

L'insuffisance ovarienne prématurée

Quelles alternatives ?

J Belaisch-Allart JM Mayenga, I Grefenstette, A Mokdad et H Moumin
Centre hospitalier des 4 Villes site de SEVRES

Session SFEF GEFF

FFER 2008

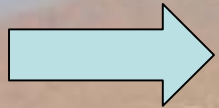
I O P

- Définition
- La fertilité spontanée
- Place de la stimulation de l'ovulation
- Le don d'ovocyte
- L'accueil d'embryon
- La prévention ?

Et après ? ? ?

DEFINITION

- IOP = aménorrhée > 4/6 mois avant 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines sur au moins 2 prélèvements réalisés à quelques semaines d'intervalle
- IOP # femme < 40 ans dont les ovaires répondent mal aux stimulations de l'ovulation, quelques soient les marqueurs de la réserve ovarienne (IOP débutante ?)



***Devant une femme adressée pour IOP
ré analyser la situation : mauvaise répondeuse ou IOP ?***

80 à 90 % des IOP sont idiopathiques (Goswami, 2005)

Fertilité spontanée

**Grossesses spontanées : observées chez 5 à 10 %
des IOP (taux de FCS = population générale)**

(Anasti ,1998 ; Kalantaridou ,1998 ;Van Kasteren ,1999)

* Zhang ,2007 :3 grossesses /138 femmes (2,17%)

* Gedo ,2004 : 27 grossesses/518 femmes (5,2%) ,
FCS:11%

*Christin Maître ,2008 :1 à 5 %

à rapporter aux nombre de cycles ...

La quasi totalité des grossesses publiées surviennent en cas d'aménorrhée
secondaire et sous THS(mais cela n'indique pas une relation de cause à effet
,Anasti ,1998)

Ces grossesses spontanées posent 3 questions

• **Existe-t-il des facteurs pronostics favorables ?**

A ce jour : aucun (les marqueurs de la réserve ovarienne ne sont d'aucune utilité)

• **Comment les favoriser ?**

✿ **Estrogénothérapie substitutive**

*aurait un effet d'inhibition sur la production de gonadotrophines et leur diminution sérique autoriserait la restauration du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs FSH /LH et de la sensibilité des follicules ovariens restants(Check,1989)

*Taylor ,1996, étude randomisée :aucun effet

✿ **Corticoides ?**

Van Kasteren , 1999 étude randomisée :aucun effet

✿ **DHEA ?**

pas d'étude randomisée

Mamas et Mamas ,2008: 5 conceptions spontanées ,FSH 30 - 112 U/L

• **Que dire aux patientes sans les leurrer ?**

Que dire aux patientes sans les leurrer ?

Les chances de récupération de la fonction ovarienne
et de grossesse existent mais ...
Elles ne sont pas prévisibles et aucune étude
prospectrice rigoureuse n' a
fait la preuve de son efficacité pour restaurer l'ovulation,
la seule thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité
en 2008 reste le don d'ovocyte

Place de la stimulation de l'ovulation en cas d' IOP

• **CC ,Gonadotrophines , Analogues agonistes et antagonistes sont inefficaces** avec ou sans traitements adjuvants (Nelson ,1992;Anasti ,1998; Van Kasteren ,1995 et 1999;Barbarino Monnier ,2001 ,Christin Maître ,2006)

• **Sauf dans quelques publications ±discutables ...**

***Badawy ,2007**: étude randomisée en double aveugle, 58 femmes ,analogues du GnRH et gonadotrophines avec et sans dexamethasone
dexa + : ovulation 6 (20,7 %) et 2 grossesses
placebo : 3(10,3 %) et 0 grossesse

***Tartagni ,2007** : étude randomisée ,50 femmes, en double aveugle,pré traitement par ethinyl oestradiol (2 semaines avant et pdt la stimulation):

8 ovulations/25 femmes (32 %) vs 0 [p<0,005] et et 4 grossesses

***Check et Katsoff ,2008** :1 grossesse avec cetrorelix

(carotype normal sauf Ishizuka ,1997 :1 cas)

Le don d'ovocyte

*C'est la technique de choix **

- Trounson ,1983 ; Lutjen ,1984
- Technique pas si simple en France

Débuts en France 1985

Recommandations du comité consultatif national d'éthique 1989

Légalisé par les Lois dites de bioéthiques 1994 et 2004

« gratuité ,anonymat ,volontariat »

