



HAL
open science

Préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer : description des pratiques de 102 spécialistes exerçant dans les principaux centres d'oncologie en France

Joanna Shore

► To cite this version:

Joanna Shore. Préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer : description des pratiques de 102 spécialistes exerçant dans les principaux centres d'oncologie en France. Gynécologie et obstétrique. 2013. dumas-00920992

HAL Id: dumas-00920992

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00920992>

Submitted on 19 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : **03 septembre 2013**

par

Joanna SHORE

**PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ
LES FEMMES ATTEINTES DE CANCER :**

Description des pratiques de 102 spécialistes exerçant dans les
principaux centres d'oncologie en France

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr POCATE-CHERIET Khaled

**Praticien Hospitalier, Service d'Histologie
Embryologie-Biologie de la Reproduction
Hôpital Cochin, Paris**

JURY :

Pr CABROL Dominique

Mme RUDELLE Corinne

Mme BOUGHABA-LAMALI Malika

Mme BRAHA Céline

Mme DUQUENOIS Sylvie

Directeur technique et d'enseignement de l'ESF Baudelocque

Représentante, directrice de l'école de l'ESF Baudelocque

Sage-femme

Sage-femme

Co-directrice du mémoire, Sage-femme enseignante

N° du mémoire 2013PA05MA23

Remerciements

Je tiens à remercier le Dr. Khaled Pocate d'avoir accepté de diriger ce mémoire, pour son encadrement et son regard attentif sur mon travail.

Merci à Mme. Sylvie Duquenois pour ses conseils et sa relecture attentive de ce mémoire.

Merci à Mme. Catherine Méninat pour ses encouragements et le temps qu'elle m'a consacré tout le long de mes études, ainsi qu'à Mme. Myriam Atine.

Merci à Mmes. Françoise Nguyen et Corinne Rudelle, et Mr. le Professeur Dominique Cabrol.

Merci au Pr. Dominique de Ziegler, pour ses conseils précieux et de m'avoir permis de profiter de sa grande expertise et expérience sur ce sujet.

Merci au Pr. Jean-Philippe Wolf, non seulement de m'avoir mis en contact avec le Dr. Pocate mais aussi de m'avoir donné envie de connaître le métier de sage-femme et la spécialité de l'AMP, à travers ses cours d'embryologie passionnants du PCEM1...

A big thanks to Ms. Joanne Kelvin of Memorial Sloan Kettering Cancer Center, for getting me started on my research, for her time and her advice, and for allowing me a glimpse into the world of fertility preservation in the United States.

Thank you to Drs. Glenn Schatman, Mario Leitao, and Ms. Andrea Campbell.

Un ringraziamento particolare alla Dottoressa Laura Rienzi per il suo tempo.

Merci au Dr. Blandine Boquet, pour son avis et son aide, et de m'avoir permis d'assister à des staffs et des consultations d'oncofertilité.

Merci à tous les professionnels de l'oncologie, l'oncofertilité et de l'AMP qui m'ont aidé à comprendre un peu mieux ce sujet si particulier, notamment les Docteurs Thibaut de la Motte Rouge, Audrey Maillez, Sophie Nahon, et Nathalie Chabbert-Buffet.

Merci à Mme. Anne Chantry d'avoir fait suivre ce questionnaire, et au Dr. Alexandre Bricou.

Merci à tous les oncologues et aux professionnels de l'oncologie qui ont répondu au questionnaire, ceux qui l'ont fait suivre et ceux qui m'ont fait part de leurs encouragements et de leur intérêt pour ce travail.

Thanks to my parents and Jeffrey for their support.

Merci à Christophe pour son soutien, son aide, et pour avoir corrigé mes fautes de français pendant tous ces années. Merci à Marie-Christine et Patrick pour leur soutien, Jessica, et tous mes amis de l'ESF.

Table des matières

Liste des tableaux	8
Liste des figures.....	9
Liste des annexes	10
Lexique	11
Introduction.....	12
1. Première Partie : Etat de la question	14
<i>1.1 Principaux cancers chez la femme en âge de procréer</i>	<i>14</i>
1.1.1 Données épidémiologiques	14
1.1.2 Cancer du sein	14
1.1.3 Cancer du col utérin	15
1.1.4 Autres cancers gynécologiques	16
1.1.5 Cancer colorectal	16
1.1.6 Cancers hématologiques	17
1.1.7 Cancers de l'enfant et de l'adolescent	17
1.1.8 Autres cancers	18
<i>1.2 Infertilité féminine et cancer</i>	<i>19</i>
1.2.1 Risques liés au cancer	19
1.2.2 Effets de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie	19
1.2.3 Effets de la radiothérapie	20
<i>1.3 Méthodes de préservation de la fertilité</i>	<i>21</i>
1.3.1 Parcours de soin actuel des patientes atteintes de cancer	21
1.3.2 Rappels sur l'ovogenèse et la stimulation ovarienne	22
1.3.3 Cryopréservation embryonnaire	23
1.3.4 Cryopréservation ovarienne	24
1.3.5 Cryopréservation ovocytaire (ovocytes matures)	25
1.3.6 Maturation in vitro	29
1.3.7 FIV en cycle naturel	30
1.3.8 Autres méthodes	30
1.3.9 Récapitulatif des principales techniques	32

1.3.10 Point de vue des patientes	32
2. Deuxième partie : Matériel et méthodes	34
2.1 <i>Question posée et objectifs de l'étude</i>	34
2.2. <i>Questionnaire</i>	35
2.2.1 Recueil des coordonnées	36
2.2.2 Adressage et récupération des questionnaires	36
2.2.3 Présentation des données et analyse statistique	36
3. Résultats	37
3.1 <i>Nombre de réponses à l'enquête</i>	37
3.2 <i>Caractéristiques des répondants et type d'activité</i>	37
3.3 <i>Information des patientes sur les risques d'infertilité et démarche suivie pour préserver la fertilité</i>	39
3.4. <i>Perception du risque et connaissance des techniques d'AMP</i>	42
3.5. <i>Moyens d'améliorer la préservation de la fertilité</i>	43
4. Discussion	46
4.1 <i>Principaux résultats de l'étude</i>	46
4.1.1 Limites de l'étude	46
4.1.2 Discussion des hypothèses et des principaux résultats	47
4.2 <i>Mesures possibles d'amélioration</i>	54
4.2.1 Exemples de réseaux de soins de préservation de la fertilité	55
4.3 <i>Place des sages-femmes : rôle actuel et potentiel des sages-femmes dans le cadre de l'AMP et de la préservation de la fertilité en contexte oncologique</i>	57
Conclusion	60
Bibliographie	62
Annexes	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Gonadotoxicité des agents chimiothérapeutiques.....	20
Tableau 2 : Comparatif entre les étapes de la congélation lente et la vitrification....	27
Tableau 3 : Résultats de la congélation lente et vitrification ovocytaire :	29
Tableau 4 : Récapitulatif des techniques de préservation de la fertilité	32
Tableau 5 : Caractéristiques des praticiens.....	38
Tableau 6 : Activité oncologique des praticiens.....	38
Tableau 7 : Etudes similaires : avis d'oncologues sur questionnaire.....	48

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de praticiens abordant les problèmes d'infertilité.....	39
Figure 2 Pratique préférentielle des praticiens.....	40
Figure 3 : Méthode(s) de préservation de la fertilité abordées par le praticien :	40
Figure 4 : Raisons médicales pour lesquelles la préservation de la fertilité n'est pas abordée.....	41
Figure 5 : Raisons non médicales pour lesquelles la préservation de la fertilité n'est pas abordée.	41
Figure 6 : Existence de contre-indications à certains traitements d'AMP.....	42
Figure 7 : Evaluation du degré de formation des praticiens.....	42
Figure 8 : Evaluation du caractère impératif de l'information des patientes.....	43
Figure 9 : Élément(s) considéré(s) comme pouvant améliorer la prise en charge.....	44
Figure 10 : Intérêt exprimé pour une consultation spécialisée.....	44

Liste des annexes

Annexe I : Classification tumorale.....	67
Annexe II : Folliculogenèse.	68
Annexe III : Lettre d'accompagnement, questionnaire..	69
Annexe IV : Textes de loi régissant l'AMP	75
Annexe V : Cadre juridique de l'information médicale.....	77
Annexe VI : Les recommandations Anglophones.....	78
Annexe VII : Plan Cancer 2009 – 2014.....	80
Annexe VIII : Exemple du déroulement d'une consultation d'oncofertilité.....	81
Annexe IX : Brochures.....	83

Lexique

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
AMH	Hormone anti-mulérienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BEACOPP	Bleomycin/Etoposide/Adriamycin/Cyclophosphamide/Oncovin/Procarbazine/ Prednisone
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
FIV	Fécondation In Vitro
FIVn	Fécondation In Vitro en cycle naturel
FIVs	Fécondation In Vitro en cycle stimulé
FMC	Formation Médicale Continue
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
Gy	Gray
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HPV	Human Papilloma Virus
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
INCA	Institut National du Cancer
MIV	Maturation ovocytaire In Vitro
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TNM	(Classification) : Tumor – Node - Metastasis

Introduction

La survenue de cancer chez la femme est en augmentation en France et concerne à la fois les jeunes filles, les adolescentes et celles en âge de procréer. Les progrès de la prise en charge des cancers ont permis d'améliorer considérablement la survie globale de ces patientes qui atteint actuellement 75% de survie à 5 ans du diagnostic. Le désir de grossesse dans cette population particulière devient donc une préoccupation légitime et revendiquée comme un indicateur essentiel de qualité de vie chez ces femmes. Ce projet de grossesse reste néanmoins souvent difficile à mener du fait des conséquences du cancer et/ou des traitements reçus.

L'accès aux techniques de préservation de la fertilité (PF) est un droit des patients lors de leur prise en charge oncologique (lois de bioéthiques) ; il semble néanmoins encore sous utilisé notamment pour la population féminine. Cette démarche s'inscrit dans le contexte difficile de l'annonce du diagnostic et reste dépendante du contexte oncologique, mais aussi de la qualité de l'information reçue et de la motivation de l'équipe soignante. Bien que le domaine de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) soit en constant progrès, les taux de succès restent à améliorer. Ainsi, dans ce contexte particulier, la préservation de la fertilité n'est pas toujours considérée comme une priorité par les soignants. La spécificité du parcours médical de ces femmes et l'implication de tous les professionnels de santé pour préserver leur fertilité reste mal évaluées en France.

L'objet de ce mémoire est de faire la synthèse des stratégies actuelles de préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer, d'évaluer la perception des oncologues sur la préservation de la fertilité et de présenter certaines pistes de réflexion pouvant conduire à une meilleure prise en charge de ces patientes pour un futur projet de grossesse.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée aux données épidémiologiques et aux principales informations sur la prise en charge oncologique des cancers touchant le plus souvent la femme en âge de procréer (18-43 ans), mais également la fille prépubère et l'adolescente. Après avoir présenté les effets de la maladie et des traitements oncologiques, les techniques d'AMP permettant une préservation de la fertilité chez ces patientes seront exposées.

La deuxième partie portera sur notre étude en décrivant ses objectifs, sa méthodologie et ses résultats. Dans la troisième partie, les résultats seront présentés

et la discussion portera sur les différentes propositions permettant d'améliorer la prise en charge en onco-fertilité des femmes atteintes de cancer.

La sage-femme sera naturellement une actrice de cette chaîne de soins, face à une population de plus en plus concernée, et devra s'impliquer pour en intégrer les enjeux mais aussi participer au succès de cette démarche multidisciplinaire.

1. Première Partie : Etat de la question

1.1 Principaux cancers chez la femme en âge de procréer

1.1.1 Données épidémiologiques

Le nombre de cas annuels de cancer a été multiplié par deux en France ces trente dernières années. En 2005, sur le territoire français 4661 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de 35 ans (4,4% de l'ensemble des cas). Ces cas concernent également les enfants (<16 ans), qui représentent moins de 1% des cas diagnostiqués. On estime cependant actuellement qu'environ 1 adulte/1000 de moins de 30 ans a survécu à un cancer.

Les principaux cancers touchant les femmes en France avant la ménopause sont : le cancer du sein, les hémopathies malignes (lymphome de Hodgkin), le cancer thyroïdien, le cancer utérin, le cancer de la peau (mélanome), de l'ovaire et le cancer colorectal. On constate également une augmentation de l'incidence du cancer du poumon¹. Les principaux cancers associés à des risques d'infertilité sont les cancers de l'ovaire et du col, les hémopathies malignes, et le cancer du sein.

1.1.2 Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 53.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2011². Bien que l'âge médian du diagnostic soit de 61 ans, il est également le cancer le plus courant chez les femmes jeunes. Selon différentes sources^{3,4}, il était détecté dans 7-13% des cas chez des femmes de moins de 40 ans en âge de procréer (environ 6300 nouveaux cas/an chez les femmes de moins de 40 ans). Sa mortalité diminue de 1,3% chaque année depuis 1993⁴ grâce aux nouveaux traitements et à un meilleur dépistage. Selon l'Institut National du Cancer⁵, la survie à cinq ans du cancer du sein est supérieure à 80% ; il est considéré comme un cancer « de bon pronostic ».

Cependant, le cancer du sein touchant les femmes jeunes est de moins bon pronostic que chez les femmes ménopausées⁶. Ceci tient à un dépistage souvent plus tardif et à des formes plus agressives chez les femmes jeunes⁷.

L'ablation chirurgicale est le traitement de référence pour les cancers du sein in-situ. Pour les cancers invasifs, la chirurgie peut être associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. En cas de cancer invasif, l'ablation de la tumeur et des ganglions axillaires est indiquée. Une mastectomie peut être pratiquée si la taille

tumorale est importante ($\geq 3\text{cm}$, ou selon sa proportion par rapport au volume du sein). L'hormonothérapie est administrée en cas de tumeurs hormonosensibles (RH+), soit dans environ 2/3 des cancers du sein⁷.

Les protocoles de prise en charge sont décidés au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), entre gynécologues et oncologues. La chimiothérapie et l'hormonothérapie diminuent le risque de récurrences, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire (N+), et préviennent les métastases. Chez la majorité des patientes, la chimiothérapie est adjuvante et est réalisée au décours de la chirurgie. Cependant, la chimiothérapie avant chirurgie (néo-adjuvante) peut être indiquée afin de réduire la taille tumorale ($>2,5\text{--}3\text{ cm}$) avant ablation, notamment en cas de chirurgie conservatrice.

Les classes de molécules de chimiothérapie utilisées sont: les anthracyclines, les alkylants, les taxanes et les anti-métabolites de type antipyrimidiques. Ces molécules sont généralement administrées en bi- ou trithérapie par cures de plusieurs semaines³. En cas de traitement conservateur (privilégié chez les femmes jeunes pour des raisons esthétiques), le traitement par radiothérapie est systématique. Il est également indiqué en cas de tumeurs classées T3 et T4, en cas de présence de plus de trois ganglions axillaires métastatiques. Une dose de 45 à 50 Gy est généralement administrée sur une période de cinq semaines. En cas de cancer hormonosensible (RH+), le Tamoxifène, un anti-œstrogène, est proposé chez les femmes pré-ménopausées. Il contre-indique pendant cinq ans une grossesse et diffère d'autant tout projet parental.

1.1.3 Cancer du col utérin

Dans le monde, le cancer du col est le cancer le plus fréquent chez les femmes après le cancer du sein (480.000 nouveaux cas par an avec 23.000 décès), soit 10% des cancers féminins. En France, 3700 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec 1600 décès. La fréquence de ce cancer est plus élevée chez les femmes entre 40 et 44 ans, et la mortalité augmente avec l'âge. Le cancer du col survient après des modifications tissulaires appelées dysplasies, qui proviennent dans la majorité des cas d'une infection à l'Human Papilloma Virus (HPV). Le développement récent de vaccins contre le cancer du col devrait contribuer à diminuer son incidence⁸.

Le traitement standard pour le cancer du col reste chirurgical par colpo-hystérectomie, empêchant la possibilité d'une future grossesse. Une simple conisation peut être pratiquée dans certains stades précoces. L'ablation du col de l'utérus associée à un cerclage permanent de la cavité utérine, appelée trachélectomie, est une alternative possible aux stades précoces et est considérée en soi comme une méthode de préservation de la fertilité. La chirurgie peut être associée à la radiothérapie et à la chimiothérapie. La molécule de référence dans la plupart des tumeurs cervicales est le cisplatine, agent alkylant d'effet gonadotoxique modéré. La radiothérapie est également indiquée et peut être soit externe soit interne (curiethérapie)⁸.

1.1.4 Autres cancers gynécologiques

Le **cancer de l'ovaire** et de l'**endomètre** concernent principalement les femmes ménopausées. Le cancer ovarien a une incidence de 4000 nouveaux cas par an en France. C'est le cancer gynécologique qui a le plus mauvais pronostic, avec une survie à cinq ans inférieure à 40%⁵. Les cancers ovariens borderline et les cancers ovariens précoces ont pourtant un bon pronostic : 75% des cas de stade 1 (voir classification FIGO en annexe) ont un taux de survie à long terme de presque 100% et les stades 1A*, grades 1-2 des cancers épithéliaux ont un taux de survie à 5 ans de 90-95%. Le traitement dans ces cas consiste en une ovariectomie unilatérale, permettant une grossesse après cancer chez les femmes non ménopausées⁹.

