

Drépanocytose et fertilité

2 février 2024

Campus Picpus, Paris

Laure Joseph, Charlotte Dupont, Charlotte Sonigo

Drépanocytose et fertilité

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez l'homme

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez la femme

Particularités de la prise en charge en médecine de la reproduction
FIV/préservation de la fertilité/Diagnostic pré-implantatoire

Drépanocytose et fertilité

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez l'homme

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez la femme

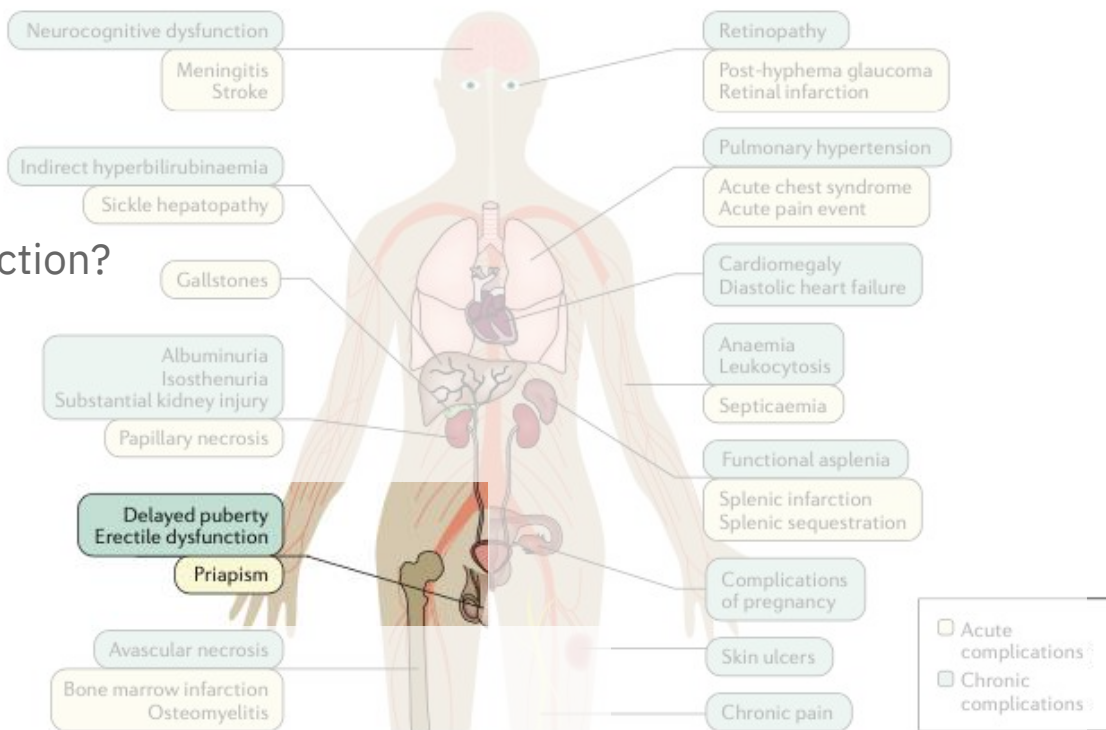
Particularités de la prise en charge en médecine de la reproduction
FIV/préservation de la fertilité/Diagnostic pré-implantatoire

Drépanocytose et fonctions de reproduction masculine

Drépanocytose :

- complications cliniques +++
- Traitements

→ Impact sur les fonctions de reproduction?



Kato G. J. et al. Sickle cell disease. Nat. Rev. Dis. Primer. (2018)

Drépanocytose et fonctions de reproduction masculine

Drépanocytose :

