole (%)		72.8	NA
Controlled-ovarian stimulation parameters			
Antral Follicular Count (AFC)	9.7 \pm 6.4	12.3 \pm 7.6	<0.0001
Anti-Müllerian Hormone (AMH) (pmol/l)	10.9 \pm 11.2	15.4 \pm 17.2	0.287
Length of stimulation	11.2 \pm 14.2	10.6 \pm 2.7	0.214
FSH dose (IU)	1781 \pm 693.1	1657 \pm 640.2	<0.0001
hMG dose (IU)	1158 \pm 688.6	1077 \pm 727.7	0.121
LH dose (IU)	660 \pm 282.8	690 \pm 401.2	0.672
E ₂ on day of ovulation triggering (pg/ml)	1759 \pm 38.9	715 \pm 310.4	<0.0001
IVF data			
Retrieved oocyte/patient	12.8 \pm 7.4	12.5 \pm 3.2	0.354
Retrieved oocyte/cycle	9.6 \pm 7.1	11.4 \pm 8.6	<0.0001
MII vitrified/patient	9.8 \pm 6.4	9.5 \pm 2.6	0.487
MII vitrified/cycle	7.3 \pm 5.6	8.7 \pm 6.9	<0.0001

Restauration de la fertilité

Nombre d'ovocytes optimal ?



Chances cumulées de naissances en fonction de l'âge et du nombre d'ovocytes



Age ≤35. N = 42		Age >35. N = 38	
N°oocytes	CLBR(95%CI)	N°oocytes	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)		

- < 35 ans, N=42
 - ✓ 8 ovocytes: 36%
 - ✓ 10 ovocytes: 43%
 - ✓ 12 ovocytes: 62%
- > 35 ans, N=38
 - ✓ 9 ovocytes: 29%
 - ✓ 10 ovocytes: 43%

Cobo A. *et al.*, HR 2018



Stimulation de l'ovulation et congélation d'ovocytes matures



AVANTAGES

- A n'importe quel moment du cycle
- Peu de risque: HSO, Hémorragie (0.2-9%), Infection (0.2-0.6%), Torsion
- Renouvelable (en théorie)
- Retour d'expérience AMP hors PF

LIMITES

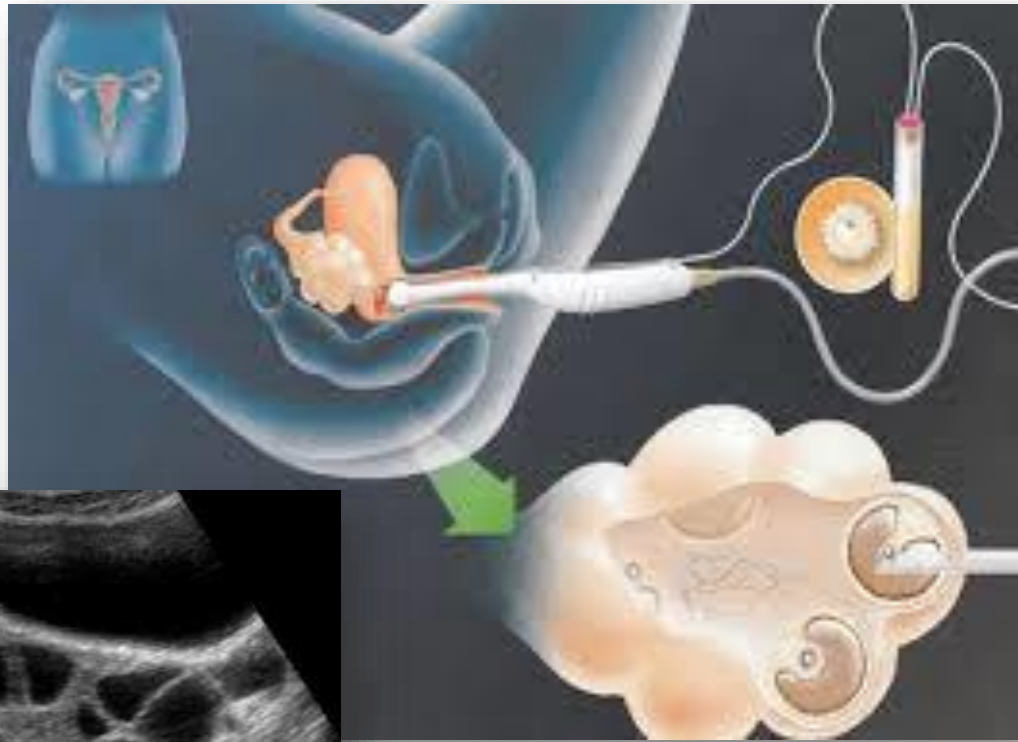
- Patiente pubère
- Non réalisable après le début des traitements
- Nécessité d'un délai de 2 semaines
- Rendement: 9-10 ovocytes matures en moyenne par ponction
- Age: 37-38 ans