Le **cancer de l'endomètre** est diagnostiqué chez environ 5000 femmes par an en France. Il touche rarement les femmes jeunes : 1 à 5 % des cancers de l'endomètre surviennent avant 40 ans, soit moins de 100 cas par an en France¹⁰. Le traitement standard est une hystérectomie totale. Dans certains cas, des progestatifs à haute dose peuvent être administrés. Une hystérectomie systématique est toutefois proposée une fois que la patiente aura le nombre d'enfants désiré⁹.

1.1.5 Cancer colorectal

En 2011, 19.000 nouveaux cas de cancer colorectal étaient diagnostiqués chez des femmes, à un âge moyen de 70 ans. La survie globale à 5 ans est de 57% pour les femmes. Il reste néanmoins un cancer fréquent chez les patientes en âge de procréer. La prise en charge du cancer colorectal peut comprendre la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. En cas de radiothérapie (généralement 50-65 Gy pour ce type de cancer, ce qui est suffisant pour induire une insuffisance ovarienne),

les ovaires peuvent être transposés en dehors du champ d'irradiation. Il est estimé que la transposition est efficace dans 89% des cas pour permettre de maintenir la fonction ovarienne. Dans ce cas, la continuité des trompes peut être conservée, ce qui permet la possibilité d'une grossesse naturelle sans nouvelle intervention chirurgicale. Concernant les chimiothérapies susceptibles d'être utilisées, l'oxaliplatine (alkylant) est considérée à risque « modéré » pour la fonction ovarienne et le 5-Fluoro-uracil (5FU, antipyrimidique) comme à faible risque. Cependant, il est recommandé de proposer une cryopréservation d'ovocytes ou une éventuelle cryopréservation de tissu ovarien lors d'usage des alkylants surtout si une radiothérapie est associée¹¹.

1.1.6 Cancers hématologiques

Tous cancers hématologiques confondus, le taux de survie à cinq ans des femmes jeunes (<45 ans) est supérieur à 53%⁵. La leucémie myéloïde aigue est la plus fréquente des leucémies chez l'adulte selon l'HAS¹², touchant 3 pour 100.000 français par an. Dans les cancers hématologiques, la fertilité peut être compromise non seulement par l'administration de chimiothérapie, mais aussi et surtout par la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette greffe nécessite une irradiation corporelle totale ou l'administration de cyclophosphamide, agent alkylant connu pour être responsable d'insuffisance ovarienne définitive. Le traitement de la leucémie aigüe est une urgence qui ne permet pas la possibilité d'une stimulation ovarienne. De même, la cryopréservation de tissu ovarien risque de réintroduire à terme des cellules cancéreuses (22% de métastases ovariennes ont été décrites dans une série après autopsie)⁵.

Concernant la maladie de Hodgkin, environ 90% des cas sont diagnostiquées chez des femmes en âge de procréer¹⁰. Le traitement de ce type de lymphome pose généralement un risque limité d'infertilité. Cependant, certains protocoles comme le BEACOPP *, utilisé dans les formes avancées de maladie de Hodgkin présentent un risque d'infertilité à long terme de 50%.

1.1.7 Cancers de l'enfant et de l'adolescent

Les cancers pédiatriques sont relativement rares¹³. Chez les enfants de moins de 15 ans, 1 700 nouveaux cas de cancer par an sont diagnostiqués. Les cancers

* Bleomycin/Etoposide/Adriamycin/Cyclophosphamide/Oncovin/Procarbazine/Prednisone

hématologiques sont les plus représentés, avec les leucémies, les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (500 nouveau cas par an), les tumeurs du système nerveux central ainsi que diverses tumeurs intracrâniennes et spinales (409 cas/an), et les lymphomes et néoplasies réticulo-endothéliales (196 nouveau cas par an). Comme pour les cancers d'adulte, les taux de survie se sont améliorés sur les dernières décennies et atteignent aujourd'hui 75% à 5 ans⁵.

Toutefois, comparé aux cancers touchant l'adulte, les cancers pédiatriques sont généralement d'évolution rapide et nécessitent une prise en charge agressive¹². Chez l'adolescent, 765 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2005 chez les 15-19 ans ; les cancers plus courants dans cette tranche d'âge sont la maladie de Hodgkin (157 cas), les leucémies aiguës (91 cas), et le cancer thyroïdien (68 cas). Le nombre de décès annuels suite à ces cancers est estimé à environ 100 en 2005⁵. Les protocoles de traitement reprennent les stratégies présentées précédemment (cf. Chapitre cancers hématologiques).

1.1.8 Autres cancers

Les **cancers thyroïdiens** sont principalement traités par la chirurgie et en cas d'extension par de l'iode radioactif 131. Le pronostic est globalement bon (95% survie) et le recours à la chimiothérapie et à la radiothérapie rare. La contraception est recommandée pendant un an chez les femmes ayant reçu de l'iode 131. En dehors de l'équilibre hormonal thyroïdien, l'impact sur la fertilité semble limité sauf en cas de traitement par iode 131 à forte dose (>800 mCi induit une infertilité permanente dans 60% des cas).

Les **mélanomes** atteignent plutôt une population jeune. Les formes métastatiques restent associées à un mauvais pronostic bien que de nouvelles molécules semblent émerger. Les chimiothérapies utilisées ont une gonadotoxicité connue¹⁴.

1.2 Infertilité féminine et cancer

1.2.1 Risques liés au cancer

Selon certains auteurs, le cancer en lui-même diminue la fertilité en dehors des traitements oncologiques¹⁵. Les facteurs de risque spécifiques d'infertilité chez les femmes en âge de procréer atteintes de cancer restent cependant mal précisés. Ceci tient à la diversité des cancers et de leur localisation, à l'âge de survenue de la maladie, aux protocoles de traitements reçus et aux facteurs intrinsèques de fertilité de la population concernée. Il manque des données épidémiologiques de suivi sur de larges cohortes pour apprécier le rôle spécifique sur la fertilité de facteurs tels que l'altération de l'état général, les troubles psychiques, la perte de poids, l'hyperthermie, les effets biologiques de la maladie cancéreuse (inflammation, syndrome paranéoplasique).

Les cancers ovariens et utérins, de par leur localisation, sont les plus à risque de séquelles physiques lourdes impactant la fertilité indépendamment du maintien d'une fonction endocrine correcte.

1.2.2 Effets de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie

Il existe une diminution physiologique de la fertilité avec l'âge en dehors de tout traitement anticancéreux. La diminution de la réserve ovarienne est significative à partir de 35 ans, puis s'accroît à partir de 37 ans. A partir de 40 ans il devient difficile d'obtenir une grossesse naturelle et, de surcroît, une réponse après stimulation ovarienne. Les effets gonadotoxiques des traitements anticancéreux augmentent avec l'âge de la patiente et deviennent très significatifs dès 35 ans. Ces patientes cumulent donc les risques liés à la fois à l'âge et à la gonadotoxicité des traitements oncologiques. Par ailleurs, en France, la sécurité sociale prend en charge intégralement les traitements d'infertilité jusqu'à l'âge de 43 ans pour les femmes.

L'effet de la chimiothérapie sur la gamétogénèse est important et tient à la grande sensibilité des cellules germinales à ces agents. La sensibilité est dépendante des doses reçues et de la susceptibilité génétique des patientes. Si les agents alkylants sont les plus toxiques, d'autres molécules possèdent également une toxicité relative (cf. tableau 1). Les données de pharmacovigilance et d'impact sur la fertilité des nouvelles molécules testées dans les essais thérapeutiques restent incomplètement connues.

L'hormonothérapie est utilisée comme traitement adjuvant dans les cancers hormonodépendants, tels que les cancers du sein chez les femmes non-ménopausées. Le Tamoxifène, qui est un anti-œstrogène (agoniste compétitif des récepteurs à oestrogènes) est le plus utilisé. Ce médicament a un effet plutôt stimulant sur la fonction ovarienne et cumule un risque tératogène⁵. Son administration conduit les prescripteurs à imposer une contraception pendant les 5 années de traitement recommandées. On comprend, dès lors que dans une population de femmes non ménopausées, ce délai soit un facteur de risque de diminution de la fertilité.

Tableau 1 - Gonadotoxicité des agents chimiothérapeutiques, d'après Wunder et al.⁹

Potentiel gonadotoxique élevé	Potentiel gonadotoxique modéré	Potentiel gonadotoxique léger ou absent
Cyclophosphamide	Cisplatine avec des dosages cumulés peu importants	Bléomycine
Chlorambucil	Carboplatine avec des dosages cumulés peu importants	Actinomycine D
Melphalan	Adriamycine (Doxorubicin)	Vincristine
Busulphan	Etoposide	Methotrexate
Moutard azotée		5-Fluoro-uracil
Procarbazine		Mercaptopurine
Dacarbazine		Protocoles de traitement pour le lymphome de Hodgkin's sans agents alkylants
Ifosfamide		Prednisone
Thiotepa		Interféron-alpha
Carmustine		
Lomustine		

1.2.3 Effets de la radiothérapie

La radiothérapie est plus toxique quand elle est administrée en dose unique que fractionnée¹¹, produisant ainsi une insuffisance ovarienne. Le risque d'aménorrhée augmente également avec la dose d'irradiation reçue et le champ traité (pelvien, corps entier). La dose nécessaire pour induire l'insuffisance ovarienne diminue avec l'âge. Chez la femme jeune, une dose ≥ 8 Gy est nécessaire pour induire une aménorrhée définitive, alors qu'à 40 ans une dose de 1 Gy peut être suffisante. Chez les enfants une dose ≤ 4 Gy perturbera peu la fonction ovarienne. Comme pour la chimiothérapie, il existe une sensibilité interindividuelle. Outre les effets gonadotoxiques, l'irradiation peut induire des lésions de l'utérus (fibrose) et de ses vaisseaux, augmentant le risque futur de fausses couches, d'accouchements prématurés, de rupture utérine et d'hypotrophie fœtale en cas de grossesse¹⁰. Aux

Etats Unis, les femmes sont prévenues du besoin potentiel de recours à la gestation pour autrui¹⁶ qui est interdit en Europe.

L'association de radiothérapie et chimiothérapie cumule les effets néfastes. Dans ce cas, une ménopause est observée chez la majorité des femmes, y compris celles qui ont bénéficié d'une transposition ovarienne¹⁰.

Enfin, l'effet mutagène des traitements reçus est un autre facteur à apprécier. Les enfants nés de parents ayant subis une chimiothérapie ou radiothérapie ne montrent cependant pas d'incidence accrue de malformations. Une étude portant sur 1078 enfants n'a pas montré une augmentation significative d'anomalies¹⁴. Il est néanmoins conseillé d'attendre six mois après la fin d'un traitement anti-cancéreux avant de débiter une grossesse éventuelle.

1.3 Méthodes de préservation de la fertilité

1.3.1 Parcours de soin actuel des patientes atteintes de cancer

Lors de la prise en charge initiale du cancer, les oncologues vont privilégier le traitement du cancer en choisissant le meilleur compromis entre efficacité et toxicité. La loi impose d'informer les patientes sur la stratégie de traitement, leurs effets secondaires et donc la possibilité de préserver leur fertilité^{14,17}. Cette information doit conduire à un consentement écrit. Si nécessaire, les patientes sont adressées au centre d'AMP en consultation en vue d'établir, en accord avec leur oncologue, la stratégie optimale permettant de préserver leur fertilité selon les contingences liées à leur cancer. Si une procédure est validée, des sérologies virales sont réalisées et le protocole de préservation est mené en urgence. Cette stratégie repose essentiellement sur la conservation de cellules reproductrices par congélation soit de gamètes matures, soit de gamètes immatures soit des gonades. Les tissus et cellules prélevés sont conservés avec l'accord annuel des patientes jusqu'au projet de grossesse. Les éventuelles procédures d'AMP telles que la décongélation et le transfert intra-utérin d'un embryon ne peuvent cependant se réaliser que pour une femme en couple et en « âge de procréer ».¹⁴

1.3.2 Rappels sur l'ovogenèse et la stimulation ovarienne

Un stock définitif de plusieurs millions d'ovocytes se constitue pendant la vie fœtale. Ils débutent leur croissance et sont rapidement bloqués en fin de prophase de première division méiotique. Les ovocytes, entourés d'une seule assise de cellules folliculaires, sont appelés à ce stade des follicules primordiaux. Les follicules primordiaux constituent la réserve ovarienne. Chaque mois, à partir de la puberté, la croissance des follicules se poursuit jusqu'à l'ovulation, même si la plupart de ceux qui entrent en croissance s'atrophient avant de terminer leur développement. Une augmentation de l'atrophie folliculaire se produit à partir de 38 ans. A la ménopause, la réserve folliculaire est quasiment épuisée. Un follicule primordial devient mature en six mois. Chaque mois, il reprend sa croissance et ses divisions méiotiques avant l'ovulation¹⁸. A chaque cycle, l'ovocyte contenu dans un follicule antral est bloqué en métaphase de deuxième division méiotique et ne l'achèvera qu'au moment de sa fécondation par un spermatozoïde. (*Annexe : schéma ovogenèse*)

Les techniques d'AMP nécessitent pour la majorité d'entre-elles (cryopréservation ovocytaire et embryonnaire) une **stimulation ovarienne**. La durée nécessaire pour réaliser la stimulation ovarienne est généralement de deux à six semaines et est peu compatible avec les impératifs de traitement du cancer selon certains auteurs¹⁴. Cette procédure peut se programmer dans les suites immédiates de la prise en charge chirurgicale initiale de certains cancers et avant l'administration de chimiothérapie ou de radiothérapie. Selon plusieurs études sur la préservation de la fertilité dans le cancer du sein^{19,20}, le délai nécessaire pour la stimulation et la ponction ovarienne ne gêne pas l'organisation du traitement anticancéreux, et plusieurs cycles peuvent parfois être possibles²¹. A noter que dans le cas de certains cancers hématologiques, le traitement oncologique peut constituer une urgence, ne permettant pas une stimulation ovarienne. Dans ces cas, une cryopréservation de tissu ovarien ou une Maturation ovocytaire In Vitro (MIV) suivie d'une cryopréservation ovocytaire seront privilégiés.

Une autre contre-indication est le caractère hormonodépendant du cancer (60% des cancers du sein) qui conduit aux mêmes alternatives^{3,14}. Une alternative est l'utilisation du Tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase (Letrozole, utilisé aux Etats Unis) pour la stimulation ovarienne²¹. Lorsque la procédure est réalisable, la patiente est reçue rapidement en centre d'AMP pour bénéficier d'une stimulation en urgence sur une durée de 10 à 14 jours³. La croissance folliculaire est stimulée par

l'administration de la FSH et une surveillance échographique et hormonale sont réalisées. Quand un nombre suffisant de follicules atteint une taille suffisante, l'ovulation est déclenchée. La ponction transvaginale échoguidée des follicules aura lieu 36 heures après le déclenchement.

1.3.3 Cryopréservation embryonnaire

La congélation d'embryons est une technique pratiquée depuis le début des années 1980 ; elle est la plus utilisée actuellement dans le cadre de la préservation de la fertilité. Elle est envisageable chez les patientes en couple stable, c'est donc une préservation de la « fertilité du couple ». En dehors du cadre de la préservation de la fertilité, la congélation d'embryons est largement utilisée pour les embryons surnuméraires issus d'une fécondation in vitro (FIV) classique sans ou avec microinjection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

La cryopréservation peut être effectuée par congélation lente ou par vitrification. Les embryons sont habituellement congelés au deuxième ou troisième jour du développement (stade 4 ou 8 cellules) ou au stade de blastocyste au cinquième ou sixième jour, permettant ainsi d'affiner la sélection embryonnaire.

La cryopréservation embryonnaire n'est pas adaptée aux femmes qui ne sont pas en couple stable ou qui ne souhaitent pas recourir au don de sperme. Des oppositions religieuses ou éthiques à la congélation et à l'éventuelle destruction des embryons non utilisés constituent d'autres limites à cette technique. Le transfert embryonnaire est généralement conseillé au plus tôt après une période d'attente de deux ans après la fin du traitement oncologique avant de débuter une grossesse, pendant lesquels le risque de récurrence est considéré plus important. Pour certains oncologues, une durée minimum d'un an est admise quand la patiente souhaite une grossesse rapidement après la fin de la thérapie¹⁴. En cas d'hormonothérapie, l'attente est de cinq ans.

En 2013, une équipe française a mené une étude de cohorte sur la cryoconservation embryonnaire chez des couples en vue de préservation de la fertilité féminine avant administration de traitements gonadotoxiques entre 1999 et 2011. Pendant la période d'étude 52 patientes ont été incluses, 3 sont décédées de leur cancer et 11 ont demandé un transfert embryonnaire intra-utérin. Parmi les

demandeuses, 10 ont bénéficié d'un transfert embryonnaire soit un total de 25 embryons transférés (correspondant à un taux de survie à la décongélation de 76%). Les taux de grossesse et de naissances vivantes étaient respectivement de 36% et de 27% ²².