*** IOP = 64,7 % des indications de don d'ovocyte (Gedo ,Letur ,2007)**

Le don d'ovocyte :

La situation en France

- L' obligation de congélation 6 mois supprimée par le décret de 2004
- La « pénurie » de donneuse

Delais d'attente (ABM 2007)

- * Global : 28 mois (9-60)
- * Releveuse avec donneuse : 15 mois (3-36)

- Un cadre législatif contraignant (anonyme et gratuit)
- Les frais à la charge des établissements hospitaliers (décrets du 11 mai 2000) à l'ère de la T2A ...
- Les résultats français

Tout a conduit au tourisme procréatif et au malaise français



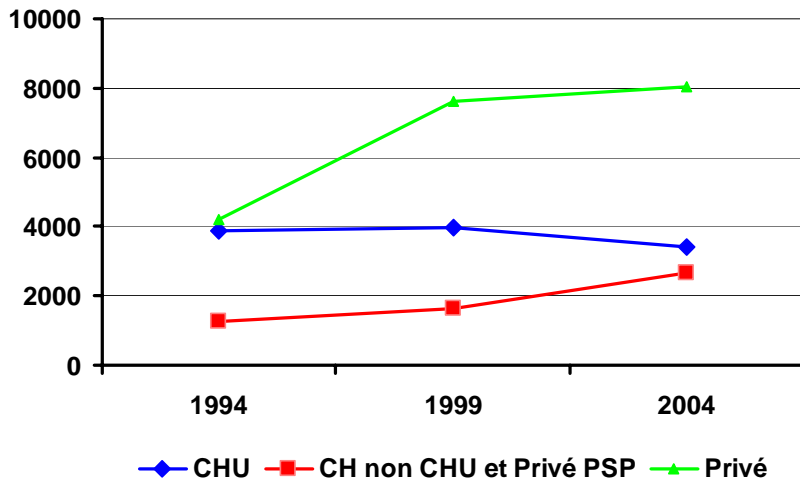
Table IX. Pregnancies and deliveries after ED in 2004.

Country	Donation	Transfers	Clinical pregnancies	Deliveries	Pregnancies per donation (%)	Pregnancies per transfer (%)	Deliveries per donation (%)	Deliveries per transfer (%)
Albania	0	0	0	0				
Austria								
Belgium	513	477	81	73	15.8	17.0	14.2	15.3
Bulgaria	22	21	4	3	18.2	19.0	13.6	14.3
Denmark	67	58	22	14	32.8	37.9	20.9	24.1
Finland	872	820	216	152	24.8	26.3	17.4	18.5
France	264	231	67	48	25.4	29.0	18.2	20.8
Germany								
Greece	381	269	107	83	28.1	39.8	21.8	30.9
Hungary	28	28	10	9	35.7	35.7	32.1	32.1
Iceland	9	8	2	2	22.2	25.0	22.2	25.0
Ireland (Rep.)	0	0	0	0				
Italy								
Latvia	2	2	1	0	50.0	50.0	0.0	0.0
Lithuania	0	0	0	0				
Macedonia	0	0	0	0				
Norway	0	0	0	0				
Poland	104	100	33	17	31.7	33.0	16.3	17.0
Portugal	24	21	12	8	50.0	57.1	33.3	38.1
Russia C.I.S.	944	910	322	205	34.1	35.4	21.7	22.5
Serbia/Montenegro	2	2	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Slovenia	19	17	3	2	15.8	17.6	10.5	11.8
Spain	4801	4219	2190	1151	45.6	51.9	24.0	27.3
Sweden	73	97	28	20	38.4	28.9	27.4	20.6
Switzerland								
The Netherlands								
Turkey	0	0	0	0				
Ukraine	59	57	27	23	45.8	47.4	39.0	40.4
UK	2150	1959	582	502	27.1	29.7	23.3	25.6
All	10 334	9296	3707	2312	35.6	39.6		