Place dans la prise en charge des patientes présentant une aplasie médullaire?

Préservation de la fertilité par
congélation d'ovocytes matures
(embryons)

Congélation d'ovocytes matures

- Stimulation de l'ovulation par des gonadotrophines → Réponse multi folliculaire



Ponction folliculaire



Vitrification ovocytaire

Congélation embryonnaire



FIV-ICSI



Congélation
embryonnaire



Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes

A. Cobo^{1,*}, J. García-Velasco², J. Domingo³, A. Pellicer¹, and J. Remohi¹

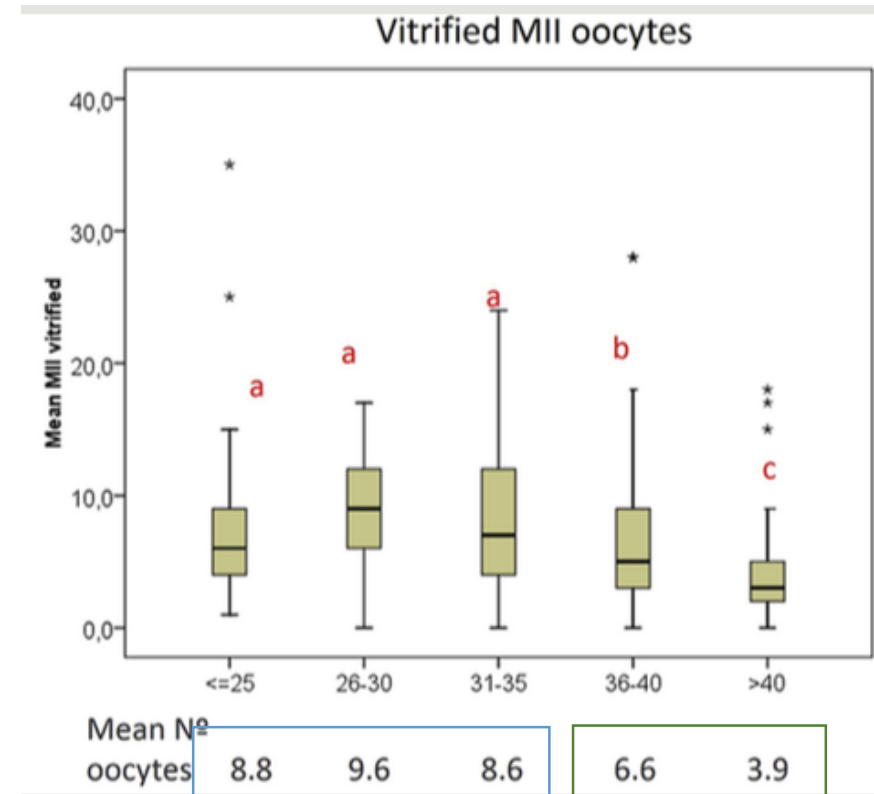
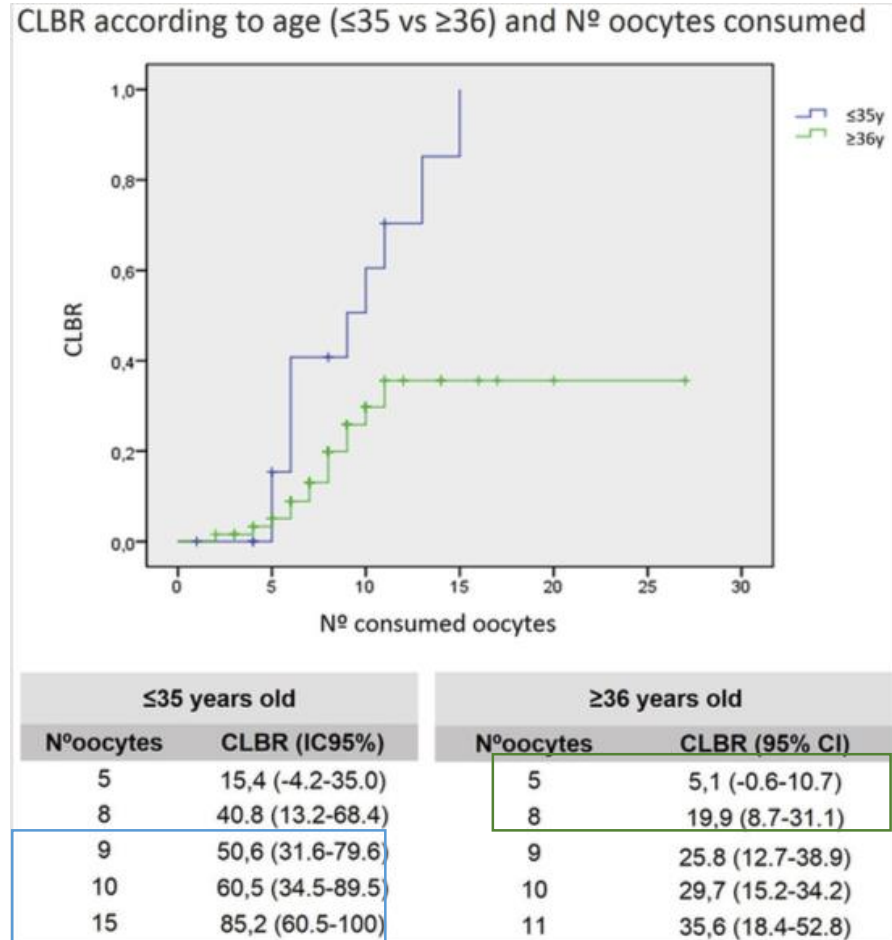
En moyenne
9 à 10 ovocytes
congelés par
patiente

Table 1 Baseline characteristics controlled-ovarian stimulation parameters, IVF data and overall clinical outcome. Unless otherwise indicated values are mean \pm SD.