1.3.4 Cryopréservation ovarienne

Cette technique reste expérimentale et ce point doit être précisé clairement aux patientes. La première naissance suite à cette méthode a eu lieu en 2004 chez une patiente traitée auparavant pour un lymphome hodgkinien. Selon C. Poirot²³, 11 naissances ont eu lieu depuis dans le monde, suite à quelques dizaines de greffes. La cryopréservation de tissu ovarien consiste à prélever le cortex de l'ovaire contenant des ovocytes immatures (follicules primordiaux) et d'en congeler des fragments de 2x2mm à 5x5mm et d'une épaisseur d'1mm. La cryopréservation entraîne la perte de près de la moitié des follicules primordiaux. Ceci est dû à l'ischémie causée par le délai de revascularisation spontanée de la greffe après réimplantation (2 à 5 jours). Cependant le fait de préserver des ovocytes immatures est intéressant car ils sont plus résistants à la congélation (absence de zone pellucide, de granules corticaux, et bloqués en fin de prophase de méiose I). Aujourd'hui, seul le cortex est prélevé car la pénétration des cryoprotecteurs dans la médullaire ovarienne est limitée n'autorisant pas la congélation de l'ovaire entier²³.

La technique de référence de cryopréservation ovarienne actuelle est la congélation lente: la vitrification ovarienne peut être une autre évolution potentielle de cette technique mais les premiers résultats sont à améliorer. La possibilité de cryopréserver et de réimplanter un ovaire entier est actuellement en cours de recherche en utilisant une perfusion de cryoprotecteur par les vaisseaux ovariens. Ceci pallierait au problème d'ischémie et donc de perte folliculaire importante. Une autre possibilité est de préserver directement les follicules primordiaux isolés afin de réduire le risque de réintroduire des cellules cancéreuses lors de la réimplantation. Quand la reprise d'une fonction ovarienne est souhaitée, les fragments sont greffés sur la médullaire de l'ovaire ou à proximité de la trompe (greffe orthotopique) - dans ces cas, une grossesse spontanée est possible - ou sur un autre site tel que sur le ligament large (greffe hétérotopique): dans ce dernier cas, un recours à la FIV sera nécessaire. L'autogreffe de tissu ovarien permet non seulement une préservation de

la fertilité mais aussi une reprise de la fonction endocrine de l'ovaire, donc des cycles menstruels (qu'il s'agisse de greffe orthotopique ou hétérotopique), après un délai généralement de 4 à 5 mois²⁴.

Le prélèvement de tissu ovarien pour la cryopréservation a l'avantage de pouvoir être pratiqué en urgence, sans aucune préparation (sans stimulation ovarienne) et sur des filles pré pubères²⁴. Son inconvénient est la nécessité d'une intervention chirurgicale et son manque d'intérêt chez certaines patientes au-delà de 35 ans du fait d'une quantité insuffisante de follicules. Les indications de cette technique se trouvent non seulement dans les cancers pédiatriques mais aussi dans les cancers d'adulte d'évolution rapide, tels que certains cancers hématologiques où la chimiothérapie doit être entreprise d'urgence à cause du caractère rapidement évolutif de ces cancers²². Dans une étude sur questionnaire de 2008 interrogeant 24 oncologues d'hématologie, la totalité estime qu'il n'est pas possible d'attendre le délai nécessaire pour effectuer la stimulation ovarienne²⁴, validant la cryopréservation ovarienne comme principale alternative dans ce cas. Cependant, à cause de la perte folliculaire induite par la technique, celle-ci devrait être réservée aux patientes de moins de 35 ans qui possèdent une réserve ovarienne importante et recevant un traitement anticancéreux à forts risques d'infertilité. Ainsi selon D. de Ziegler²⁵, dans d'autres situations oncologiques il s'agit d'une technique peu adaptée à la préservation de la fertilité comme chez les femmes atteintes du cancer du sein car la balance bénéfique/risque est discutable dans cette situation.

1.3.5 Cryopréservation ovocytaire (ovocytes matures)

La cryopréservation, ou congélation ovocytaire, peut être réalisée chez les patientes pubères. Les ovocytes matures sont généralement prélevés après une étape de stimulation ovarienne afin de recueillir un nombre d'ovocytes suffisants. Dans le cadre de la préservation de la fertilité, la cryopréservation d'ovocytes permet une préservation de la fertilité indépendamment de la présence d'un partenaire. Deux techniques de congélation existent, la congélation lente et, plus récemment, la vitrification, ou congélation ultra-rapide. Bien que la première naissance suite à la congélation lente d'ovocytes fût rapportée par l'équipe de Chen en 1986²⁶, l'efficacité relativement faible de cette technique n'a permis que quelques naissances dans le monde jusque dans les années 2000. Selon une étude de la littérature de 2009²⁷, près de 1000 naissances dans le monde ont eu lieu grâce à la congélation lente et à la vitrification ovocytaire. Il existe peu de données sur les grossesses et les

naissances issues de la congélation ovocytaire surtout dans le cadre de la préservation de la fertilité.

1.3.5.1 Congélation: aspects biologiques

Après ponction folliculaire, les cellules du cumulus sont séparées de l'ovocyte après décoronisation afin d'évaluer sa maturité. Après exposition aux cryoprotecteurs par immersion dans des bains successifs de concentration croissante, l'ovocyte est refroidi jusqu'à -196°C et conservé dans de l'azote liquide²⁸.

1.3.5.2 Congélation lente

Elle consiste à exposer les ovocytes à différents cryoprotecteurs tels que l'éthylène glycol et le saccharose. La présence des cryoprotecteurs hydrosolubles diminue la vitesse de formation des cristaux de glace en réagissant avec les molécules d'eau présentes dans la cellule. Après avoir été placés dans des paillettes, les ovocytes sont refroidis dans un appareil programmable qui assure plusieurs étapes de refroidissement. Ce refroidissement doit être assez lent, soit de $0,5$ à 2°C par minute afin de permettre une déshydratation suffisante de la cellule²⁸. Le réchauffement rapide lors de la décongélation est obtenu par immersion de la paillette dans un bain-marie à 37°C . La formation de cristaux de glace est l'élément le plus délétère pour l'ovocyte, pouvant provoquer des lésions cellulaires. Un refroidissement trop rapide ou une déshydratation « non optimale » due à une insuffisance en cryoprotecteurs présentent également des dangers pour la cellule.

L'ovocyte présente des caractéristiques qui le rendent plus fragile que les embryons à une congélation lente : L'ovocyte est une grande cellule ($10\ \mu\text{m}$) contenant une grande quantité d'eau et une surface membranaire qui est limitée par rapport à son volume. Sa membrane est peu perméable, ce qui réduit les échanges, rendant difficile l'entrée et la bonne distribution des cryoprotecteurs^{29,30}. La congélation peut détruire le cytosquelette, entraînant des aneuploïdies dans les gamètes dus à une mauvaise ségrégation chromosomique. De plus, les températures non physiologiques entraînent la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules du fuseau méiotique. La déshydratation peut également causer des aneuploïdies, une désorganisation du cytosquelette, et un durcissement de la zone pellucide, rendant la fécondation difficile.

Le durcissement de la zone pellucide peut être contourné par une fécondation in vitro par ICSI, où le spermatozoïde est micro-injecté directement dans l'ovocyte.

1.3.5.3 Vitrification

La vitrification, ou « congélation ultra-rapide », se définit comme la solidification d'une solution liquide sans réorganisation cristalline, induisant ainsi la formation d'un état vitreux amorphe, la solution étant l'eau et des solutés dissous²⁸. Elle correspond à une vitesse de refroidissement de l'ordre de 20 000 degrés/min. Elle permet de palier aux problèmes inhérents à la congélation lente d'ovocyte avec la formation de cristaux de glace. Contrairement à la congélation lente, la vitrification est une technique entièrement manuelle, sans appareil programmable. Dans ce processus, les ovocytes sont exposés aux mêmes cryoprotecteurs qu'en congélation lente mais à de plus fortes concentrations, provoquant ainsi une déshydratation intra et extracellulaire plus importantes. L'ovocyte est exposé dans un premier temps à des cryoprotecteurs pénétrants (éthylène glycol et DMSO) durant une dizaine de minutes puis à l'ajout dans un deuxième temps d'un cryoprotecteur non pénétrant, à savoir le sucrose, pendant quelques secondes avant la plongée dans l'azote liquide. L'état vitrifiant est induit au moment de la plongée dans l'azote liquide où il sera conservé. Le bon déroulement de la technique dépend de la durée de refroidissement, ainsi que du temps d'exposition aux cryoprotecteurs. Un temps réduit d'exposition diminue également l'effet toxique théorique des cryoprotecteurs. Le réchauffement, ou dévitrification, est également ultra-rapide (environ 20 000 degrés/min) afin d'éviter la formation de cristaux de glace.

Tableau 2 : Comparatif entre les étapes de la congélation lente et la vitrification

	Congélation lente	Vitrification
Vitrification intracellulaire	Oui	Oui
Concentration intracellulaire en cryoprotecteurs	Elevée	Moyenne
Exposition aux cryoprotecteurs	Exposition longue : 15 min à t° ambiante 90 min t° = ↘ de 0,3°C/min jusqu'à -35°C	Exposition courte : 2-10 min à t° ambiante
Vitesse de refroidissement	Faible : 0,3°C/min jusqu'à -35°C Elevée de -35 à -195°C	Très élevée : 1500-20.000°C/min de 20°C jusqu'à -196°C
Risque de choc osmotique	Exposition et réchauffement	Décongélation

Tableau adapté de Vanderzwalmen et al, « Différence physico-chimique entre la vitrification et la congélation lente »

En novembre 2010, les premiers jumeaux issus d'une grossesse obtenue par congélation ovocytaire en France sont nés à l'Hôpital Antoine Béclère à Clamart. C'est l'équipe du Pr René Frydman qui a utilisé la technique de congélation lente, la vitrification ovocytaire étant encore interdite à l'époque. En juillet 2011, la révision de la Loi de Bioéthique autorise la vitrification³¹. Le premier enfant issu d'une grossesse obtenue après vitrification ovocytaire est né en mars 2012 à l'Hôpital Robert Debré à Paris. Cette vitrification a été réalisée par l'équipe du Pr Jean-Philippe Wolf de Port Royal.

1.3.5.4 Congélation lente versus vitrification : résultats

Magli³² a trouvé des taux de fécondation et de clivage plus bas chez les ovocytes ayant subi la congélation lente par rapport à des ovocytes sœurs frais. Cette étude a montré des taux de survie de 72,8% après décongélation et des taux de fécondation de 73%.

Selon une méta-analyse réalisée sur des études menées entre 1986 à 2005 comparant les taux de succès de la congélation lente à ceux d'ovocytes frais, ceux de la congélation lente sont significativement plus bas³³ et les résultats obtenus dans les rares cas publiés de vitrification étaient meilleurs. Selon plusieurs travaux dont ceux de Rienzi, les taux de succès de grossesse en utilisant la technique de vitrification sont comparables à ceux obtenus à partir d'ovocytes frais (Rienzi et al.³⁰).

Une seule étude randomisée a comparé les taux de grossesse après les 2 techniques, qui sont supérieures avec la vitrification (81% vs. 61%)³⁰. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) cite des taux de survie ovocytaire après dévitrification à 90-97%, des taux de fécondation de 71-79%, d'implantation de 17-41%. Selon l'ASRM, le taux d'anomalies chromosomes, congénitales et développementales, poids de naissance, après vitrification sont égaux à celui de la population générale. Globalement, en dehors du contexte oncologique, le taux de succès de la technique est de 10% pour la congélation lente vs. 28% pour la vitrification²⁹.

Les principales études comparant les taux de succès de ces deux techniques sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats de la congélation lente et vitrification ovocytaire : d'après McLaren, *Fertility preservation in women with cancer*, Am J Obst Gynecol, 2012

Réf.	Méthode	Survie d'ovocytes décongelés	Taux de fécondation	Taux de implantation	Grossesses par transfert	Naissances vivantes par transfert	Naissances vivantes par ovocyte décongelé
Oktay et al, 2006 ³³	Congélation lente	Données non disponibles	309/476 (65%)	34/222 (15%)	28/74 (38%)	24/74 (32%)	76/4000 (2%)
	Vitrification		481/638 (75%)	69/336 (21%)	51/100 (51%)	39/100 (39%)	39/851 (5%)
	Contrôle		2788/3637 (77%)	436/1095 (40%)	272/397 (69%)	240/397 (60%)	-
Grifo et Noyes, 2010*	Congélation lente	140/159 (88%)	118/140 (84%)	22/53 (42%)	14/23 (61%)	13/23 (57%)	13/322 (4%)
	Vitrification	155/163 (95%)	115/155 (75%)				
Rienzi et al., 2010 ³⁰	Vitrification	2304/2721 (85%)	1642/2182 (75%)	Données non disponibles	166/423 (39%)	128/436 (29%)	128/2721 (5%)

1.3.6 Maturation in vitro

Dans la **maturation ovocytaire in vitro** (MIV), les ovocytes contenus dans les follicules antraux sont prélevés en absence de stimulation ovarienne. Ces ovocytes sont maturés pendant 24 à 48 heures dans un milieu de culture. Comme la cryopréservation ovarienne, la MIV peut être effectuée dans un bref délai, bien qu'il nécessite une administration préalable de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) 36 heures avant la ponction ovarienne. Les ovocytes sont prélevés habituellement en phase folliculaire, même s'ils peuvent être prélevés en phase lutéale en cas d'urgence³. Dans le cadre de la préservation de la fertilité, la MIV peut être une alternative en cas de chimiothérapie néo-adjuvante avec une tumeur hormonosensible en place au moment de la ponction, ce qui contre-indique une stimulation ovarienne hormonale. Il est estimé que plus de 2000 enfants sont nés grâce à cette technique depuis la première naissance en 1991 suite à un don d'ovocytes³⁰, avec un taux de grossesse de 35-40% par cycle essentiellement chez

*Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertility and Sterility* 2010. 93:39 (391-6)

des femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques. Les taux d'implantation et de grossesse sont toutefois bien inférieurs à ceux des cycles stimulés, les embryons issus de la MIV étant généralement de mauvaise qualité³⁶. Des grossesses et des naissances ont également été obtenues suite à des MIV au cours de cycles naturels chez des patientes avec des ovaires sains³. Elizur suggère que la MIV peut être une technique adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer colorectal, pour lesquelles son équipe a obtenu un taux de naissance de 20%¹².

1.3.7 FIV en cycle naturel

La FIV en cycle naturel (FIVn) consiste à prélever un seul ovocyte, celui qui se développe au cours d'un cycle menstruel normal, en absence de stimulation hormonale exogène. Les premières FIV à la fin des années 1970 étaient des FIVn. Elles ont été abandonnées dès les années 1980 pour la FIV en cycle stimulé (FIVs) qui permettait non seulement un meilleur rendement en termes de nombre d'ovocytes, mais aussi une meilleure programmation du déclenchement. Dans les FIVn, les taux de grossesses sont largement inférieurs à ceux d'un FIVs, et le nombre de ponctions blanches est de 15 à 30%, du fait de l'impossibilité de programmation de l'ovulation. Cette technique est déconseillée chez les femmes de plus de 35 ans : avant cet âge seuil, le taux de grossesse peut atteindre 27% par cycle, alors qu'après 35 ans, le taux est estimé à 8%³⁵. Dans le cadre de la préservation de la fertilité, la FIVn reste très peu utilisée, même si elle permet d'éviter une stimulation ovarienne.

1.3.8 Autres méthodes

Les **agonistes de la GnRH** sont utilisés pour empêcher la fonction de l'axe pituitaire-gonadotrope par saturation des récepteurs afin de bloquer temporairement la croissance folliculaire. Les études divergent quant à l'efficacité de ce traitement en dehors des modèles animaux^{9,14}.

En cas d'irradiation pelvienne, la **transposition ovarienne** ou ovariopexie, associée à une protection des ovaires (*ovarian shielding*), peut être nécessaire afin de protéger les ovaires de la radiothérapie. La transposition de l'ovaire consiste à déplacer par coelioscopie l'ovaire avec l'étirement d'au moins un de ses pédicules vasculaires. L'ovaire est déplacé aussi loin que permis par le pédicule. La transposition ovarienne peut trouver son indication dans le cancer du col, la maladie d'Hodgkin, le sarcome d'Ewing, les cancers du vagin, et le cancer anal. En cas de

préservation des trompes, une future grossesse spontanée est envisageable. En pratique, la transposition ovarienne est effectuée surtout afin de prévenir la ménopause prématurée et peu de grossesses ont été rapportées. Dans la **transplantation ovarienne**, le pédicule vasculaire est sectionné et rattaché à celui d'un site receveur. Ces méthodes sont inadaptées lorsque la chimiothérapie risque fortement de détruire les ovaires. Une étude de 2009 suggère de coupler la transposition ovarienne avec des méthodes de cryopréservation (ovarienne, embryonnaire ou ovocytaire)¹¹.

La trachélectomie peut se pratiquer dans les stades précoces du cancer du col si la tumeur est de taille inférieure à 2cm et en absence d'atteinte ganglionnaire. Il s'agit de l'ablation du col de l'utérus, associée à un cerclage permanent de la cavité utérine. Aujourd'hui, la trachélectomie n'est pratiquée que dans certains centres³⁷. En cas de future grossesse, un tiers d'entre elles se terminent en fausse couche et un tiers en accouchement prématuré. Le cerclage permanent rend l'accouchement par césarienne nécessaire.

1.3.9 Récapitulatif des principales techniques

Le tableau 4 représente les caractéristiques des principales options de préservation de la fertilité.