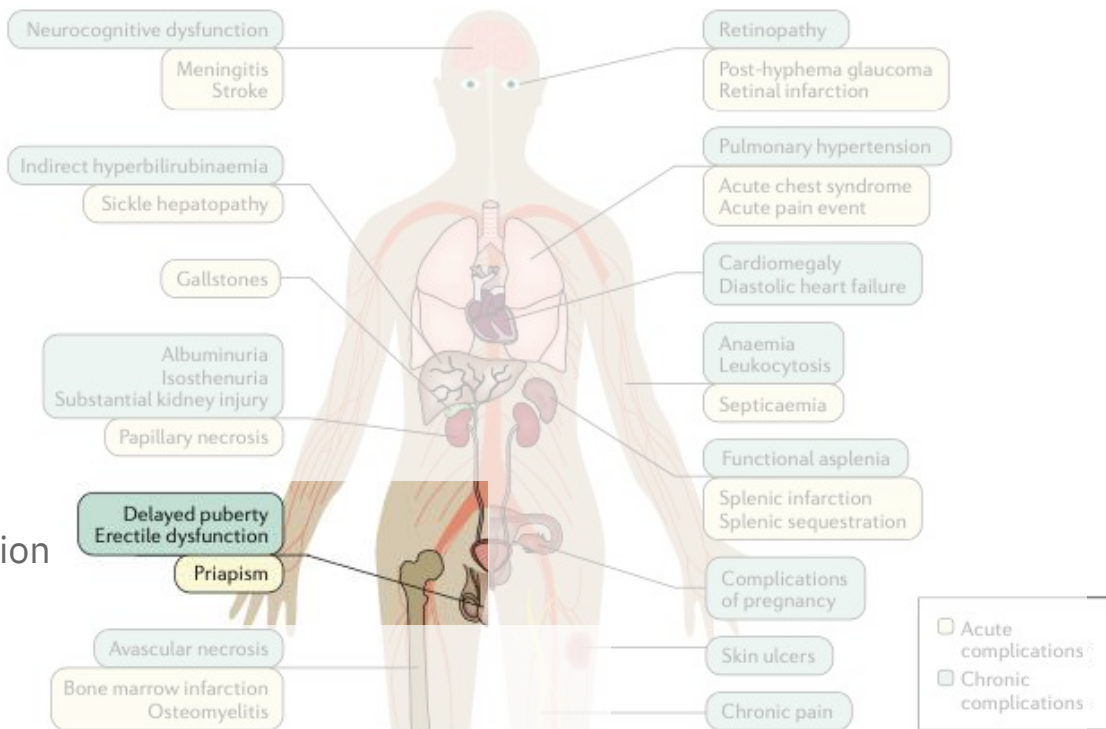
- complications cliniques +++
- Traitements

→ Impact sur les fonctions de reprod

Revue systématique :

Objectifs :

- Etat des lieux des fonctions de reproduction
 - Avant le début des traitements
 - Pendant et après les traitements
- Recours à la préservation de la fertilité



Kato G. J. et al. Sickle cell disease. Nat. Rev. Dis. Primer. (2018)

Revue systématique de la littérature

Drépanocytose et fertilité masculine

PROSPERO : CRD42023393434



Recherche bibliographique et critères d'éligibilité

- 3 bases de données (Pubmed, Embase, Google Scholar)
- Jusqu'en juillet 2023
- « Sperm » and « Sickle » / « Fertility » and « Sickle »

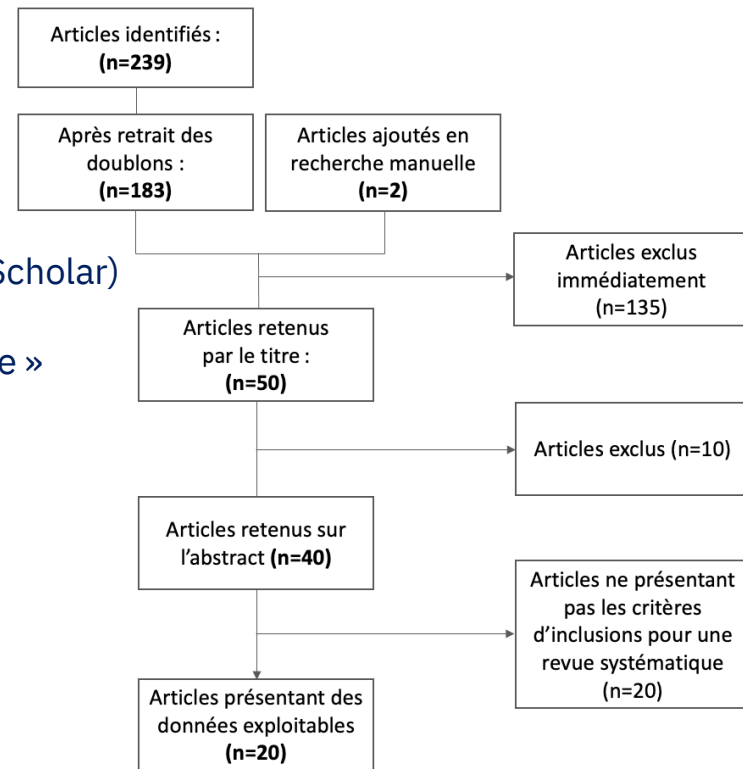


Sélection des études et extraction des données

- Elimination des doublons
- Sélection sur le titre
- Sélection sur l'abstract



Synthèse des données



Drépanocytose et paramètres spermatiques

Les paramètres spermatiques sont altérés chez les hommes atteints de drépanocytose