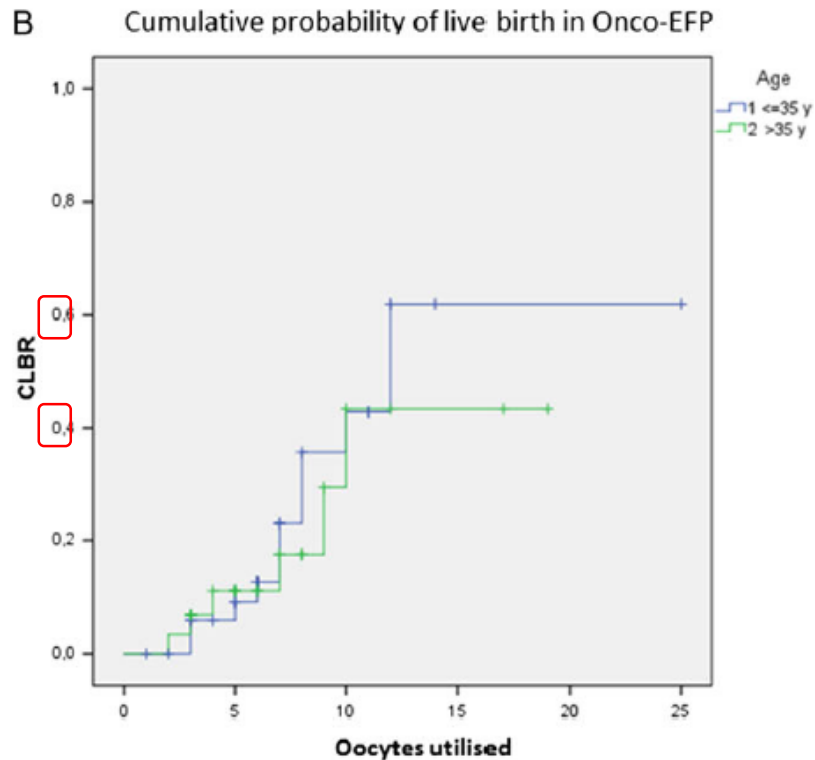
	Indication for fertility preservation		P value
	Elective	Cancer (Onco)	
Baseline characteristics			
Patients	5289	1073	NA
Cycles (mean)	7044 (1.4 \pm 0.8)	1172 (1.1 \pm 0.4)	<0.0001
Mean Age at FP	37.2 \pm 4.9	32.3 \pm 3.5	<0.0001
Patients with previous children	40	3	NA
Type of protocol for controlled-ovarian stimulation			
GnRH antagonist (%)	91.1	24.1	<0.0001
GnRH agonist (%)	8.9	3.1	<0.0001
Letrozole (%)		72.8	NA
Controlled-ovarian stimulation parameters			
Antral Follicular Count (AFC)	9.7 \pm 6.4	12.3 \pm 7.6	<0.0001
Anti-Müllerian Hormone (AMH) (pmol/l)	10.9 \pm 11.2	15.4 \pm 17.2	0.287
Length of stimulation	11.2 \pm 14.2	10.6 \pm 2.7	0.214
FSH dose (IU)	1781 \pm 693.1	1657 \pm 640.2	<0.0001
hMG dose (IU)	1158 \pm 688.6	1077 \pm 727.7	0.121
LH dose (IU)	660 \pm 282.8	690 \pm 401.2	0.672
E ₂ on day of ovulation triggering (pg/ml)	1759 \pm 38.9	715 \pm 310.4	<0.0001
IVF data			
Retrieved oocyte/patient	12.8 \pm 7.4	12.5 \pm 3.2	0.354
Retrieved oocyte/cycle	9.6 \pm 7.1	11.4 \pm 8.6	<0.0001
MII vitrified/patient	9.8 \pm 6.4	9.5 \pm 2.6	0.487
MII vitrified/cycle	7.3 \pm 5.6	8.7 \pm 6.9	<0.0001

Restauration de la fertilité

Nombre d'ovocytes optimal ?



Chances cumulées de naissances en fonction de l'âge et du nombre d'ovocytes



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)		

- < 35 ans, N=42
 - ✓ 8 ovocytes: 36%
 - ✓ 10 ovocytes: 43%
 - ✓ 12 ovocytes: 62%
- > 35 ans, N=38
 - ✓ 9 ovocytes: 29%
 - ✓ 10 ovocytes: 43%

Cobo A. *et al.*, HR 2018



Stimulation de l'ovulation et congélation d'ovocytes matures



AVANTAGES

- A n'importe quel moment du cycle
- Peu de risque: HSO, Hémorragie (0.2-9%), Infection (0.2-0.6%), Torsion
- Renouvelable (en théorie)
- Retour d'expérience AMP hors PF

LIMITES

- Patiente pubère
- Non réalisable après le début des traitements
- Nécessité d'un délai de 2 semaines
- Rendement: 9-10 ovocytes matures en moyenne par ponction
- Age: 37-38 ans

Place dans la prise en charge des patientes présentant une aplasie médullaire?

Merci de votre attention