Tableau 4 : récapitulatif des techniques de préservation de la fertilité*

Technique de préservation de la fertilité	Avantages	Désavantages
Cropréservation d'embryons	Technique de référence Taux de succès prédictible	Nécessite la présence d'un partenaire stable Intervalle de ~3 semaines avant début prévu de la chimiothérapie : ne convient pas aux cancers nécessitant un traitement urgent
Cropréservation d'ovocytes	Ne nécessite pas la présence d'un partenaire Efficacité améliorée (vitrification)	Nécessite un intervalle de trois semaines avant le début prévu de la chimiothérapie (problème si cancer nécessitant un traitement en urgence)
Maturation in Vitro (MIV)	Ne nécessite pas la présence d'un partenaire Evite la stimulation ovarienne	Résultats inférieurs à la cryopréservation d'embryons/ovocytes
Cryopréservation de tissu ovarien	Rétablit la fonction endocrine hormonale Possibilité de future grossesse spontanée Peut être effectué en urgence Possible chez patientes prépubères	Age < 35 ans Traitement oncologique avec de forts risques d'infertilité Taux de succès Risque de réintroduire des métastases
Suppression de la fonction ovarienne par analogues de la GnRH	Evite un geste chirurgical/invasif	Efficacité contestée En cas de cancer du sein, risque théorique de diminuer la sensibilité tumorale à la chimiothérapie
Transposition ovarienne	Diminue le risque d'insuffisance ovarienne induite par l'irradiation Possibilité de future grossesse spontanée	Limitée aux patientes traitées par radiothérapie Nécessite un geste chirurgical

*Modifié et traduit à partir des tableaux : « Options for fertility preservation for women », McLaren, *Fertility preservation in women with cancer, Am J Obst Gynecol* 2012 ; « Fecundity preserving options for young cancer patients » de Ziegler, *Cancer and fertility, Fertil Steril* 2009

1.3.10 Point de vue des patientes

Plusieurs études concernant le vécu des patientes suggèrent que celles-ci ne reçoivent pas suffisamment d'informations sur la fertilité.

Dans une thèse de médecine⁴ portant sur 284 patientes françaises atteintes du cancer du sein, il est rapporté que 65% d'entre elles disaient ne pas avoir bénéficié de suffisamment d'informations sur la préservation de la fertilité lors de leur prise en charge oncologique. De même, un programme de préservation de la fertilité d'un centre de cancérologie américain³⁸ a également évalué cette question dans sa cohorte de patientes. Parmi 616 femmes âgées de 18 à 45 ans, 54% ont déclaré recevoir peu ou pas d'informations sur les effets potentiels sur la fertilité liés au traitement oncologique. Et près de 77% ont affirmé recevoir peu ou pas d'informations sur les options de préservation de la fertilité. Une étude australienne évaluant à posteriori le ressenti de 10 patientes âgées de 26 à 45 ans au moment du diagnostic de cancer³⁹ a confirmé ce point en montrant que ces patientes avaient bénéficié d'une prise en charge très variable. Il ressortait de ce travail évaluant la dimension psychologique du parcours de soin pendant l'annonce et le traitement du cancer que toutes attendaient de recevoir une information sur la fertilité de la part des oncologues indépendamment de leur désir éventuel de grossesse à l'époque.

Peu d'études existent sur l'impact émotionnel de l'infertilité lors du cancer. Malgré les informations reçues sur le don d'ovocytes et l'adoption, les patientes sondées indiquent qu'elles souhaitent avoir un enfant biologique malgré leurs inquiétudes sur leur propre pronostic vital¹³. Elles considèrent qu'une fois guéries, elles sont en assez bonne santé pour élever des enfants. D'autres études confirment l'importance que peut représenter la fertilité dans l'esprit des patientes :

- Une enquête américaine auprès d'oncologues indique que les femmes en âge de procréer choisissent un protocole de chimiothérapie de gonadotoxicité réduite, même si cela augmente les risques de récurrence⁴⁰.
- Les survivants de cancer infertiles indiquent que l'infertilité provoque une "détresse émotionnelle".
- Selon des sondages portant sur des personnes infertiles (toutes étiologies confondues), la qualité de vie à long terme apparaît sérieusement affectée par l'infertilité. Elle mène à un "deuil et une dépression, une satisfaction de vie réduite" et une "anxiété plus élevée".
- Selon une étude portant sur 111 patients de sexe masculin⁴¹, « le fait de disposer de sperme conservé avait représenté un facteur très positif sur le plan émotionnel au cours de la prise en charge du cancer »

2. Deuxième partie : Matériel et méthodes

2.1 Question posée et objectifs de l'étude

La naissance récente en France des premiers enfants issus de la congélation ovocytaire conduit à s'interroger sur la place de cette technique d'AMP. La préservation de la fertilité chez les femmes en âge de procréer atteintes de cancer et devant recevoir une chimiothérapie pourrait être une des indications majeures de cette méthode. Une telle procédure suppose une interaction entre oncologues et spécialistes de la fertilité dès la phase initiale de la prise en charge oncologique : cette interaction reste peu évaluée en France.

La préservation de la fertilité suppose à la fois une connaissance des contraintes oncologiques, des techniques d'AMP et une organisation pratique permettant de réaliser cette prise en charge dans un certain degré d'urgence. La capacité à informer les patientes et à encadrer psychologiquement cette prise en charge sont des éléments supplémentaires à considérer. Selon les données existantes dans la plupart des pays industrialisés, cette prise en charge reste imparfaite et de nombreuses patientes semblent ne pas avoir eu l'opportunité d'être informées et impliquées dans une réelle démarche de préservation de leur fertilité. Malgré les avancées techniques, les procédures d'AMP ne garantissent pourtant pas un succès certain. Néanmoins, l'obstacle principal semble lié au défaut d'information et à l'absence même de projet de préservation de fertilité élaboré par un spécialiste d'AMP. Ceci conduit à s'interroger sur la motivation et la perception des oncologues de leur rôle dans la démarche de préservation de la fertilité. Le but de ce travail est au travers d'une enquête menée auprès d'oncologues français, d'évaluer:

- Leurs pratiques vis-à-vis de la préservation de la fertilité
- Leur connaissance et leur perception des techniques d'AMP
- Les besoins qu'ils expriment pour améliorer l'information et la prise en charge multidisciplinaire des patientes.

Les hypothèses sont les suivantes :

1. Lors d'un diagnostic de cancer, les praticiens prenant en charge ces cas oncologiques n'évoquent pas la préservation de la fertilité avec leurs patientes an âge de procréer.

2. Les professionnels en oncologie ne disposent pas d'une formation adéquate leur permettant de discuter de la préservation de la fertilité avec leurs patientes.
3. Une collaboration entre centres d'AMP et centres de cancérologie est nécessaire afin de permettre une prise en charge précoce de la préservation de la fertilité.
4. Les nouvelles techniques d'AMP pourraient permettre une préservation de la fertilité en interférant à minima avec la prise en charge et les traitements oncologiques.

2.2. Questionnaire

Afin de répondre aux questions posées, nous avons réalisé une enquête de pratique auprès des médecins impliqués dans la prise en charge oncologique des femmes. Cette étude descriptive, observationnelle et multicentrique cible les principaux centres de cancérologie repartis sur le territoire français.

Notre étude était basée sur un questionnaire destiné aux oncologues et à tout spécialiste prenant en charge des cas oncologiques dans les principaux centres de cancérologie en France métropolitaine.

Le questionnaire est reproduit en Annexe. Le questionnaire comportait 24 questions majoritairement sous forme de réponse unique à cocher/remplir (n=20) ou de questions à réponses multiples (n=4). Des commentaires libres à la fin de chaque question étaient possibles. La taille du questionnaire était volontairement restreinte afin d'améliorer le taux de réponse et de compléter l'enquête en un temps limité (<15 minutes). Les champs principaux des questions portaient sur :

- Les caractéristiques des répondants (âge, sexe, mode d'exercice)
- L'activité oncologique (fréquence, nature)
- L'information donnée sur la préservation de la fertilité (fréquence, nature, méthodes, situations cliniques)
- La perception de l'importance de la préservation de la fertilité
- La connaissance des techniques d'AMP
- Les besoins exprimés pour améliorer l'interaction multidisciplinaire oncologique/AMP

2.2.1 Recueil des coordonnées

En l'absence de registre accessible, les noms des médecins ont été récupérés sur les annuaires des sites Internet de tous les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de France métropolitaine, ainsi que ceux des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) d'Île de France. Les adresses mails étaient reconstituées avec le format d'adresse et le nom de domaine connu de l'hôpital si l'adresse mail n'était pas directement disponible sur le site. Trois CHU ne disposaient pas d'annuaire; les noms des praticiens ont alors été cherchés sur d'autres sources (google, pubmed). Les spécialistes des cancers masculins et des soins palliatifs ont été exclus. Pour l'Île de France, une liste supplémentaire de 95 spécialistes traitant les cancers du sein a été fournie par un spécialiste parisien. Afin d'élargir le panel testé, chaque praticien était invité à faire suivre l'e-mail à ses collaborateurs.

2.2.2 Adressage et récupération des questionnaires

Un e-mail contenant un message de présentation de l'étude a été adressé à tous les praticiens listés. Cet e-mail comprenait un lien vers le questionnaire en ligne généré sur la plateforme « *google docs* » et était accompagné d'une version en format Word (cf. Annexe) pour permettre la réponse en cas de difficulté technique. Le questionnaire en ligne était anonyme mais donnait la possibilité au praticien d'indiquer son adresse mail s'il le souhaitait et de recevoir les résultats de l'étude. Afin de conserver l'anonymat, certains oncologues ont répondu à l'étude et ensuite envoyé une demande des résultats à l'adresse mail indiquée. Un entretien a été effectué par téléphone à la suggestion de l'oncologue. Les non répondants ont été relancés à deux reprises selon la même méthode.

2.2.3 Présentation des données et analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées en effectif (n) et pourcentage (%). Les données quantitatives en médiane et interquartile. La comparaison des données qualitatives entre groupes est effectuée par test exact de khi-2 (ou test exact de Fisher si adapté), les variables quantitatives par test non paramétrique (test de Mann Whitney). L'interaction entre plusieurs variables était évaluée par régression logistique.

3. Résultats

3.1 Nombre de réponses à l'enquête

Un total de **1161** envois dans **89** centres différents a été effectué entre mai 2012 et janvier 2013 avec deux relances adressées à chaque médecin :

- 240 envois dans 30 centres en île de France (AP-HP/CRLC/PSPH)
- 340 envois dans 31 centres en Province (CHU)
- 581 envois dans 28 centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC)

Nous avons reçu **102 réponses**, soit un taux de réponse de 9%. L'absence de réponse ne préjugait pas du motif de non réponse: mail non utilisé, praticien se sentant peu concerné par le sujet (avec une majorité de patientes ménopausées), absence d'intérêt pour le questionnaire.

3.2 Caractéristiques des répondants et type d'activité

Parmi les 102 répondants, 46 praticiens travaillaient dans des CHU et 56 dans des CRLCC. L'oncologie médicale était la spécialité la plus représentée (n=58), avant la gynécologie-obstétrique (17), la radiothérapie (7), et la pédiatrie (7). L'âge médian des oncologues était majoritairement compris entre 30 et 40 ans. La plupart de ceux qui ont répondu était des praticiens hospitaliers (PH) avec un minimum de 10 ans d'expérience, et le sex-ratio était quasiment équilibré (55% Hommes et 45 Femmes). (tableau 5)

Tableau 5 - Caractéristiques des praticiens

	n	%		n	%
Nombre de réponses	102		Spécialité		
Mailing list	1161		Oncologie	58	57
Taux de réponse		9	Gynécologie/obstétrique	17	17
Praticiens :			Radiothérapie	7	7
Centres			Pédiatrie	7	7
Ile de France	24	24	Hématologie	6	6
Province	78	76	Hépatogastroentérologie	3	3
CHU	46	45	Pneumologie	2	2
CRLCC/PSPH	56	55	Endocrinologie	2	2
Sexe			Fonctions		
Femme	46	45	CCA	10	10
Homme	56	55	PH	66	65
Age (ans)			MCUPH/PUPH	26	25
< 30	0	0	Expérience (ans)		
30-40	50	49	<5	16	16
41-50	30	29	5-10	31	30
51-60	19	19	11-20	32	31
61-70	3	3	21-30	16	16
			>30	7	7

La majorité des médecins (99%) avaient à gérer dans leur activité des femmes en âge de procréer à raison de 50 cas/an (24-150 cas/an). Environ 25% des répondants avaient à gérer des cas pédiatriques (filles pré-pubères), à raison de 10 cas/an (5-40 cas/an). Le cancer du sein était celui qui représentait l'activité principale de la majorité des médecins, suivi par les cancers hématologiques et les cancers colorectaux (tableau 6).

Tableau 6 – Activité oncologique des praticiens

% Activité du praticien pour chaque type de cancer	0-10 (%)	10-25 (%)	25-50 (%)	50-75 (%)	75-100 (%)	médecin gérant ce type de cancer (n)	cancer représentant >25% activité (%)
sein	39	16	13	17	17	97	46
autres cancers*	49	21	12	7	11	90	30
hématologie	78	5	10	2	5	94	17
colorectal	73	11	8	2	6	90	16
col de l'utérus	70	19	10	1	0	93	11
autres cancers gynéco.	69	20	6	2	2	93	11

* endocrinien, ORL, poumon, urologie, sarcome, mélanome

3.3 Information des patientes sur les risques d'infertilité et démarche suivie pour préserver la fertilité

Parmi les 102 praticiens, près de la moitié (n=47) ont affirmé discuter des risques d'infertilité liés aux traitements anticancéreux avec la plupart de leurs patientes en âge de procréer. A l'opposé, 15 ont indiqué en discuter peu ou pas du tout. Seulement 36 médecins ont affirmé parler des possibilités de préservation de la fertilité avant de démarrer les traitements oncologiques, et 27 en discutaient peu ou pas du tout. Seulement 22 praticiens allaient au bout de la démarche, en référant leurs patientes à un centre d'AMP avant de démarrer les traitements, et 43% ne le faisait pas ou peu. Seul dix praticiens ont indiqué référer leurs patientes vers un centre AMP après que les traitements aient déjà été administrés (figure 1).

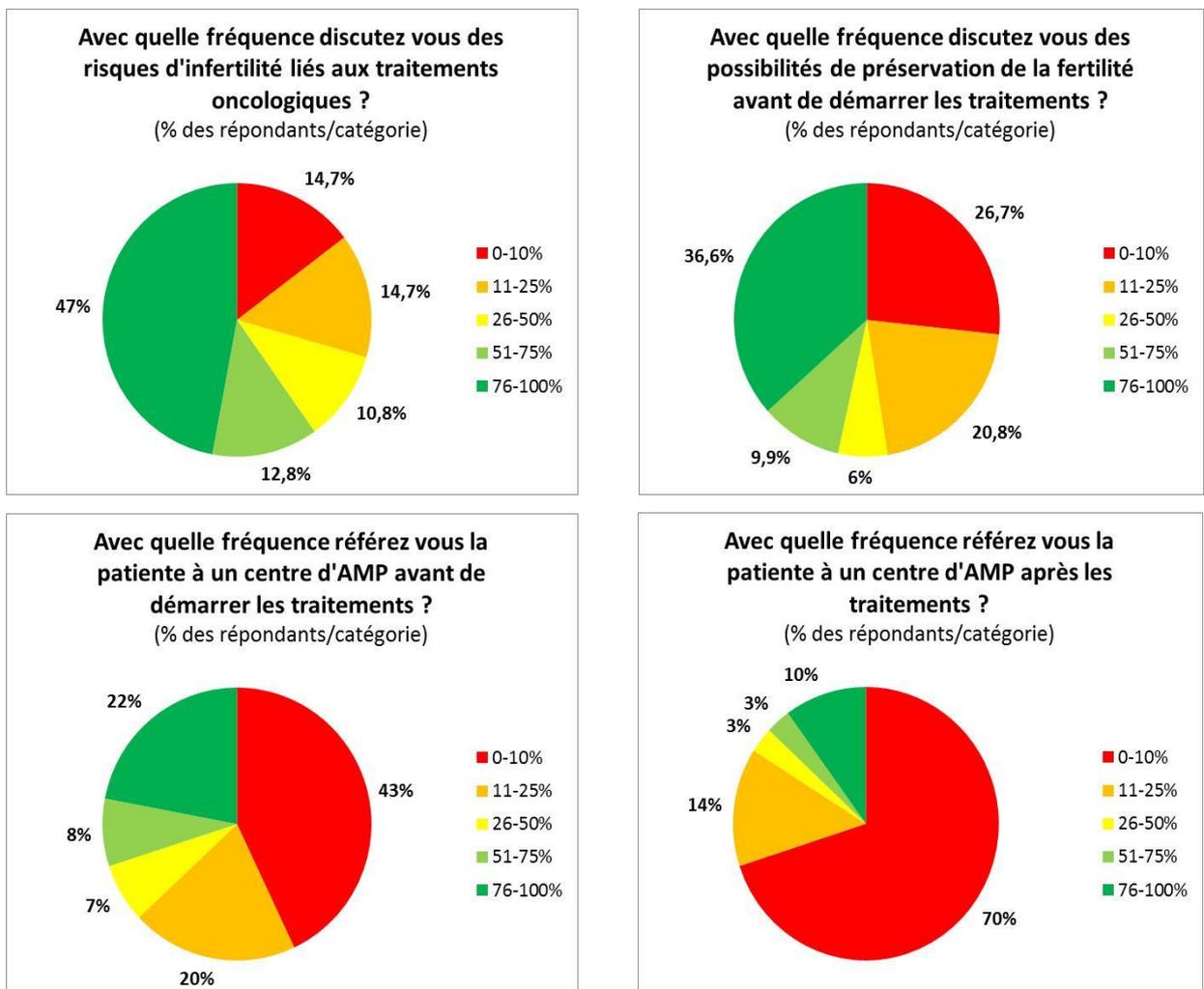


Figure 1 - Pourcentage de praticiens abordant les problèmes d'infertilité et référant leurs patientes aux centres d'AMP (Depuis le groupe le faisant rarement ou jamais (rouge foncé : 1-10% des cas gérés) jusqu'au groupe le pratiquant systématiquement (vert foncé : 75-100% des cas gérés)

Dans le cadre de la préservation de la fertilité, 73% des oncologues ont indiqué référer leurs patientes vers un centre AMP comme pratique préférentielle dans cette situation lorsqu'une demande était établie avec la patiente (figure 2).