Articles	Paramètres spermatiques des hommes atteints de drépanocytose						n
	Vol (ml)	C° (M/ml)	Num (M)	mob prog (%)	mob tot (%)	FT (%)	
Sahoo LK <i>et al.</i> 2017	NR	48,6*	NR	59	NR	77	50
Berthaut I <i>et al.</i> 2008	3,1	39	114	29	NR	22	34
Nahoum CR <i>et al.</i> 1980	2,1	58	NR	9	53	53	12
Friedman G <i>et al.</i> 1974	2,5	19	NR	NR	30	NR	4

Etudes observationnelles

Altérations de différents paramètres spermatiques en fonction des études

* 22% des patients présentent une oligo-azoospermie

Etudes comparatives

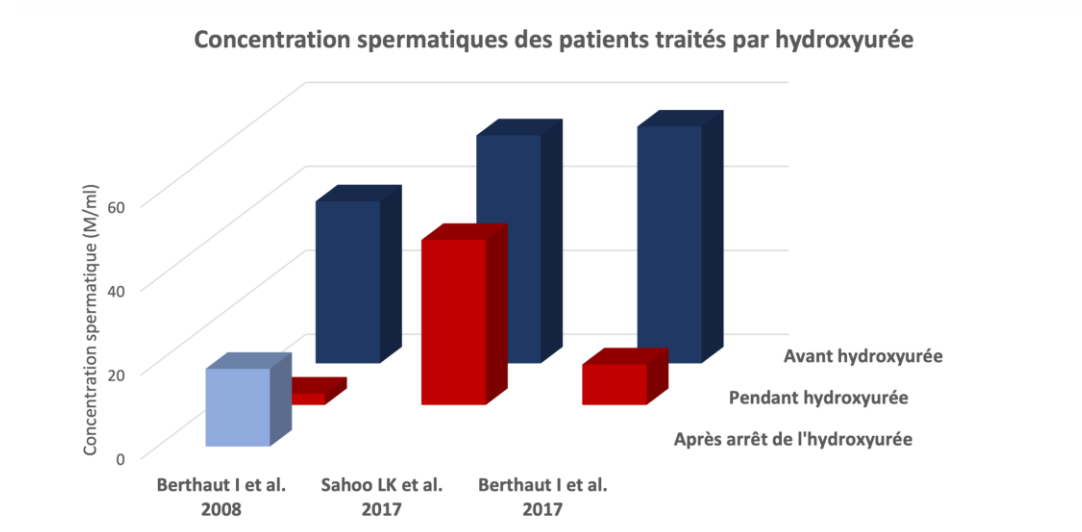
Confirmation:

- Altération des paramètres spermatiques
 - Diminution de la concentration spz
 - Altération de la morphologie spz

Articles	Paramètres spermatiques par rapport aux témoins						n
	Vol	C°	Num	mob prog	mob tot	FT	
Singh V <i>et al.</i> 2022	Diminué	NR	Augmentée	Normal	Normal	Normal	58/58
Modebe O <i>et al.</i> 1995	Normal	Diminuée	NR	NR	Diminuée	Diminuée	14/20
Osegbé DN <i>et al.</i> 1981	Normal	Diminuée	Diminuée	Diminuée	NR	Diminuée	23/25
Agbaraji VO <i>et al.</i> 1988	Diminué	Diminuée	NR	Diminuée	NR	Diminuée	25/25

Traitements et paramètres spermatiques

Le traitement par hydroxyurée semble altérer les paramètres spermatiques



- Hydroxyurée : **semble altérer les paramètres spermatiques.**
- **Concentration spermatique diminuée pendant le traitement par hydroxyurée**
- Réversibilité de l'effet du traitement peu étudiée mais incertaine et pas totale

Traitements et paramètres spermatiques

Le traitement par hydroxyurée *avant la puberté*

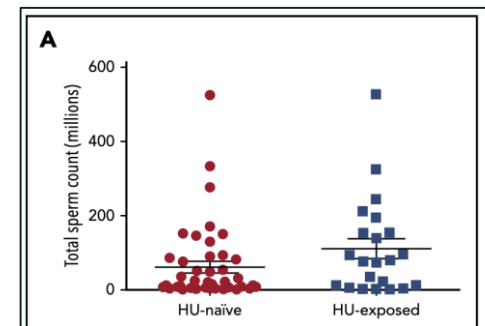


Auteur, année	Traitement par Hydroxyurée			C° (M/ml)	Conclusion
	Age (a)	age de début (a)	durée du ttt		
Lukusa A. K. et al. 2008	24	16	8	2,5	Azoospermie : durée de traitement plus longue
	19	10	9	0,6	
	23	11	12	0	
	23	8	15	0	

Patients sous hydroxyurée au moment de l'analyse

Auteur, année	Population		Traitement par Hydroxyurée		C° (M/ml)	Conclusion
	n	Age (a)	age de début (a)	durée du ttt		
Joseph L et al. 2021	15	17 ^a	6 ^a	4a ^a	25,3 ^a	Pas de différence significative entre les PS des patients traités par HU dans l'enfance et ceux n'en ayant jamais reçu.
	23	20 ^a	Pas d'hydroxyurée		8,0 ^a	