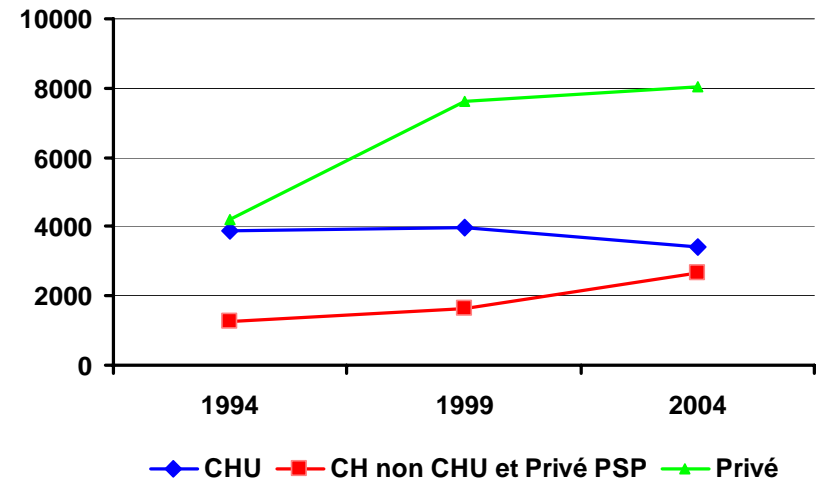
Problème quantitatif et non qualitatif en France

Le don d'ovocyte est réservée au secteur public.....

Activité FIV/ICSI en France



Activité FIV/ICSI en Ile de France (33% de l'activité nationale en 1994, 29% en 2004)



les « vrais » problèmes dans la loi un terme unique : don de gamète

- Le don d'ovocytes est loin d'être l'équivalent du don de sperme, l'émission de l'échantillon de sperme ne demande aucun traitement et n'a aucune conséquence physique défavorable ou désagréable pour le donneur.
- De plus, comme il n'y a aucune difficulté à congeler le sperme et que cela se fait depuis des dizaines d'années, il existe de nombreuses banques de sperme.

Le don d'ovocytes est beaucoup plus complexe !

- **2 autres problèmes ...**
la gratuité et l'anonymat

La gratuité

La gratuité du don de gamètes fait l'unanimité des pratiques et des lois en Europe,
mais....

pour la plupart des pays un dédommagement (indemnisation ?) est effectué pour
les frais engagés par la donneuse, voire sa perte de salaire.
(≠1000 euros en Espagne)

USA :

**The national average for standard donor compensation was \$4,217
Covington and Gibbons *Fertil Steril*,2007**

ESHRE Task Force on Ethics
and Law (2002)

**Payment :there should be no paiement for the donation of
biological material...**

This does not exclude reasonable compensation for the effort of donor

FINANCIAL COMPENSATION OF OOCYTE DONORS

The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine

1. Financial compensation of women donating oocytes for infertility therapy or for research is justified on ethical grounds.
2. Compensation should be structured to acknowledge the time, inconvenience, and discomfort associated with screening, ovarian stimulation, and oocyte retrieval. Compensation should not vary according to the planned use of the oocytes, the number or quality of oocytes retrieved, the number or outcome of prior donation cycles, or the donor's ethnic or other personal characteristics.
3. ***Total payments to donors in excess of \$5,000 require justification and sums above \$10,000 are not appropriate.***
4. Oocyte-sharing programs should formulate and disclose clear policies on the eligibility criteria for participants and on how oocytes will be allocated.

L'anonymat

ESHRE Task Force on Ethics and Law (2002)

- There is no ideal single ideal solution to the problem of anonymity...
- (idéal que les donneurs et les receveurs puissent choisir anonyme ou non ...)

mais l'enfant n'aura pas le choix....

Le don d'ovocyte :les Espoirs 2008

*l'amélioration des taux de succès depuis l'abolition du « decret congélation »