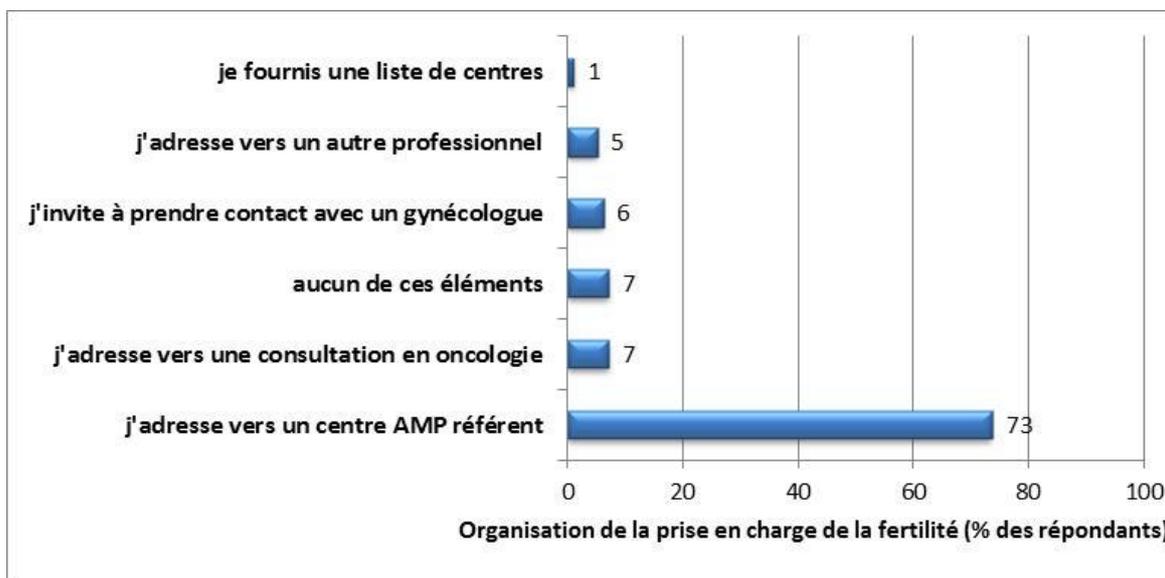


Figure 2- Pratique préférentielle choisie par les praticiens souhaitant préserver la fertilité de leurs patientes

Concernant les méthodes de préservation de la fertilité évoquées par les praticiens lors des entretiens avec les patientes, près de la moitié ont indiqué parler de la transposition ovarienne (47%), de la cryopréservation d'ovocytes (45%), ou de la cryopréservation de tissu ovarien (42%). Ces médecins évoquaient en moyenne entre deux et trois méthodes avec leurs patientes. A l'inverse, 13% des praticiens ont affirmé ne pas discuter du statut de la fertilité avec leurs patientes (figure 3).

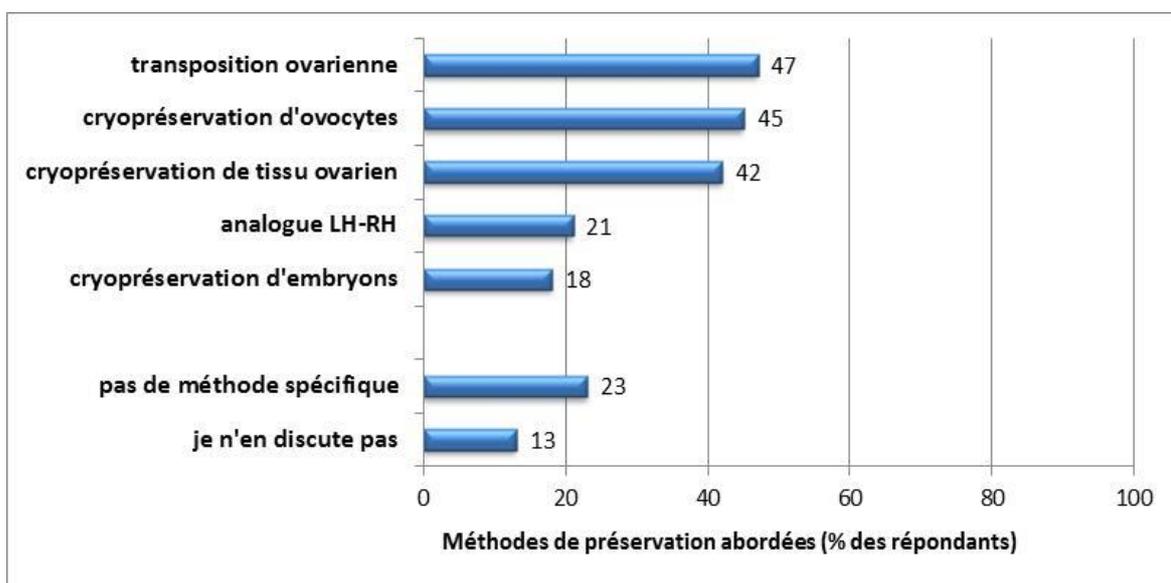


Figure 3- Méthode(s) de préservation de la fertilité abordées par le praticien oncologue

Concernant les caractéristiques médicales pouvant dissuader les praticiens de discuter de la préservation de la fertilité, environ la moitié ont cité un mauvais pronostic (54%) ou la nécessité de traiter le cancer en urgence (51%) (figure 4).

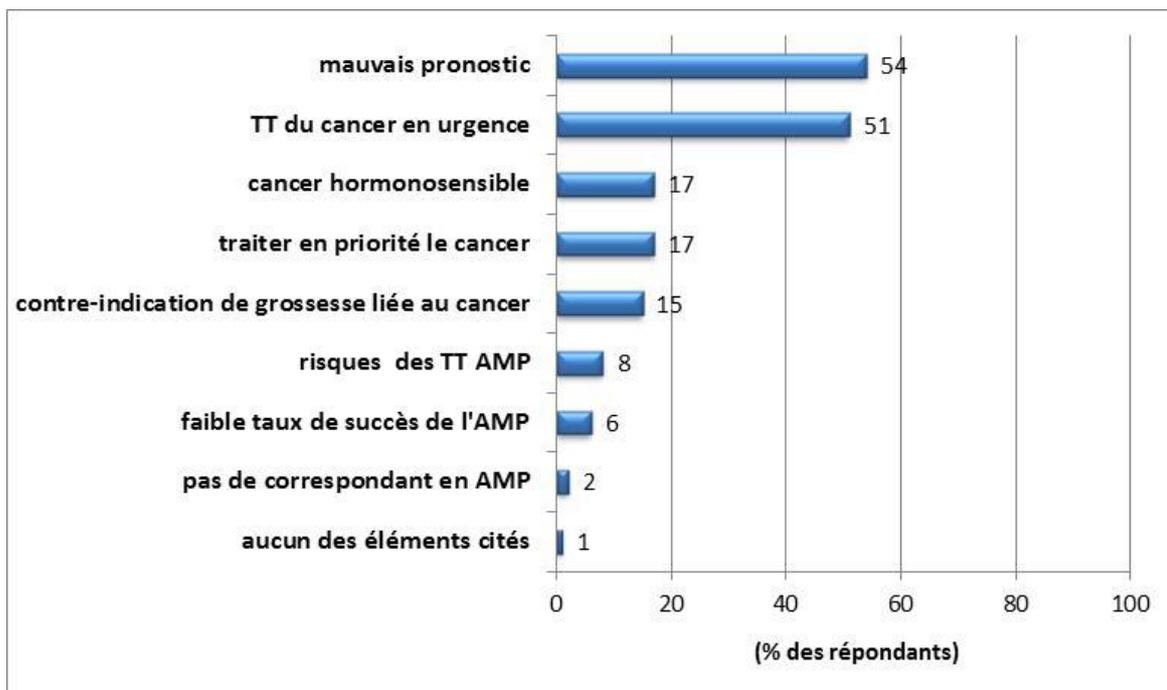


Figure 4- Raisons médicales pour lesquelles la préservation de la fertilité n'est pas abordée par le praticien oncologue

Quant aux caractéristiques non médicales, un âge supérieur à 40 ans (51%) et l'absence de demande d'information provenant de la patiente (45%) n'incitaient pas les praticiens à informer leurs patientes (figure 5). Le questionnaire donnait la possibilité de répondre « autre » mais les praticiens choisissant cette réponse l'utilisait pour porter des précisions sur les autres réponses.

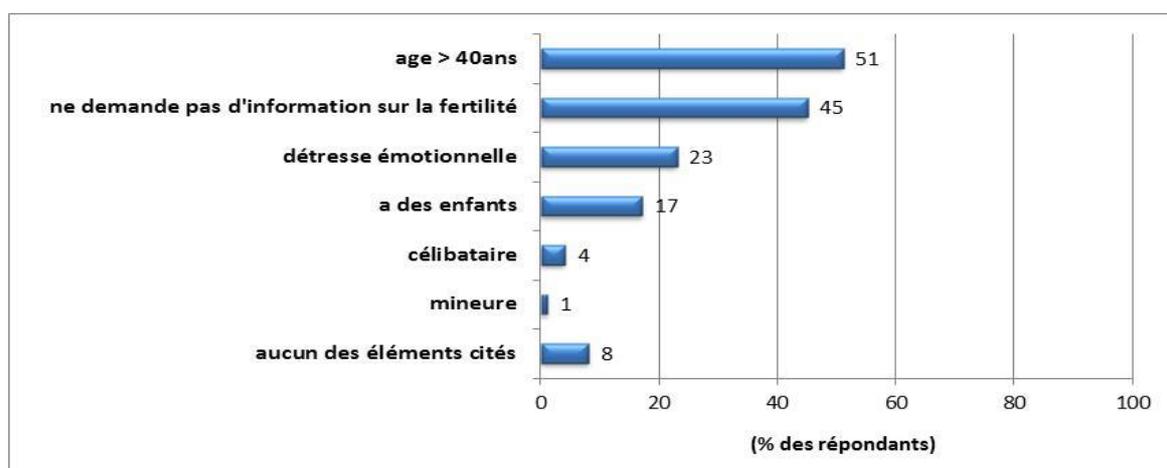


Figure 5- Raisons non médicales pour lesquelles la préservation de la fertilité n'est pas abordée par le praticien

3.4. Perception du risque et connaissance des techniques d'AMP

Il y avait une forte disparité parmi les praticiens concernant la notion de contre-indication à un traitement de préservation de la fertilité : 58% ont indiqué que celles-ci pouvaient présenter une contre-indication, versus 42% qui affirmait qu'il n'existait aucune contre-indication. La raison principale donnée comme contre-indication était la stimulation ovarienne en cas de tumeur RH+ (figure 6).

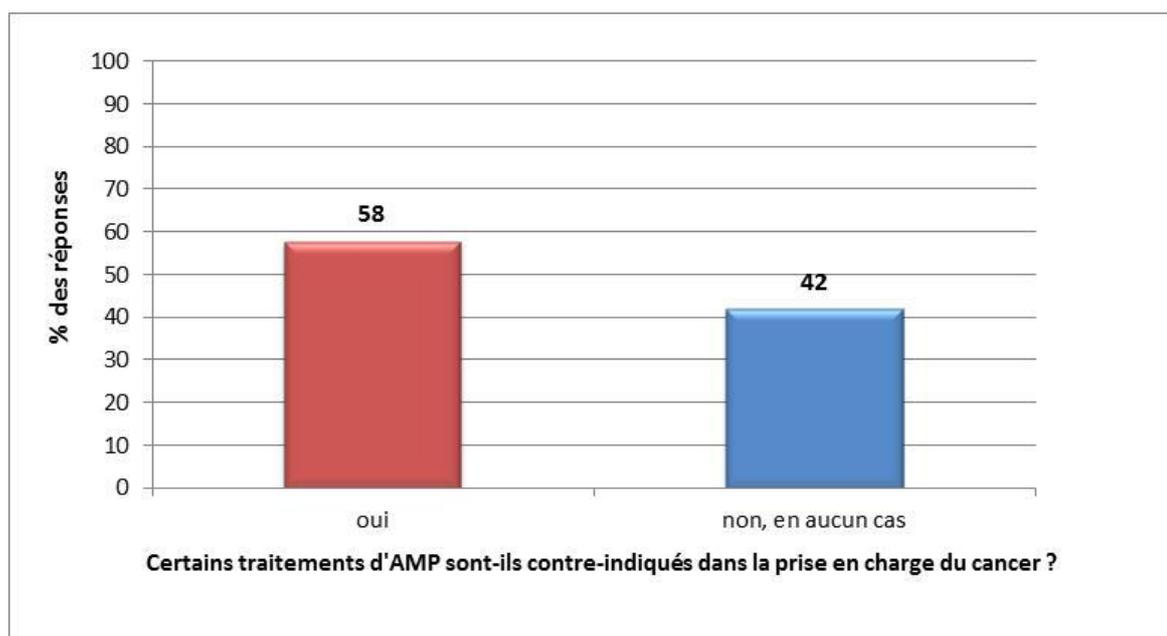


Figure 6- Existence de contre-indications à certains traitements d'AMP

Les praticiens s'estimaient globalement mal informés sur les différentes techniques d'AMP actuelles. A l'inverse, seulement 14% estimaient posséder un bon niveau de connaissances sur cette thématique (figure 7).

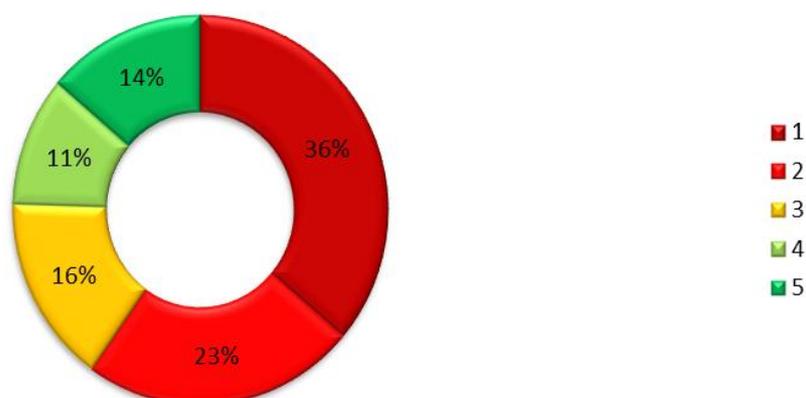


Figure 7- Evaluation du degré de formation des praticiens oncologues aux techniques d'AMP (échelle de Likert allant de 1 (insuffisante, rouge foncé) à 5 (suffisante, vert foncé) exprimé en % par classe)

3.5. Moyens d'améliorer la préservation de la fertilité

La majorité des praticiens (60%) considèrent qu'il est très important d'informer leurs patientes sur la préservation de la fertilité (figure 8). Cette volonté affichée bien que discordante avec leurs pratiques réelles rapportées précédemment, peut expliquer leur intérêt pour des mesures qui permettraient d'améliorer la prise en charge. Ainsi, la grande majorité des spécialistes consultés ont indiqué que du matériel éducatif sous forme de plaquettes ou brochures pourraient les aider à discuter de la fertilité avec leurs patientes (76%). De même une collaboration étroite avec un centre d'AMP ainsi qu'une formation médicale continue (FMC) étaient souhaitées (figure 9). Les praticiens étaient également très favorables à la création d'une consultation d'onco-fertilité dans leur structure (76%) (figure 10). La majorité des répondants approuvait des mesures multiples pour améliorer la procédure. Un praticien a suggéré une information aux médecins traitants et spécialistes de ville, et un radiothérapeute a souhaité une information écrite sur l'iode 131 (possibilité de réponse « autre »).