Patients ayant arrêté l'hydroxyurée au moment de l'analyse a : médiane



(Joseph, 2021)

| Hydroxyurée si débuté avant la puberté et arrêté ensuite : étude **plutôt rassurante**

Le CRAT : centre de référence des agents pathogènes



En absence de preuve d'innocuité de l'hydroxyurée sur les paramètres spermatiques, le Centre de Référence sur les Agents Tératogène (CRAT) recommande :

« Compte tenu d'un risque potentiel de l'hydroxycarbamide sur la fertilité masculine et de sa génotoxicité, il est souhaitable de proposer une conservation de sperme avant l'instauration du traitement ».

Traitements et paramètres spermatiques

La greffe de cellule souche hématopoïetique (GCSH) altère sévèrement les paramètres spermatiques



Auteur, année	Statut	GCSH			C° (M/ml)	Conclusion
		age au moment du ttt (a)	conditionnement	années depuis GCSH		
Zhao et al. 2019	HbSS	14	Cam/Flu/Mel	4	0,5	2 patients : azoospermie
		15	Cam/Flu/Mel	5	0	
		14	Cam/Flu/Mel	11	0	
Lukusa A. K. et al. 2008	HbSS	1	CY-BU	21	6,7	Paramètres spermatiques altérés chez tous les patients. Age jeune au moment de la GCSH : meilleurs paramètres spermatiques. Radiothérapie : plus de risque d'azoospermie. .
		4	CY-BU	14	48,6	
		12	CY-BU-TLI	15	0	
		13	CY-BU-TLI	16	0	
		13	CY-BU-TLI	19	0	
		26	CY-BU	8	16,5	

Cam: Alemtuzumab ; Flu: Fludarabine ; Mel: Melphalan ; CY: Cyclophosphamide ; BU: Busulfan ; TLI: Total irradiation Lymph Node

GCSH : Concentration spermatique sévèrement diminuée ou azoospermie

Age jeune lors de la GCSH : potentiellement meilleure récupération

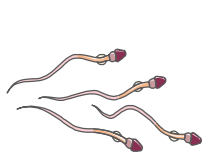
Radiothérapie : risque d'azoospermie augmenté

Préservation de la fertilité masculine

- **Lois de bioéthique de 2011** : « Toute personne doit bénéficier d'une information et éventuellement de la mise en œuvre de techniques de préservation de la fertilité (PF), lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée ».

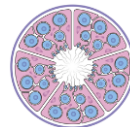


- PF masculine : conserver des **spermatozoïdes** ou du **tissu testiculaire** (expérimental)