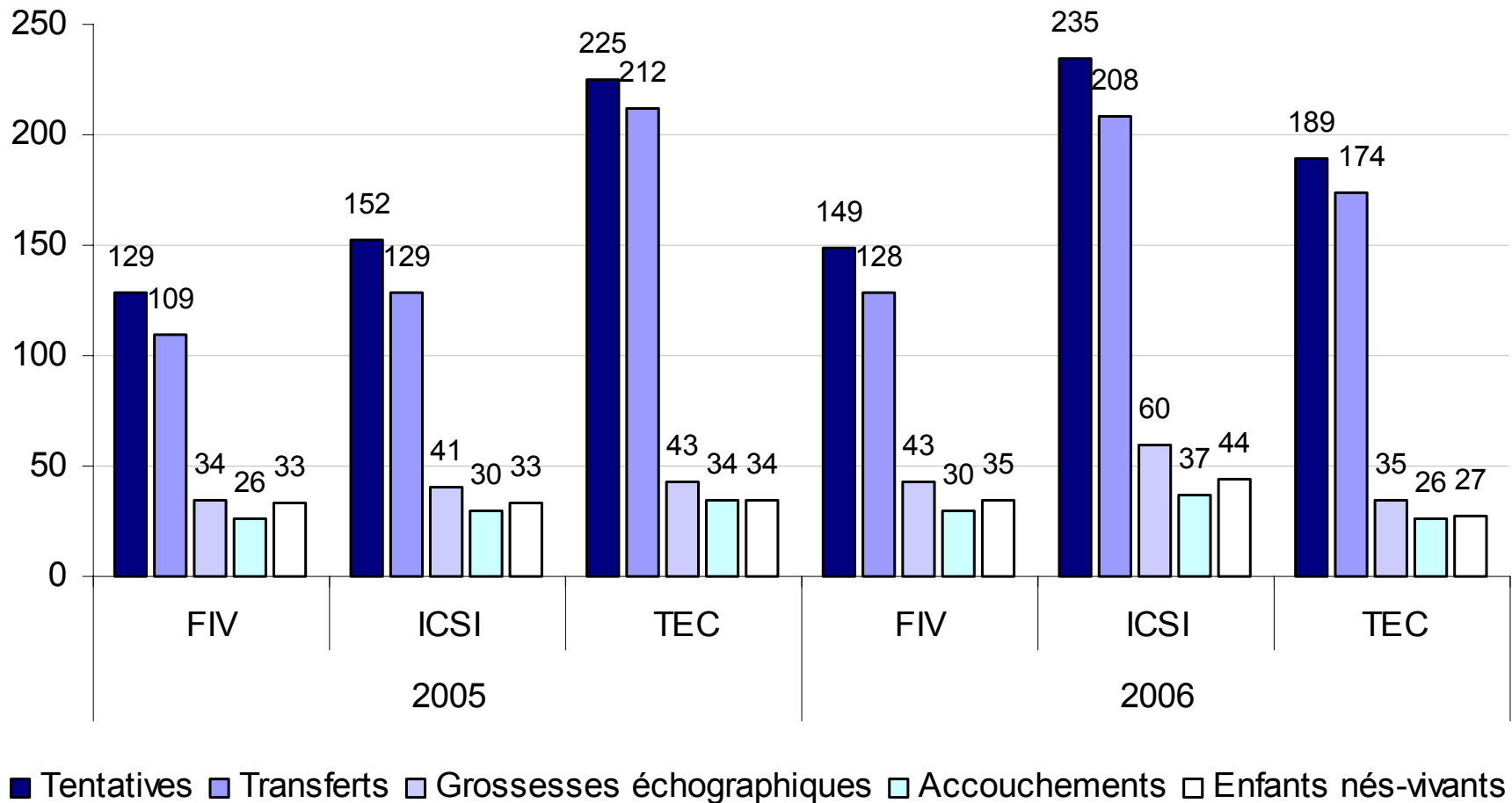
* la campagne de l'ABM ?

*le décret sur le remboursement,
la prise en charge par la société



Le don d'ovocyte en France : un problème de moyen et non de qualité

AMP avec don d'ovocytes



ABM 2008

2006: Acc./transfert 20,8% , **transferts frais 23,5%** , congelé :15,5%

L'accueil d'embryon ?

- Théoriquement ce n'est pas la solution mais ... faute d'ovocyte (et de moyen financier...)
- *L'accueil d'embryon peut se définir comme une sorte d'adoption prénatale avec, par rapport à l'adoption, pour la femme receveuse, l'opportunité de vivre une grossesse et un accouchement et donc de nouer des liens prénatals avec son enfant et d'être la mère au sens légal du terme. Dans la loi française, la femme qui accouche est la mère.*

L'accueil d'embryon ?