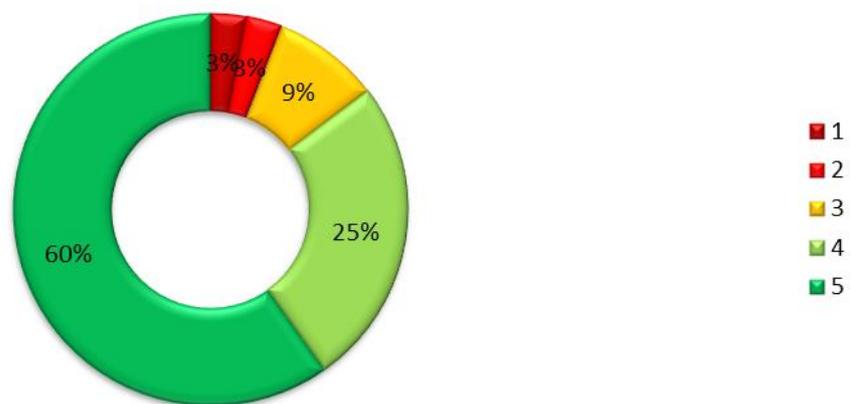


Figure 8- Evaluation du caractère impératif de l'information des patientes sur les techniques d'AMP pour préserver leur fertilité (échelle de Likert allant de 1 (pas d'accord, rouge foncé) à 5 (entièrement d'accord, vert foncé) exprimé en % par classe)

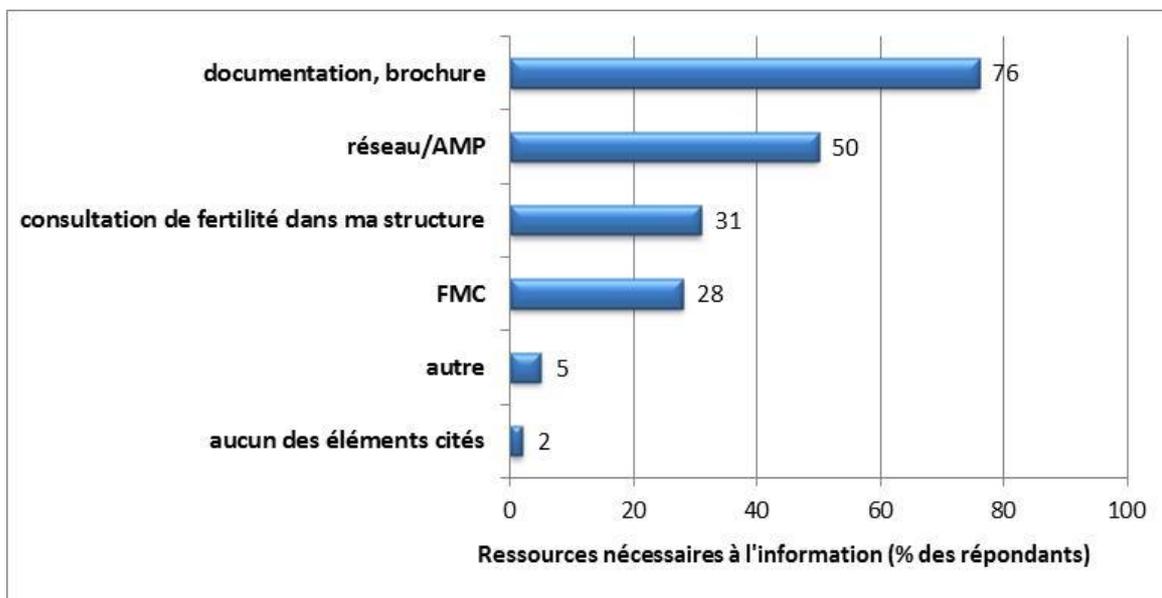


Figure 9- Élément(s) considéré(s) comme pouvant améliorer la prise en charge de la préservation de la fertilité (exprimé en % des répondants par classe de réponse)

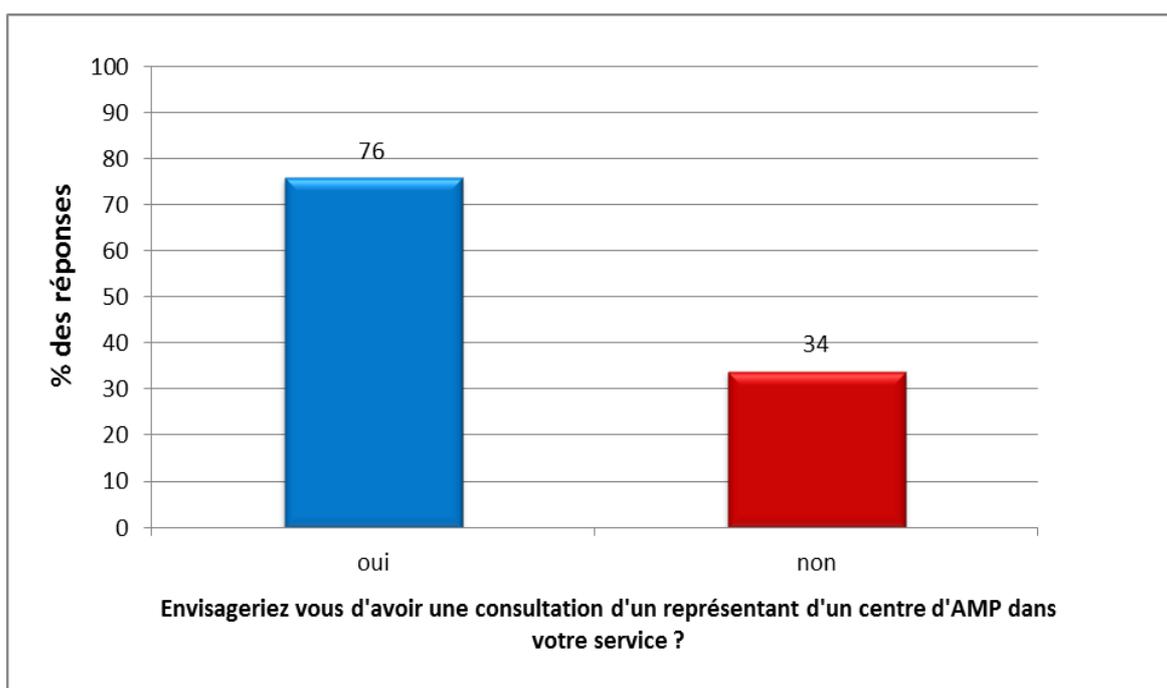


Figure 10- Intérêt exprimé pour une consultation spécialisée par un spécialiste en AMP (exprimé en %)

La raison donnée par les praticiens répondant « non » était qu'une proche collaboration existait déjà avec un centre AMP.

Enfin, pour identifier d'éventuels facteurs qui pourraient influencer favorablement la prise en charge de la préservation de fertilité, nous avons comparé

en analyse univariée tous les facteurs intrinsèques de 2 groupes de praticiens (optimal vs. non optimal). Le premier groupe « optimal » a été arbitrairement défini en incluant les praticiens qui informaient leurs patientes des risques d'infertilité liés aux traitements oncologiques **et** des méthodes de préservation **dans au moins 50% des cas** (n=47), soit une prise en charge optimisée. Le deuxième groupe « non optimal » correspondait aux praticiens restants (n=55). En analyse univariée, le niveau de formation rapporté et le niveau de considération de la nécessité d'information ressortaient comme plus élevés dans le groupe « optimal », tous les autres facteurs n'atteignaient pas la significativité. En analyse multivariée, les 2 facteurs restaient indépendamment associés à une meilleure prise en charge :

Appréciation du niveau de formation personnelle sur l'AMP

→ **OR 1,69 [1,21-2,35]**

Appréciation du caractère impératif de l'information des patientes sur les techniques d'AMP

→ **OR 2,65 [1,38-5,40]**

4. Discussion

4.1 Principaux résultats de l'étude

Les principaux résultats de cette étude montrent que les oncologues :

- rapportent un faible niveau d'information et de prise en charge de la préservation de la fertilité chez leurs patientes en âge de procréer
- considèrent la question de la préservation de la fertilité comme une question importante
- souhaitent pouvoir bénéficier d'une meilleure formation et de conditions matérielles adaptées pour améliorer cette prise en charge spécifique
- sont favorables à l'idée d'avoir recours à des professionnels dédiés pour optimiser l'information et le parcours de soins des patientes concernant la préservation de la fertilité

Après analyse des principales limites de cette étude, chacun des principaux résultats sera discuté au regard des hypothèses émises et en fonction des données existantes. Enfin, certains exemples de prise en charge français et étrangers seront mis en perspective dans l'optique d'une amélioration de la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes de cancer.

4.1.1 Limites de l'étude

Ce travail repose sur une enquête de pratique déclarative menée dans une population déterminée ; on ne peut donc exclure un biais de sélection. En effet, en l'absence de registre national recensant de manière exhaustive les professionnels de l'oncologie français (selon l'Inca et les sociétés scientifiques consultées), nous avons fait le choix de limiter l'étude aux principaux centres nationaux d'oncologie plus facilement recensables. Les coordonnées de ces centres ont été obtenues principalement par moteur de recherche à partir de mots clés sur Internet. Aussi, en ciblant les centres de référence il est possible que nos résultats ne puissent se généraliser aux pratiques de tous les oncologues travaillant en dehors de ces centres. D'autre part, sur le plan méthodologique un tirage au sort des centres consultés parmi ceux recensés aurait été souhaitable afin de limiter la surreprésentation de certaines pratiques ou structures. Cependant la consultation à priori systématique des principaux centres régionaux limite ce dernier biais. D'autre part, le faible taux de réponse attendu dans ce genre d'enquête menée dans une

population ciblée aurait probablement conduit à la constitution d'un très faible échantillon, peu représentatif de notre population.

Le deuxième biais de cette étude est celui de non-réponse, car malgré plusieurs relances et la mise à disposition de plusieurs modes de réponse (site Internet, fichier au format Word, réponse téléphonique) environ 90% des sondés n'ont pas répondu. Cette absence de réponse peut avoir des causes variables : des coordonnées de praticiens et/ou de centres fausses ou manquantes, des limites techniques (messagerie à accès limité, dysfonctionnement du site Internet du questionnaire), non réponse car non concerné (praticiens traitant principalement des patients âgés, masculins), désintérêt pour la question posée, peur de décrire ses pratiques, manque de temps pour répondre. Plusieurs praticiens ont fait suivre le questionnaire à leurs confrères sans y répondre eux-mêmes, nous précisant que ces derniers étaient "spécialistes" dans le domaine de la fertilité. Nous les avons encouragés tout de même à répondre en précisant que notre étude était ouverte à tous les oncologues, sans pour autant avoir de réponse par la suite. Ce dernier point peut également traduire une mauvaise compréhension des buts de l'étude parmi les causes de non réponse. Ainsi, il est probable que nos résultats traduisent le point de vue d'oncologues déjà inscrits dans une réflexion avancée sur la question posée de par leur pratique (population pédiatrique, cancer hématologique ou gynécologique) et/ou par intérêt pour la question. De plus, cette étude cible des centres de référence ; ceci suggère que nos résultats présentent une vision probablement «optimiste» en surestimant la situation réelle de la prise en charge de la préservation de la fertilité dans la population oncologique en France.

Malgré ces biais, nos résultats semblent toutefois concordants avec les quelques données existantes sur cette question donnant ainsi une certaine validité externe à ce travail. La mise en perspective de nos résultats est détaillée dans les chapitres suivants.

4.1.2 Discussion des hypothèses et des principaux résultats

Hypothèse n°1 : « Les oncologues discutent peu de la préservation de la fertilité avec leurs patientes an âge de procréer »

Cette hypothèse est validée par nos résultats qui montrent que seulement près de la moitié (47%) de nos répondants ont affirmé discuter des risques

d'infertilité liés aux traitements anticancéreux. Environ un tiers (35%) ont affirmé parler des possibilités de préservation de la fertilité avant de démarrer les traitements oncologiques et 26% en discutaient peu ou pas du tout. Seulement 22% des praticiens réfèrent régulièrement leurs patientes à un centre d'AMP avant de démarrer les traitements. Le faible niveau d'information et de prise en charge constaté apparaissent concordant avec ceux décrits par les patients ou dans des études similaires (Tableau 7).

Tableau 7 : Etudes similaires : avis d'oncologues sur questionnaire

Auteur	Titre	Etude sur questionnaire
Goodwin T et al, 2007 ⁴²	Attitudes and Practices of Pediatric Oncology Providers Regarding Fertility Issues	Praticiens en oncologie pédiatrique d'un seul service (Stanford University Medical Center, USA)
Quinn GP et al, 2007, ⁴³	Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views	Entretiens semi-directifs avec 16 praticiens d'un centre oncologie (Floride, USA)
Vadaparampil S et al, 2008 ¹³	Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists	24 oncologues pédiatriques dans 13 centres d'oncologie différents (Floride, USA)
Forman EJ et al, 2009 ⁴⁴	Pilot Survey of Oncologists Regarding Treatment-Related Infertility and Fertility Preservation in Female Cancer Patients	36 oncologues gynécologiques de différents services à Duke University (USA)
Quinn GP et al, 2009 ⁴⁵	Physician Referral for Fertility Preservation in Oncology Patients: A National Study of Practice Behaviors	613 oncologues à l'échelle nationale (USA)
Forman EJ et al, 2010 ⁴⁶	A Nationwide Survey of Oncologists Regarding Treatment-Related Infertility and Fertility Preservation in Female Cancer Patients	249 oncologues à l'échelle nationale (USA)
Köhler TS et al, 2011 ⁴⁷	Results from the survey for preservation of adolescent reproduction(SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer	209 oncologues pédiatriques (adolescents) (USA)
Préaubert L et al, 2012 ⁴⁸	Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en régions PACA-Corse	225 oncologues en régions PACA-Corse

L'une des forces de notre étude est qu'elle concernait directement les pratiques des oncologues à l'échelle nationale. A notre connaissance, cette démarche est assez originale car la plupart des travaux se basent sur l'évaluation de pratiques monocentriques ou régionales^{14, 48} ou s'appuient sur les déclarations ou le ressenti des patientes concernées⁴.

La loi de bioéthique du 6 août 1994¹⁷ (Annexe V) rappelle cependant le devoir d'information des patients sur la toxicité et les risques des traitements administrés et la nécessaire prise en charge de la préservation de la fertilité. Ce cadre légal semble cependant insuffisant pour faire progresser les pratiques car finalement « peu répressif » dans les faits (peu ou pas de plaintes sur le défaut d'information, contexte scientifique mal étudié et donc difficilement opposable).

De même, la sensibilisation des professionnels de l'oncologie sur la préservation de la fertilité est évident, notamment au travers de recommandations internationales telles que celles de l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), de financements de recherche (Ligue nationale contre le cancer) et dans l'élaboration des différents plans cancers (Annexe VII). Mais force est de constater que les progrès restent timides comme le montre notre étude. Ceci est confirmé cette année par la diffusion d'un document de sensibilisation produit par l'Inca et l'Agence de Biomédecine à la demande des associations de patients et des professionnels de l'AMP¹⁴.

Dans notre travail, on constate que le premier élément de défaut de prise en charge est le manque d'information donnée aux patientes. Ainsi si le « cadre légal » est souvent intégré dans la rédaction des notes d'informations écrites remises aux patients lors du début de leur traitement qui explicitent le risque sur la fertilité, l'accompagnement au travers d'une information orale dédiée et interactive semble plus rare. Notre travail le confirme car 46% des oncologues sondés affirment discuter régulièrement de ces problèmes avec leur patient, ainsi on peut estimer au travers de nos résultats et de différents travaux^{14, 48} que seul 40 à 50% des patients concernés reçoivent réellement une information adaptée. Ce résultat confirme qu'en 2013, cette question reste à la fois d'actualité et incomplètement abordée et traitée, validant ainsi notre première hypothèse de travail.

Ceci conduit à s'interroger sur la non-motivation des professionnels concernés à effectuer cette information. Lee⁴⁹ a émis plusieurs hypothèses quant à la raison pour laquelle les oncologues discutent peu de la fertilité avec leurs patientes :

- La priorité des praticiens serait de discuter des complications graves immédiates liées à la maladie ou aux traitements oncologiques.

- Il existe peu de données scientifiques chez l'homme concernant l'infertilité induite par les différents traitements oncologiques comprenant des molécules et des protocoles en constante évolution. Ceci rend d'autant plus difficile l'appréciation réelle du risque conduisant parfois les praticiens à ne pas aborder cette problématique.
- Certains oncologues n'ont pas conscience de l'importance que représente la fertilité aux yeux des patientes et du risque de détresse psychologique associé.
- Le patient souffre d'un cancer de mauvais pronostic.
- L'oncologue n'est pas à l'aise pour en discuter car il n'a pas forcément les connaissances suffisantes et actualisées pour répondre aux questions des patientes.
- L'oncologue manque de temps en consultation et de disponibilité.
- Le coût de la préservation de la fertilité : ce point est surtout vrai aux Etats Unis où ces procédures sont rarement prises en charge par l'assurance maladie ou les mutuelles.

Selon Snyder⁵⁰, d'autres considérations plus subjectives influencent la décision d'aborder ou non les risques sur la fertilité tels que : la parité, le statut marital, l'âge (pré/post-pubère), l'orientation sexuelle et le statut sérologique pour le VIH. Dans notre travail, les causes évoquées étaient principalement le pronostic, l'urgence oncologique du traitement, l'âge, ainsi que l'absence de questions posées par la patiente. Parmi ces réponses, certaines sont étonnantes : bien que les indications de traitement oncologique en urgence existent notamment en cas de cancers hématologiques ou dermatologiques, il était paradoxal de voir que cette raison était évoquée principalement par des praticiens qui géraient d'autres types de cancer tels que les cancers gynécologiques.