Ejaculés

Biopsie testiculaire

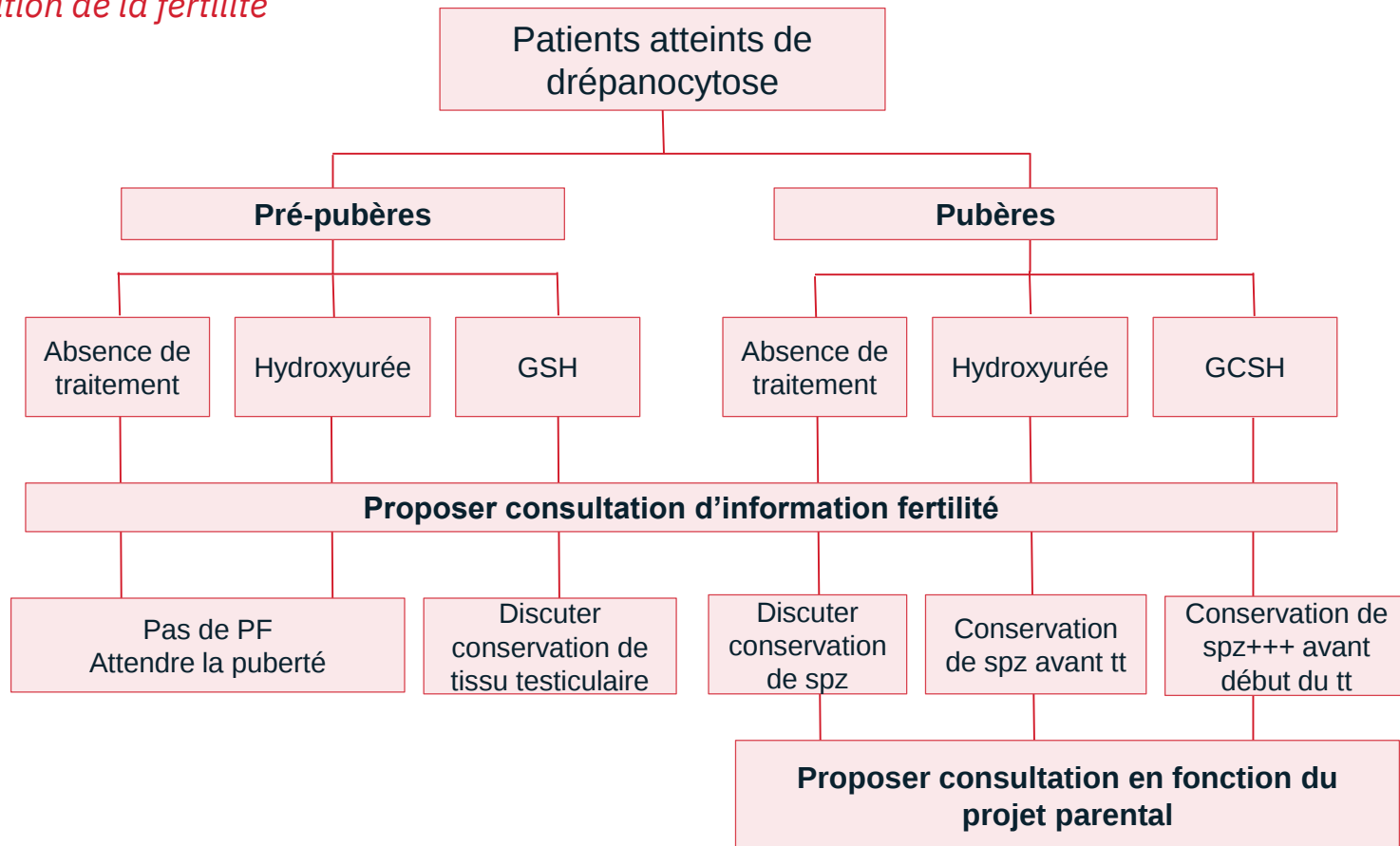


- Réalisée dans des centres autorisés, après **consultation médicale** et signature des **consentements**.



Fonction de reproduction des hommes atteints de drépanocytose

Préservation de la fertilité



Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

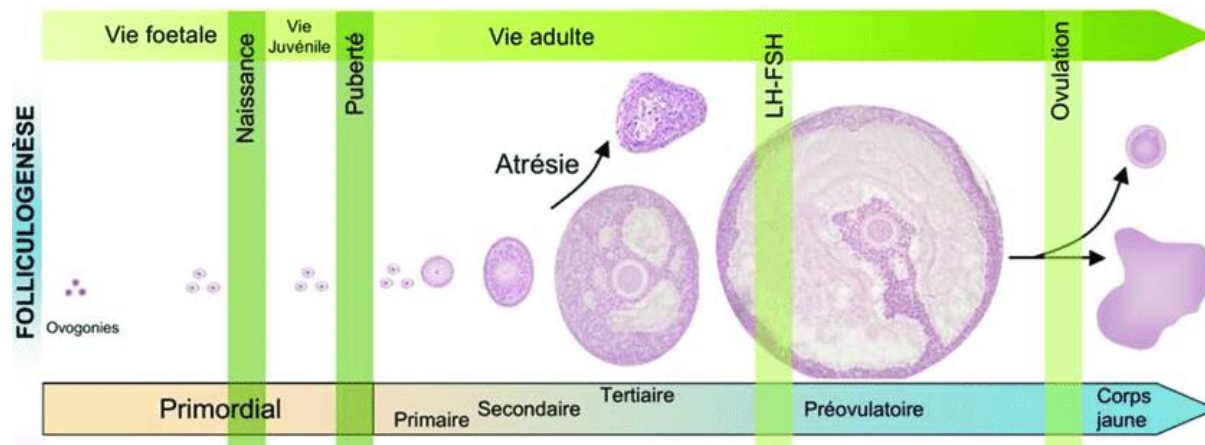
Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez l'homme

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez la femme

Particularités de la prise en charge en médecine de la reproduction
FIV/préservation de la fertilité/Diagnostic pré-implantatoire

Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

- Impact de la drépanocytose sur la réserve et la fonction ovarienne ?
- Effet des traitements ?



Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

- Réserve ovarienne basse (DOR) chez les drépanocytaires avec risque accentué d'insuffisance ovarienne prématurée (POI)
- Effet de la maladie drépanocytaire
- Baisse de l'AMH plus précoce vers 25-30 ans comparée à 40 ans ds pop contrôle
- L'hypoxie ovarienne potentielle in situ, les événements vaso-occlusifs (VOE), l'état inflammatoire chronique, la puberté retardée, l'hémochromatose associée et l'HC, pourraient intervenir dans la fonction ovarienne
- Données anatomo pathologiques chez les jeunes filles pubères ou prépubères rassurantes Anatomopathological data in prepubertal or pubertal girls reassuring
 - Densité folliculaire dans cortex ovarien comparable entre jeune SCD et ctrl

Kopeika et al., PLoS One. 2019
Garba et al. J Ovarian Res. 2021
Mamsen et al, Front Endocrinol (Lausanne), 2020

Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

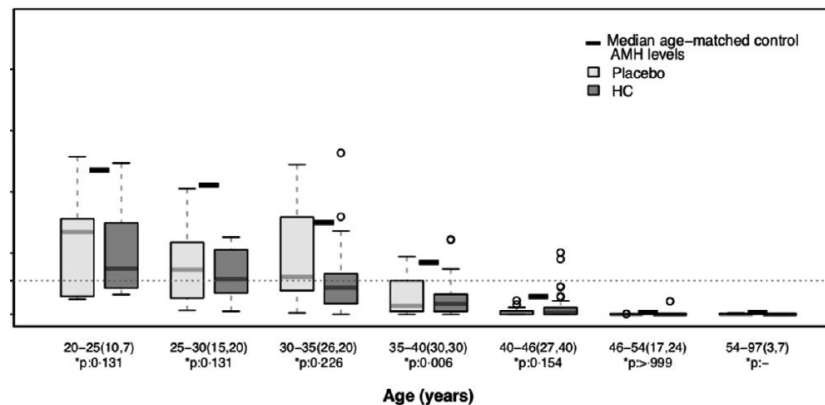
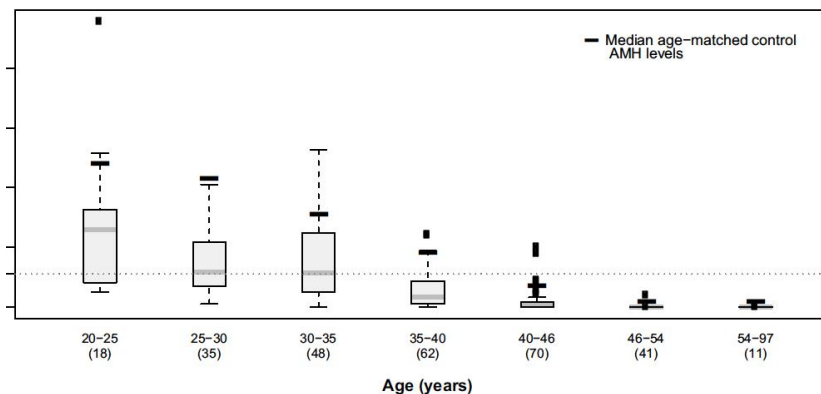
Effet de l'HU

- Analyse multivariée n= 56 patients prise HU associée à taux plus bas AMH
- Effet dose retrouvée (avec DMT)
- DOR associée à utilisation HU

Pecker et al. Br J Haematol. 2020

- Confirmation taux AMH bas dans une cohorte de jeunes drépanocytaires avec données échographiques (n=26, âge médian 24 ans) mais pas de différence en terme compte follicule avec ou sans HU

Pecker et al, Blood 2022



Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

- Données empiriques :
 - grossesse possible et fréquente chez la majorité des patientes mais pas de données maternité sur cohorte + difficulté notion fertilité d'un couple

Recours PMA en France chez les SCD (registre 2013-2019)

- n=1270 grossesses chez patientes SCD
- Recours moindre à la PMA chez les femmes SCD (0,71 % contre 1,83 %, $p = 0,004$)
- Mais possible accès difficile PMA dans cette population et effet maladie sur désir maternité

Drépanocytose et fonction de la reproduction féminine

- Impact de la drépanocytose sur la fertilité féminine
- Risque accentué d'insuffisance ovarienne prématurée (POI) liée à la maladie
- Effet négatif de l'HU sur le niveau d'AMH marqueur de la réserve ovarienne avec potentiellement risque POI accru
- Rediscuter des indications de préservation de fertilité chez les femmes drépanocytaires en particulier si HU au long cours ?
- Préservation systématique pré greffe même si conditionnement atténué
- Etudes prospectives nécessaires

Drépanocytose et médecine de la reproduction

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez l'homme

Impact de la maladie et des traitements sur la fonction de reproduction chez la femme

Particularités de la prise en charge
en médecine de la reproduction
FIV/préservation de la
fertilité/Diagnostic pré-implantatoire