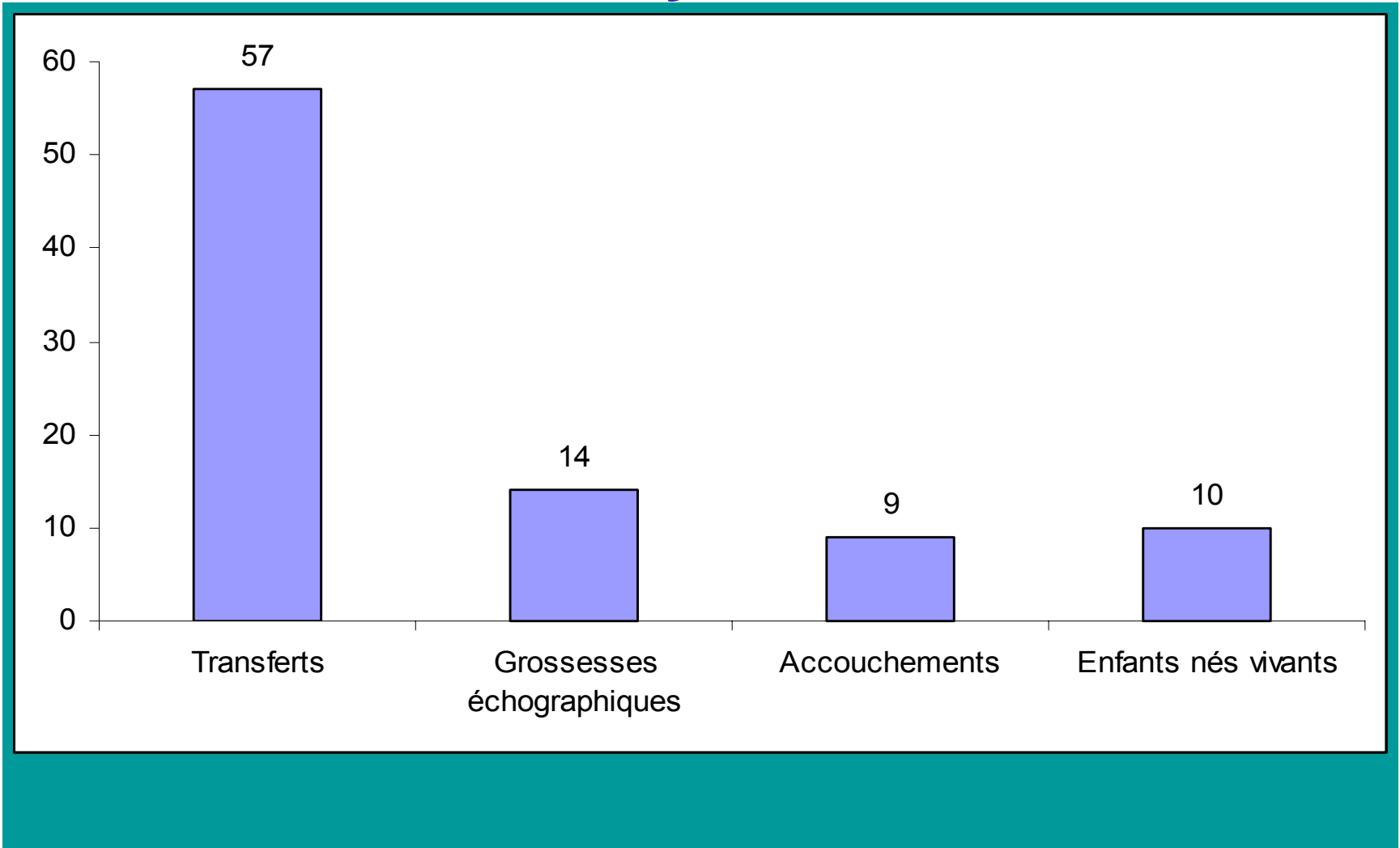
Semble une solution idéale ,peu coûteuse , par rapport au don d'ovocyte :les embryons existent ,sont disponibles ,le transfert en cycle artificiel substitué le plus souvent est facile

OUI mais

Pose de nombreux problèmes éthiques et pratiques

- * Les couples possesseurs d'embryons congelés ne sont pas toujours joignables (10% NPAI)
- *Si 15 % des couples cochent don d'embryon,mais 50 % d'entre eux ne donnent pas suite lorsqu'on leur propose un RV (pas le temps ...)
- *Qu'est ce qu'un embryon ?**
- *Quels embryons donner ,faut-il exclure certains ,lesquels ?**
- *L'anonymat ?**
- Les critères d'exclusion varient selon les centres....