Il est également paradoxal de constater que 45% des praticiens évoquaient comme cause « l'absence de question posée par les patientes », traduisant de fait une mauvaise intégration du devoir d'information qui leur est opposable et parfois une discordance avec l'affirmation du caractère important de ces questions par le même praticien. Ceci atteste de la nécessaire poursuite des démarches de

sensibilisation, de formation auprès des oncologues et de la mise en œuvre d'actions leur permettant de faciliter cette communication (intervention d'un tiers non impliqué dans le traitement oncologique, aide des psychologues cliniciens, plaquettes, sites Internet d'information). On constate d'ailleurs que dans certains pays où le premier objectif d'information semble atteint, la démarche reste à être confirmée.

Selon un sondage auprès de 249 oncologues réalisé aux Etats Unis⁴⁶, 95% des praticiens discutent des risques d'infertilité liés aux traitements anticancéreux, soit deux fois plus que les praticiens français selon notre étude. Cependant, seule la moitié d'entre-eux adresse effectivement leurs patientes vers des centres d'AMP. Et 30% prennent en compte le désir de grossesse au moment d'établir le protocole de traitement oncologique, un point qui n'a pas été exploré dans notre étude.

Hypothèse n°2 : «Les professionnels en oncologie ne disposent pas d'une formation adéquate leur permettant de discuter de la préservation de la fertilité avec leurs patientes »

Cette hypothèse est validée par notre étude : les praticiens s'estimaient globalement mal informés sur les techniques d'AMP actuelles. Seulement 14% jugeaient posséder un bon niveau de connaissances sur ce sujet.

Selon le réseau OncoPACA qui a réalisé une enquête de pratique auprès de 225 professionnels d'oncologie en région PACA et en Corse⁴⁸, 58% des oncologues estimaient ne pas posséder de bonnes connaissances sur les techniques et les indications de la préservation de la fertilité et, pour cette raison, 33% des professionnels avaient des difficultés en consultation pour s'adresser à leurs patientes sur ce sujet.

Nos résultats sont similaires puisqu'on constate que la grande majorité des oncologues considèrent qu'il est important de discuter de la fertilité, et au-delà des raisons médicales objectives ou non citées précédemment c'est aussi le manque de formation qui les freine, car 59% d'entre eux estiment qu'ils n'ont pas reçu de formation suffisante leur permettant d'en discuter de manière adéquate. Ce point semble essentiel car le seul facteur retrouvé dans notre étude comme associé positivement à la délivrance d'information sur la fertilité était le fait que ces oncologues se considéraient bien formés aux techniques d'AMP. Selon le sondage aux Etats Unis⁴⁶, les oncologues gynécologues étaient plus susceptibles de discuter

de la fertilité que les autres (93% vs. 60%) et d'établir des protocoles moins gonadotoxiques. Dans ce travail, on constate que la formation initiale influence aussi leur démarche de traitement en intégrant à la fois le pronostic oncologique et de fertilité. Ainsi, 86% pourraient accepter une diminution du pronostic de survie de 5% au bénéfice d'un protocole qui poserait moins de risque d'infertilité; 36% de ces oncologues estimaient que leurs patientes seraient prêtes à accepter ce rapport bénéfice/risque.

En termes de formation, on peut recenser au moins deux axes qui posent problème :

1. La méconnaissance des techniques de préservation de la fertilité

Dans notre travail, la transposition ovarienne était la méthode de préservation la plus évoquée alors qu'il ne s'agit pas forcément de la méthode la plus adaptée aux cancers les plus fréquents pris en charge. Certaines techniques comme la cryopréservation ovocytaire voire embryonnaire semblent en réalité plus adaptées pour nombre de cancers, mais restent moins abordées.

2. La difficulté à argumenter le risque d'infertilité lié aux traitements

Ce point est essentiel car la quantification objective du risque est nécessaire pour pouvoir rassurer les patientes dans certaines situations et leur éviter un parcours inutile en AMP. D'autre part, l'évaluation scientifique du risque d'infertilité pourrait encourager les oncologues à discuter de la préservation de la fertilité. Actuellement, l'impact de la plupart des anticancéreux sur la fertilité est essentiellement évalué chez l'animal. Seule la pharmacovigilance pourrait contribuer à la précision de ces données. La constitution de grandes cohortes de suivi de fertilité pourrait améliorer la connaissance de ces risques.

La formation médicale continue pourrait permettre aux oncologues intéressés d'améliorer leurs connaissances en onco-fertilité : A l'Université de Paris VI, un Diplôme Universitaire (DU) intitulé « Préservation des capacités de reproduction ou de la fertilité et cancer » est ouvert aux médecins spécialistes en oncologie, gynécologie-obstétrique, biologie et les internes, ainsi que les sages-femmes. Aux Etats-Unis, The American Society for Reproduction Medicine (ASRM) a organisé un enseignement post-universitaire en « Oncofertilité ».

Le développement de formations courtes permettrait de toucher un plus grand nombre de praticiens, ainsi que des formations en forme de réunion d'informations en service d'oncologie ou lors de congrès d'oncologie.

Hypothèse n°3 : « Les oncologues sont favorables à une collaboration entre centres d'oncologie et centres d'AMP afin de permettre une prise en charge précoce de la préservation de la fertilité »

Cette hypothèse est validée par nos résultats qui ont montré que la grande majorité des praticiens (76%) étaient très favorables à la création d'une consultation d'onco-fertilité dans leur structure. La moitié des répondants estimaient qu'une simple collaboration entre leur centre et celui d'un centre AMP pourrait les aider à mieux discuter de la fertilité avec leurs patientes.

Selon un questionnaire distribué au sein du centre d'oncologie américain Memorial Sloan Kettering et adressé aux oncologues et infirmières* du centre en 2009³⁸, plus de 92% pensent qu'il est important de discuter de la fertilité avec leurs patients, mais 50% préfèrent que ce soit un autre praticien qui en parle. Les cliniciens possédaient des degrés de connaissances variables mais étaient généralement d'accord sur le manque d'outils pour discuter de la fertilité. Kelvin précise que les spécialistes en oncologie gynécologique étaient plus à l'aise pour en discuter que leurs confrères des autres spécialités. Seulement 49% des 395 oncologues qui ont répondu discutaient des risques d'infertilité posés par les traitements oncologiques ; 31% discutaient des options de la préservation de la fertilité, et 11% adressaient leurs patients pour une prise en charge. Les barrières à la discussion de la fertilité citées comprenaient : un manque de formation, un manque de temps en consultation, et ne pas savoir où adresser les patients. Les oncologues estiment dans ce travail et également dans le nôtre qu'un spécialiste de la fertilité serait plus à même de mener ces discussions et que le rôle des oncologues serait simplement d'informer les patientes de l'existence des options et de les adresser vers une consultation adaptée.

Cette pratique est à notre connaissance peu développée en France. Seuls les praticiens de quatre centres différents ont indiqué l'existence de telles collaborations

* Il s'agit de « nurse practitioners », ou d'infirmières spécialisées pouvant pratiquer la médecine

structurées entre praticiens en oncologie et spécialistes d'AMP dans leur centre (l'IGR à Villejuif, l'Institut Eugène Marquis à Rennes, le Centre Oscar Lambret à Lille ainsi que l'hôpital Tenon à Paris). Cependant même dans ces structures, certains oncologues n'ont pas indiqué le recours à ces réseaux dans leurs réponses, ce qui évoque au-delà de la simple omission la possibilité d'un possible cloisonnement des pratiques même au sein du même établissement.

4.2 Mesures possibles d'amélioration

On constate au travers de nos résultats qu'il existe toujours une problématique d'information qui nécessite d'être améliorée :

- par des données scientifiques objectives (études de cohorte, bénéfice/risque des principaux protocoles), en quantifiant le risque individuel d'infertilité
- par des supports adaptés (prospectus, site Internet)
- dans le cadre d'une prise en charge psychologique plus large (annonce du diagnostic, pronostic, séquelles)
- de faire prendre conscience aux patientes de toutes les dimensions de leur maladie et des effets potentiels de leurs traitements.

Au-delà de la première étape de sensibilisation et d'information de la patiente menée par les oncologues et qui nécessite une formation adaptée, la séparation entre professionnels prenant en charge le traitement oncologique et ceux prenant en charge la préservation de la fertilité serait nécessaire. Elle apporterait une meilleure prise en charge par des professionnels formés à chacune des questions respectives et permettrait sans doute à la patiente de mieux se situer dans l'ensemble des interventions thérapeutiques à mener. Une prise en charge pluridisciplinaire prendrait là tout son sens.

Dans ce chapitre, seront citées certaines expériences existantes en Europe et aux Etats-Unis de tels réseaux de préservation de la fertilité en contexte oncologique ; enfin nous verrons le rôle que pourrait jouer la sage-femme dans cette démarche.

4.2.1 Exemples de réseaux de soins de préservation de la fertilité

Réseau Oncopaca : Plateforme régionale Cancer & Fertilité : Le réseau régional d'oncologie OncoPACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse) a mis en place une plateforme régionale Cancer et Fertilité, permettant aux patients pris en charge pour un cancer dans ces régions d'accéder à la préservation de leur fertilité dans les centres d'AMP de Marseille ou de Nice. La plateforme fournit un numéro unique destiné aux professionnels de l'oncologie souhaitant prendre rendez-vous pour leurs patients. Les patients ont également accès à ce numéro en accord avec leur oncologue. Une fiche de liaison contenant les antécédents de la patiente, l'histoire de la maladie et ses traitements oncologiques est à remplir par l'oncologue. Elle peut être téléchargée sur le site Internet du réseau et est à faxer à l'un des deux CHU proposant une prise en charge de préservation de la fertilité. Le site Internet du réseau a également un caractère pédagogique et contient des informations sur la fertilité.⁵¹

Lille : Observatoire du cancer du sein et préservation de la fertilité : L'observatoire du cancer du sein et de préservation de la fertilité est régional, mis en place en 2010 et regroupant tous les centres d'oncologie de la région Nord-Pas de Calais et l'Hôpital Jeanne de Flandres au CHU de Lille. Les patientes sont recrutées en réunion pluridisciplinaire suite à la consultation d'annonce. Elles sont ensuite adressées au service d'AMP où elles auront un suivi dont un bilan de réserve ovarienne avant, pendant, et après chimiothérapie, à échéances régulières et jusqu'à deux ans après traitement.⁵²

Suisse : Le réseau Romand de Cancer et Fertilité a été créé en 2006 et sur le plan national, FertiSave a été créé en 2010. Le réseau Romand comprend deux hôpitaux universitaires, les hôpitaux publiques et privés régionaux ainsi que des centres d'AMP. En centre d'AMP, la fonction ovarienne est évaluée par dosage d'hormone anti-mulérienne (AMH) et comptage folliculaire. Un dosage d'AMH est réalisé un an après la chimiothérapie afin d'estimer la perte folliculaire suite au traitement oncologique. En 2012, 85 patientes sont passées par le réseau dont 61% ont reçu un

traitement de préservation de la fertilité : 40 cryopreservation de gamètes ou zygotes* et 12 cryopréservation de tissu ovarien⁹.

Réseau Paris : Un réseau d'onco-fertilité entre l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie, les centres d'AMP de l'APHP et hors APHP (Sèvres et Poissy) est actuellement en cours de développement.

New York, Etats-Unis : Au centre d'oncologie Memorial Sloan Kettering à New York, un programme d'informations de préservation de la fertilité appelé *Fertility Preservation and Parenthood After Cancer Treatment* a été mis en place. Dirigé par Joanne Kelvin, infirmière spécialisée en oncologie, le programme a pour objectif d'aider les oncologues à discuter de la préservation de la fertilité avec leurs patientes, et de s'assurer que les patients, hommes et femmes, reçoivent ces informations de manière précoce. Kelvin facilite également la collaboration entre son centre et les centres d'AMP environnants.

Le Memorial Sloan Kettering traite environ 1400 patients par an en âge de procréer (18-45 ans) et 300 mineurs (<18 ans). Il est estimé que 800 des 1400 patients adultes reçoivent des traitements qui compromettent leur fertilité (57% des cas). Les cancers plus courants chez les patientes adultes de ce centre sont le cancer du sein, les lymphomes, les sarcomes et le cancer colorectal. Kelvin reçoit précocement les patients adressés par les oncologues après l'annonce de la maladie (souvent le jour-même). Elle fournit au patient des informations sur les différentes techniques de préservation de la fertilité, ainsi que sur des informations telles que le don de sperme et d'ovocytes. Elle estime qu'environ 50% des patients qu'elle reçoit décident de poursuivre une préservation de la fertilité avant traitement oncologique. Dans ce cas, elle contacte un centre d'AMP à proximité qui reçoit le patient dans un délai de 24 à 48 heures.

D'autres activités du programme incluent la rédaction de matériels éducatifs écrits destinés aux patients. Un site Internet d'information sur la préservation de la fertilité et d'autres manières de devenir parents après traitement anticancéreux. Un site intranet destiné aux oncologues contient des informations sur la fertilité et sur les possibilités d'accompagner les patients. Un programme de formation continue pour médecins et infirmières était en cours de création en 2011³⁸.

* En Suisse, la cryopréservation d'embryons est interdite.

4.3 Place des sages-femmes : rôle actuel et potentiel des sages-femmes dans le cadre de l'AMP et de la préservation de la fertilité en contexte oncologique

Compte tenu de la sollicitation forte des médecins d'AMP, leur mobilisation dans un réseau d'oncofertilité avec un nombre important de patientes à voir sans forcément déboucher sur une prise en charge médicale complète pourrait s'avérer délicate à envisager. La sage-femme pourrait être le correspondant idéal pour ce type d'activité. Selon l'Article D4151 du Code de la Santé Publique, les sages-femmes « concourent aux activités cliniques d'assistance médicale à la procréation (...) » Elles « font partie de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire (...) » et dans ce cadre peuvent participer aux « entretiens particuliers » qui précèdent le parcours AMP et qui est mentionné dans l'article L 2141-10¹⁷ (annexe).

Les sages-femmes peuvent exercer « au sein des centres d'assistance médicale à la procréation implantés dans les établissements de santé publics ou privés autorisés à pratiquer ces activités... » (L 2142-1)

Les responsabilités des sages-femmes exerçant en centre AMP peuvent inclure :

- La programmation et la mise en œuvre du protocole de prise en charge établi préalablement par le médecin pour chaque patiente
- La participation à l'éducation des patientes
- La prescription et le suivi d'examens biologiques
- La pratique des échographies gynécologiques dans le cadre de la surveillance de la réponse ovarienne au traitement.

Ces échographies sont réalisées sur « prescription d'un médecin ». La sage-femme doit recevoir une formation suffisante avant de pratiquer ces échographies : cette formation peut être réalisée dans le service par un échographiste, ou par obtention d'un diplôme universitaire en échographie. Elle doit transmettre un compte-rendu échographique au médecin après réalisation du geste.

- Les sages-femmes peuvent participer aux techniques d'insémination artificielle, du prélèvement d'ovocytes et du transfert d'embryons, en apportant une « collaboration technique » aux opérateurs. Elles

peuvent également effectuer la surveillance post-opératoire de ces patientes.

Dans les services, il est d'usage que le médecin effectue la ponction ovocytaire et le transfert d'embryons.

Il est courant dans les centres d'AMP que la sage-femme effectue les échographies de monitoring et les consultations où le déroulement du parcours AMP est expliqué et les patientes reçoivent les informations nécessaires sur le traitement. Aujourd'hui, la sage-femme peut recevoir les patientes en consultation afin d'expliquer le déroulement du protocole (en cas d'une stimulation hormonale par exemple). Elle peut également effectuer les échographies de surveillance nécessaires à la stimulation.

- « Les sages-femmes participent au suivi des tentatives ainsi qu'au recueil des données relatives aux issues de ces tentatives et, le cas échéant, aux grossesses obtenues, aux accouchements et à l'état de santé des mères et des nouveau-nés. »
- « Pour chaque couple, les sages-femmes concourent à la bonne tenue du dossier médical commun” (article R.2142-8).
- Lorsqu'elles exercent au sein d'un centre d'assistance médicale à la procréation, elles participent à l'évaluation des activités du centre.¹⁷ »

La collaboration obligatoire avec le médecin spécialiste en AMP semble effectivement être la seule « limite » de la sage-femme qui travaille dans un centre de médecine de la reproduction.

A la vue des compétences médicales de la sage-femme, elle pourrait être un acteur clé d'une équipe mobile d'onco-fertilité faisant le lien entre unité d'oncologie et centre d'AMP. Ce type d'interface existe dans d'autres domaines médicaux et semble fonctionner efficacement comme les équipes douleurs/soins palliatifs ou les équipes mobiles de psychiatrie. En accord avec un médecin de centre d'AMP référent, ce type de démarche pourrait permettre de répondre au souhait exprimé par 76% des oncologues sondés dans notre étude qui étaient favorables à la possibilité qu'un représentant d'un centre AMP consulte dans leur centre d'oncologie.

Bien que la faisabilité de cette proposition reste à évaluer en France, l'exemple du programme américain démontre qu'une personne compétente à fournir des informations sur la fertilité n'est pas obligatoirement un médecin, et semble indiquer que la présence en centre d'oncologie facilite les démarches pour l'oncologue et sans doute les patientes.