Drépanocytose et médecine de la reproduction

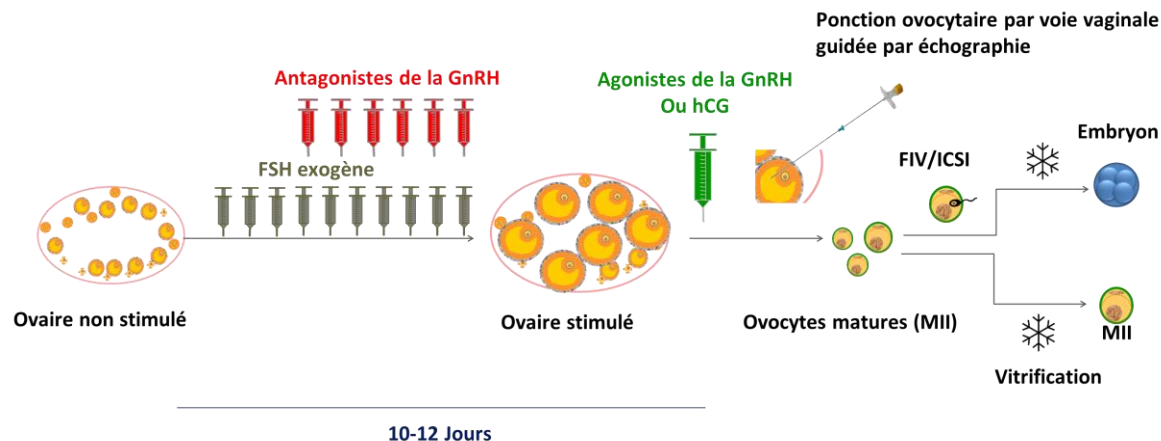
3 situations

- Prise en charge en FIV pour infertilité
- Prise en charge en préservation de la fertilité : congélation ovocytaire
 - ✓ Préservation de la fertilité sociétale
 - ✓ Préservation de la fertilité avant traitement potentiellement gonadotoxique
- Diagnostic pré-implantatoire

➔ **Hyperstimulation ovarienne contrôlée quand cela est possible**

Drépanocytose et médecine de la reproduction

Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC)



- Risque thrombo-embolique
- Impact de l'HU sur la réponse à la stimulation, sur les ovocytes et les embryons ?

HOC et Drépanocytose

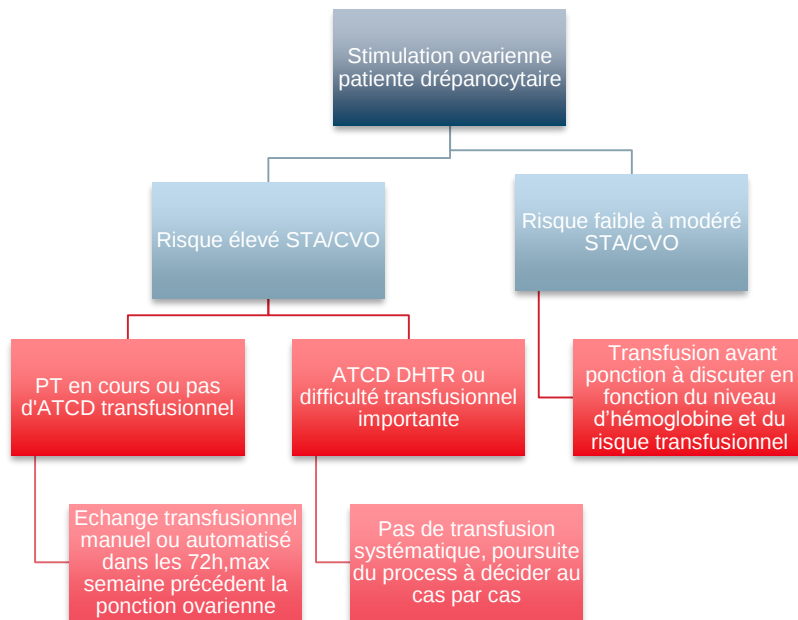


Protocole de préparation des patientes drépanocytaires à une stimulation de l'ovulation

- Arrêt HU possible? Si oui wash-out minimal d'1 mois (?)
- Indications d'un échange transfusionnel/ transfusion simple?



Anticipation
VVP/KT



HOC et Drépanocytose



Protocole de préparation des patientes drépanocytaires à une stimulation de l'ovulation

- HBPM préventif à discuter pt la stimulation hormonale et pdt l'hospitalisation pour la ponction (arrêt 24h possible)
- Hospitalisation pour encadrer la ponction ovarienne ?
- Protocole spécifique à mettre en place ?
 - ✓ Mise en réserve 2 CG phénotypés/compatibilisés
 - ✓ Hydratation 2l/m2 à débiter la veille
 - ✓ Passage au bloc opératoire du début du programme
 - ✓ Réchauffement de la patiente
 - ✓ Oxygénothérapie 2l/mn per procédure
 - ✓ Antalgie précoce+++
 - ✓ PEC antalgique optimale post opératoire
 - ✓ Reprise rapide (24-48h) de l'HU en post opératoire si arrêté