Accueil d'embryons, résultats 2006



21 centres agréés ,12 en activité

Taux d'accouchement /transfert :15,8%

ABM 2008

Enquete BLEFCO :

Depuis Septembre 2002 :

174 transferts

47 grossesses soit 27 %

Aux USA

(Keenan Fertil Steril ,2007)

7 programmes 1991-2006

702 transferts d'embryons

314 grossesses cliniques (44,7%)

249 accouchements **(35,5%)**

320 naissances

183 gr uniques ,63 gémellaires et 4 triplés

Nombre moyen d'embryons transférés ?

Les stimulations modérées vont réduire progressivement le nombre d'embryons congelés ce qui mettra probablement fin à cette alternative

Et apres ?

L'adoption

Ne devrait pas être présentée en dernier mais en réelle alternative

Plus que toute autre femme infertile les femmes infertiles par IOP
se sentent dévalorisées et il faut apprendre

à utiliser les mots adaptés : « ce n'est pas une ménopause précoce en raison de la
fréquence de persistance de follicules ...mais »

Prise en charge psychologique a proposer systématiquement

Vivre heureux à 2

La prévention ? La préservation de la fertilité

Pour quelles femmes ?

« **Facile** » *si IOP prévisible*

(90 % étiologie inconnue)

Secondaires à la radiothérapie ou à la chimiothérapie

Environnementales (tabac)

Génétiques (cas familiaux)

Chirurgies ovariennes répétées , mutilantes, endométriose

**Reconnaître les femmes à risques et leur conseiller une grossesse précoce
et/ou une conservation ovocytaire et/ou ovarienne**

Mais ...

lorsque surviennent les altérations des cycles ,la montée de FSH ,la chute de l'AMH le stock folliculaire est déjà compromis et il est probablement trop tard pour l'autoconservation

?

Indications de cryoconservation ovarienne (Donnez et al. ,2006)

Pathologies malignes

**Hémopathies malignes...*

**Cancers pelviens gynécologiques à des stades précoces ...*

**Tumeurs pelviennes non gynécologiques....*

**Tumeurs solides extrapelviennes*

Pathologies bénignes

**Hémopathies bénignes nécessitant une greffe de moelle osseuse : thalassémie majeure, drépanocytose précoces*

Ovariectomie uni-/bilatérale : tumeurs bénignes de l'ovaire, **endométriose sévère, mutation BRCA-1 ou BRCA-2 Cancer du col*

**Pathologies à risque d'insuffisance ovarienne précoce*

Syndrome de Turner Antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne précoce, Maladies auto-immunes nécessitant le recours à une chimiothérapie : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladies de Behçet et de Wegener

La prévention ? La préservation de la fertilité

Quelles techniques ?

Autoconservation

- Embryons validée mais ...
- Ovarienne et/ou ovocytaire mais Résultats limités
la vitrification ?

L'avenir ?

- La conservation systématique pour toutes les fumeuses ,endomètriques , ou toutes les femmes ...


- La greffe de fragment d'ovaire d'une donneuse compatible (Kanzepolsky ,2002)

- Ralentir le vieillissement ovarien ? (Gougeon ,2005)

- Les gènes ...



lying changes in oocyte DNA with ageing. Several factors, including oxidative molecules, chemical pollutants and ionising radiation, are known to alter human DNA throughout life. A study by Tarin *et al.* [43] in mice suggested that dietary supplementation with antioxidative molecules, such as vitamins C and E, can counteract the negative effects of female ageing on oocyte quantity and quality. Further studies are necessary to confirm these results in rodents and the benefit and safety of such supplementation in humans. Such an approach shows promise for management of the decline in fecundity late in the reproductive lives of women.



**Les vraies alternatives en 2008
en dehors du don d'ovocytes
? ??????**

Les mots pour le dire ...





Two possibilities are open to us. Firstly, we can identify genes putatively involved either in determining the initial number of follicles present at birth or in determining the rate of exhaustion of the ovarian reserve. DNA-chip technology could be used to develop combined simple tests enabling young women to predict the duration of their fertile life. Secondly, we could identify the mechanisms underlying changes in oocyte DNA with ageing. Several factors, including oxidative molecules, chemical pollutants and ionising radiation, are known to alter human DNA throughout life. A study by Tarin *et al.* [43] in mice suggested that dietary supplementation with antioxidative molecules, such as vitamins C and E, can counteract the negative effects of female ageing on oocyte quantity and quality. Further studies are necessary to confirm these results in rodents and the benefit and safety of such supplementation in humans. Such an approach shows promise for management of the decline in fecundity late in the reproductive lives of women.

La notion d'embryon n'est pas la même pour tous les couples (ni la même pour tous les médecins)
Certains couples n'y voient que des cellules et s'en séparent facilement ,d'autres y projettent un frère ou une sœur de leurs enfants actuels et il leur est plus difficile de s'en séparer

Le vécu du don d' embryon diffère totalement de celui du don d'ovocyte ou de sperme .

Les stimulations modérées vont réduire progressivement le nombre d'embryons congelés ce qui mettra probablement fin à cette alternative

Indications de cryoconservation ovarienne (Donnez et al. ,2006)

- **Pathologies malignes**

- **Hémopathies malignes* : maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémies

- **Cancers pelviens gynécologiques à des stades précoces* cancer du col, cancer du vagin, de la vulve Cancers de l'ovaire au stade Ia , Tumeurs borderline de l'ovaire

- **Tumeurs pelviennes non gynécologiques* Rhabdomyosarcome Sarcome pelvien
Tumeurs sacrées Tumeurs rectosigmoïdiennes

- **Tumeurs solides extrapelviennes* Ostéosarcome, sarcome d'Ewing Cancer du sein
,Mélanome ,Neuroblastome

- **Pathologies bénignes**

- **Hémopathies bénignes* nécessitant une greffe de moelle osseuse : thalassémie majeure, drépanocytose précoces

- **Ovariectomie uni-/bilatérale* : tumeurs bénignes de l'ovaire, endométriose sévère, mutation BRCA-1 ou BRCA-2 Cancer du col

- **Pathologies à risque d'insuffisance ovarienne précoce* Syndrome de Turner Antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne précoce, Maladies auto-immunes nécessitant le recours à une chimiothérapie : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladies de Behçet et de Wegener

ABM 2007 : AMP avec don d'ovocytes en 2005 : taux de grossesses et d'accouchements

	Transferts immédiats			Transferts d'embryons congelés
	FIV	ICSI	FIV+ICSI	
Grossesses				
% grossesses échographiques/transfert	31,2	31,8	31,5	20,3
% grossesses évolutives/transfert	24,8	23,3	23,9	16,5
Accouchements				
% accouchements/trans- fert	23,9	23,3	23,5	16,0
% accouchements uniques /accouchement	73,1	90,0	82,1	91,2
% accouchements gémellaires/accouchement	26,9	6,7	16,1	5,9
% accouchements triples/accouchement	0,0	3,3	1,8	0,0

ESHRE Task Force on Ethics and Law (2002)

- There is no ideal single ideal solution to the problem of anonymity...
- (idéal que les donneurs et les receveurs puissent choisir anonyme ou non ...)
- Payment :there should be no paiement for the donation of biological material...This does not exclude reasonable ***compensation*** for the effort of donor

L'accueil d'embryons ?

- *Nous ne sommes pas loin du fameux film “La vie est un long fleuve tranquille”.*
- *À défaut d'échanger un enfant à la naissance, c'est aux embryons que nous faisons connaître une vie différente de celle pour laquelle ils ont été conçus.*



- *On peut rétorquer que, dans l'adoption, la situation est identique. Ce n'est pas tout à fait vrai. Dans l'adoption, une femme qui ne peut pas assumer son enfant a le courage de le donner à un couple adoptant pour qu'il connaisse une vie meilleure que celle qu'elle aurait pu lui donner.*
- *Accoucher sous X, acte d'amour, (Catherine Bonnet)*
- *Le sort social de l'enfant ne peut qu'être amélioré.*

Quelle est la finalité du don d'embryon ?

- Vider les bonbonnes ?
- Ou aider des couples infertiles ?
- La réponse n'est pas la même pour tous les protagonistes ni pour tous les pays
- D'où la « confidentialité » du don d'embryon

...

Le don d'embryon n'est pas une démarche anodine

Jouons nous aux apprentis sorciers ?

L'accueil d'embryon est une alternative fantastique à l'adoption, il faut le préserver mais ...

Plus on en fait plus les questions apparaissent