COORDINATION ++++

- « Drépanocytologue » et/ou hématalogue greffeur
- Gynécologue- obstétricien
- Anesthésiste
- EFS



DPI et Drépanocytose

Couple à risque

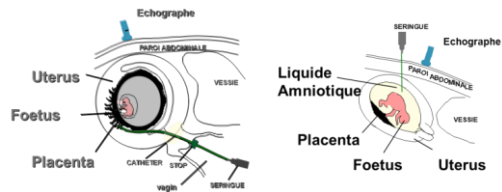
Grossesse

Adoption

Don

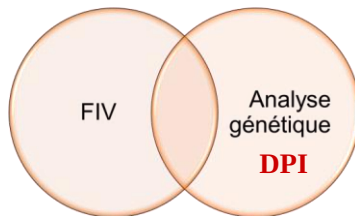
Diagnostic prénatal

Diagnostic
préimplantatoire (DPI)



La Choriocentèse
(11-12 semaines)

L'Amniocentèse
(16-18 semaines)



- Éviter la naissance d'un enfant atteint
- Détecter l'anomalie avant le début de la grossesse afin d'éviter le diagnostic prénatal les interruptions médicales de grossesses (IMG)



IMG ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$)

DPI et Drépanocytose

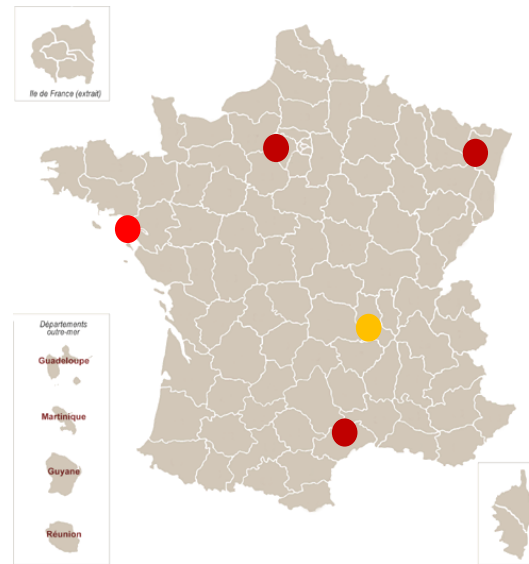
Couples concernés

- 2 membres du couple hétérozygotes (AS)
→ OUI (risque 25%)
- 1 hétérozygote / 1 homozygote (ou htz composite)
→ OUI (risque 50%) si pas de contre-indication à la FIV et à la grossesse
- 2 homozygotes ou hétérozygotes composites
→ NON (risque 100%)

DPI et Drépanocytose

Généralités DPI en France

- 5 centres de DPI en France
- Long délai d'attente : anticiper les demandes
- Critères de sélection : âge , réserve ovarienne
- 4 tentatives de DPI remboursés à 100%
- Typage HLA : autorisé mais non fait aujourd'hui

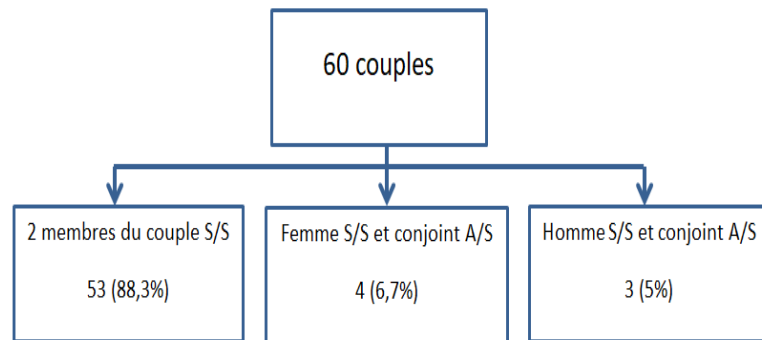


DPI et Drépanocytose

Expérience centre de DPI de Paris

60 couples pris en charge en DPI centre DPI de Paris (2006 – 2022)

- 10 (16,7%) : infertilité
- 19 (32%) : atcd d'IMG pour drépanocytose
- 30 (50%) : atcd d'enfant atteint S/S



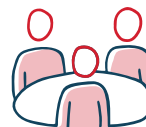
- ✓ Réponse à la stimulation identique aux contrôles
- ✓ Taux de grossesse par transfert d'embryon : 28 %
- ✓ **19 couples ont eu une naissance d'un enfant en bonne santé suite au DPI (32%)**



Conclusion

- Nombreuses problématiques
- Pas beaucoup de réponse
- Pas de recommandations de prises en charge

➔ Mise en place d'une RCP nationale
DREPANOYTOSE ET PROCREATION
21/03/2024 16H00



Présentation de ShareConfrère