En France, une sage-femme possédant des connaissances en oncofertilité (suite à l'obtention d'un DU ou d'une validation des acquis professionnels) pourrait assumer un rôle similaire. Nous pouvons imaginer une sage-femme consultant à mi-temps dans un ou plusieurs centres de cancérologie et qui soit responsable d'activités similaires à celles du programme de Memorial Sloan Kettering. Une équipe mobile de sages-femmes spécialisées en oncofertilité, sur une structure proche des sages-femmes en PMI pourrait même être envisagée. Ces sages-femmes pourraient être rattachées à un ou plusieurs centres d'AMP où elles travailleraient en collaboration avec des médecins. Une telle structure permettrait de mutualiser les moyens pour plusieurs centres d'oncologie et de diriger uniquement les patientes identifiées vers le centre d'AMP.

Au-delà du temps d'information (explication des techniques de préservation de la fertilité envisageables, bénéfices/risques, taux de succès), la sage-femme pourrait réaliser la consultation d'oncofertilité (exemple en annexe) et ainsi répondre à tous les standards préconisés par les sociétés scientifiques internationales. De plus, la formation conséquente en psychologie reçue par les sages-femmes serait particulièrement utile pour ce type de situations où les patientes sont reçues rapidement après l'annonce d'une maladie grave (ce qui ne dispense pas de proposer une consultation avec un psychologue). Les sages-femmes sont formées à considérer la patiente dans sa globalité. La patiente peut apprécier d'être reçue par une sage-femme, qui symbolise la grossesse et l'accouchement et qui peut représenter une image « positive » dans ce contexte de maladie grave.

Conclusion

Les femmes en âge de procréer prises en charge pour le traitement d'un cancer sont en droit d'obtenir une information claire sur les risques d'infertilité qu'elles encourent du fait de leur maladie et des traitements qu'elles reçoivent, ainsi que sur les méthodes pouvant permettre de préserver leur fertilité. Pourtant, les études récentes montrent le faible niveau de satisfaction des patientes concernant ces questions et le nombre relativement limité de procédures réalisées en France dans ce cadre.

Notre enquête, qui visait à recueillir le point de vue des oncologues, confirme ces données en attestant du faible niveau d'information qu'ils délivrent et du rare recours à une stratégie de préservation de la fertilité chez leurs patientes en âge de procréer. Ceci semble lié à leur difficulté à communiquer de manière loyale avec leurs patientes sur ces questions, notamment par leur manque de disponibilité et de connaissance des techniques de préservation de la fertilité.

Même si des contingences de traitements oncologiques et de la maladie peuvent empêcher certaines méthodes de préservation, l'information et la prise en charge globale de ces patientes sur ces questions de fertilité dès le début de leur maladie devraient être systématiques et clairement organisés. Les oncologues se montrent d'ailleurs intéressés par ces questions et sont favorables à l'idée d'une intervention précoce de professionnels dédiés pour optimiser l'information et le parcours de soins des patientes concernant la préservation de la fertilité.

Afin d'améliorer cette prise en charge, il semble donc nécessaire : 1) d'améliorer les connaissances scientifiques sur les risques d'infertilité dans la population oncologique au travers d'études de cohortes, 2) de standardiser les supports d'information (prospectus, brochures, site Internet) afin de permettre aux patientes de prendre une décision réfléchie, 3) d'établir dans chaque région une collaboration entre centre d'oncologie et professionnels de l'AMP, notamment sous forme de réseau, afin de permettre à l'oncologue d'orienter rapidement ses patientes, 4) de favoriser la mise en place de consultations d'oncofertilité permettant de coordonner tous ces aspects (épidémiologie, information, parcours de soin).

La sage-femme, de par sa formation médicale, ses compétences et ses notions approfondies en psychologie, pourrait être un acteur clé de ces consultations d'oncofertilité, et permettre à l'exemple de certaines initiatives menées à l'étranger d'améliorer cette prise en charge. Le développement de nouvelles techniques telle que la vitrification ovocytaire pourrait également contribuer à améliorer l'efficacité de la préservation de la fertilité chez ces patientes.

Bibliographie

1. Institut de Veille Sanitaire, www.invs.sante.fr
2. La Société Française du Cancer, www.sfc.asso.fr
3. Boquet, Blandine. *Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein chez la femme jeune*, Faculté de Médecine Paris Descartes, 2011
4. Poisot, Fleur. *Fertilité et désir de grossesse après cancer du sein*, Faculté de Médecine Paris Descartes, 2009
5. Institut National du Cancer, www.e-cancer.fr, janvier 2013
6. Anders, CK et al. *Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression*, Journal of Clinical Oncology, 2008. 26 : 20 (3324-3328)
7. Colonna, M et al. *Is breast cancer incidence increasing among young women ? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002*, The Breast, 2008. 17 (289-292)
8. Morice, Philippe. *Cancer du col utérin*, Masson, 2009
9. Wunder, D et al. *Fertility preservation in cancer patients : Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations*, Swiss Medical Weekly, The European Journal of Medical Sciences, 2012. 142 : w13645
10. Journées des Techniques Avancées en Gynécologie et obstétrique PMA Périnatalogie et Pédiatrie, www.jta.com
11. Elizur, S. *Fertility preservation for young women with rectal cancer--a combined approach from one referral center*, Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. 13: 6 (1111-1115)
12. Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr, janvier 2013
13. Vadaparampil, S et al. *Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. Patient Education and Counseling*, 2008. 72 : 3 (402-410)
14. Bernier-Chastanier, V et al. *Agence de la biomédecine, Institut National du Cancer, Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité : Etat des connaissances et propositions*, décembre 2012
15. De Ziegler, D et al. *Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach*, Fertility and Sterility, 2009 93 : 3 (691-6)
16. Rossi, BV et al. *Embryo banking between induction and consolidation chemotherapy in women with leukemia*, Fertility and Sterility, 2011. 96 : 6 (1412-1414)
17. Legifrance, www.legifrance.gouv.fr, janvier 2013
18. Aubard, Y. *Fertilité après traitements anticancéreux*, Masson, 1998.

19. Michaan, N et al. *Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients*, 2010. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 149 (175-177)
20. Ata, B et al. *Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients*, Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2010. 24 (101-112)
21. Oktay, K et al. *Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation with Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation*, Journal of Clinical Oncology, 2005. 23:19 (4347-4353)
22. Courbière, B et al. *Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentric study*, Human Reproduction, juillet 2013 (epub).
23. Poirot, C. *Aspects biologiques de la cryoconservation ovarienne*, Springer, 2011. (pp. 557-565) Chapitre 50
24. Donnez, J et al. *Congélation du tissu ovarien avant chimiothérapie : un formidable espoir pour nos jeunes patientes cancéreuses*, Springer, 2011. (pp. 551-555) Chapitre 49
25. De Ziegler, D. *Fertility Preservation in Breast Cancer*, Congrès de la Société Française de Sénologie, Paris, 2012.
26. Chen C. *Pregnancy after human oocyte cryopreservation*, Lancet, 1986. p. 884-6.
27. Noyes, N et al. *Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies*, Reprod Biomed Online 2009, 18 : 6 (769-76)
28. Vanderzwalmen, F et al. *Cryopréservation d'ovocytes et d'embryons par congélation lente ou vitrification dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation*, Springer, 2011. (pp. 567-583) Chapitre 51
29. American Society of Reproductive Medicine, www.asrm.org
30. Rienzi, L et al. *Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study*, Human reproduction, 2010. 25 : 1 (66-73)
31. Dibie-Krajcman, D. *La loi no 2011-814 du 7 juillet relative à la bioéthique – Panorama*, Chronique Juridique, 2011. 10 (272-274)
32. Magli, MC et al. *Impact of oocyte cryopreservation on embryo development*, 2010. 93 : 2 (510-516)
33. Oktay, K et al. *Efficiency of oocyte cryopreservation : a meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2006. 86 : 1 (70-80)
34. Chian, RC et al. *In vitro maturation of immature human oocytes for clinical application: past, today and tomorrow*, Chapitre 40
35. Kadoch, IJ. *Fécondation in vitro en cycle naturel*, Springer, 2011. (pp. 472-480) Chapitre 41

36. De Ziegler, D et al. *Retrieving oocytes from small non-stimulated follicles in polycystic ovary syndrome (PCOS) : in vitro maturation (IVM) is not indicated in the new GnRH antagonist era*, Fertility and Sterility, 2012 98: 2(290-3)
37. Entretien : Mario Leitao, gynécologue, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, juillet 2011
38. Entretien : Joanne Kelvin, Directrice, Fertility Preservation, Survivorship Initiative, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, juillet 2011 et Enquêtes 2009 : *Clinician Knowledge, Attitudes and Practices, Patient Perceptions*
39. Kirkman, M et al. *Fertility Management After Breast Cancer Diagnosis: A qualitative investigation of women's experiences of and recommendations for professional care*, Health Care for Women International, 2012. 34:1, (50-67)
40. Partridge, AH et al. *Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer*. Breast, 2007. 16 : 2 (175-81)
41. Saiko, K et al. *Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer*, Cancer, 2005. 104 3 (521-4)
42. Goodwin, T et al. *Attitudes and Practices of Pediatric Oncology Providers Regarding Fertility Issues*, Pediatric Blood & Cancer, 2007. 48 (1): 80-5
43. Quinn, GP et al. *Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views*, Journal of Cancer Survivorship, 2007. 1: 2 (146-155)
44. Forman EJ et al. *Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients*, Journal of Reproductive Medicine, 2009. 54 (4): 203-207
45. Quinn, GP et al. *Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors*, Journal of Clinical Oncology, 2009. 27 (35): 5952-7
46. Forman EJ, et al. *A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients*, Fertility and Sterility, 2010. 94 (5): 1652-6
47. Köhler TS, et al. *Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer*, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2011. 28 (3): 269-77
48. Préaubert, L et al. *Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en régions PACA-Corse*, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2013. 42 (3) : 246-251
49. Lee, SJ et al. *American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients*, Journal of Clinical Oncology, 24 : 2917-2931.

50. Snyder, KA et al. *Discussing fertility preservation options with patients with cancer*, Journal of the American Medical Association, 2011. 306 : 2 (202-203).
51. Réseau Régional de Cancérologie ONCOPACA-Corse, www.oncopaca.fr, février 2013
52. Entretien : Audrey Maillez, oncologue, Centre Oscar Lambret, Lille, décembre 2012
53. Classification tumorale TNM : UFR Médecine, Université de Nantes, <http://sist.education.gov.mg>, février 2013.
54. Université Laval, <http://theses.ulaval.ca>, août 2013
55. Kaipia A, Hsueh AJ. *Regulation of ovarian follicle atresia*. Annual Review of Physiology, 1997. 59 (349-63)
56. Ponte, C, Nguyen F, Poulain MA. *40 questions sur le métier de sage-femme*, Masson, 2011
57. American Congress of Obstetricians and Gynecologists, www.acog.org, janvier 2013
58. Loren A, et al. *Fertility Preservation in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline Update*, may 2013. www.asco.org
59. Fertile Hope, Livestrong Foundation, www.fertilehope.org

Annexes

ANNEXE I : Classification tumorale

Classification TNM de l'UICC (Genève, 1997)

T (tumeur)

T1	T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 4 cm
T3	T > 4 cm
T4	T envahissant les structures adjacentes (par exemple, corticale osseuse, musculature extrinsèque de la langue, sinus maxillaire, peau).

N (Nodes) adénopathies métastatiques

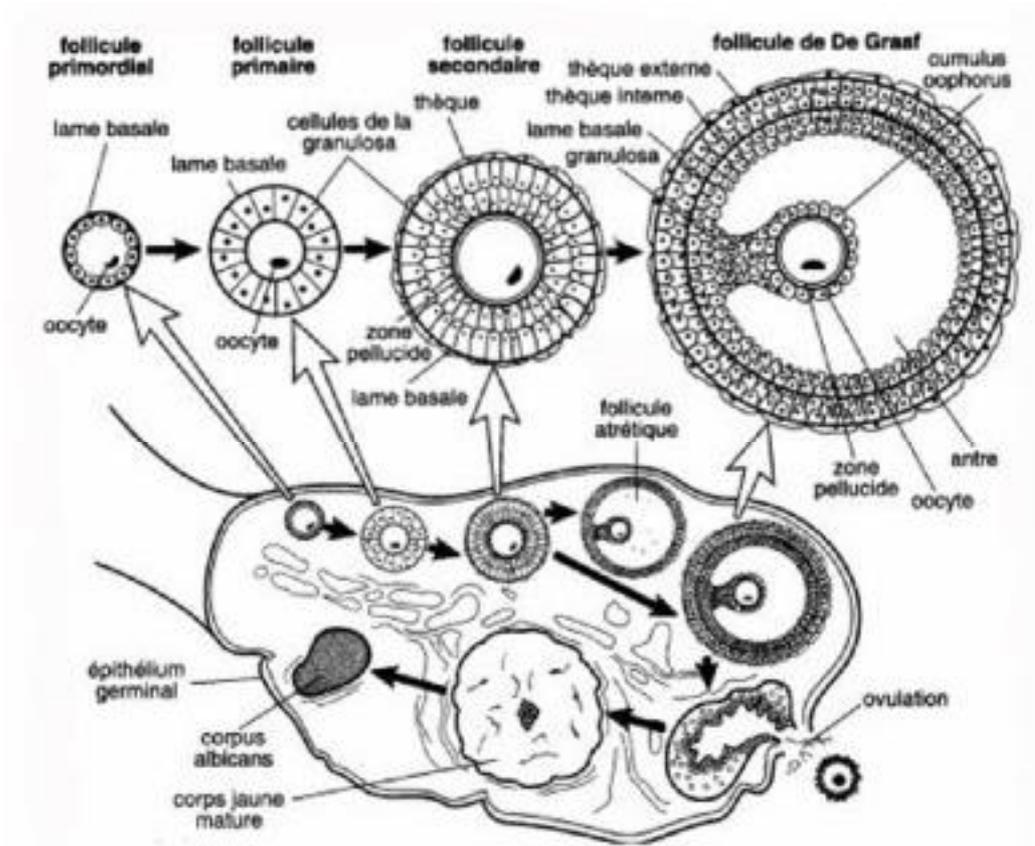
NO	pas d'adénopathie métastatique
N1	N ≤ 3 cm unique, homo-latérale
N2	N ≤ 6 cm
N2a	3 cm < unique, homo-latérale ≤ 6 cm
N2b	multiples homo-latérales ≤ 6 cm
N2c	bilatérales ou contro-latérales ≤ 6 cm
N3	N > 6 cm

M (métastase)

MO	Absence de métastase viscérale
M1	Présence de métastase viscérale

source : <http://sist.education.gov.mg>⁵³

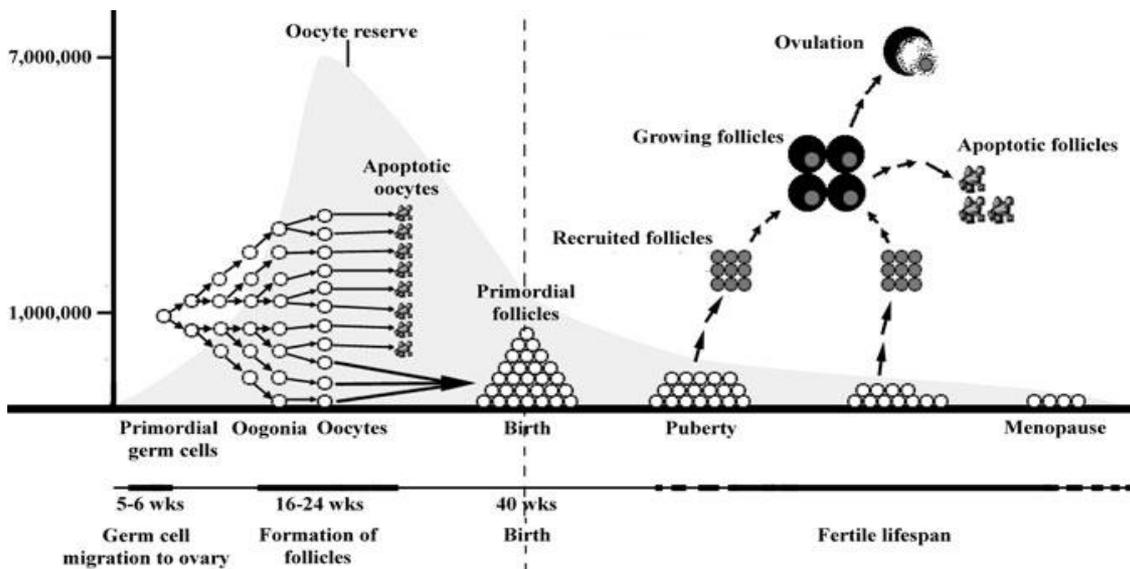
ANNEXE II



Folliculogénèse

source : Université Laval, <http://theses.ulaval.ca>⁵⁴

Ovogénèse, folliculogénèse et atresie folliculaire



Kaipia A, et al⁵⁵

ANNEXE III : Lettre d'accompagnement, questionnaire adressé aux praticiens en oncologie :

Chers Docteurs,

Je me permets de vous contacter dans le cadre de mon mémoire de fin d'études de sage-femme sur la préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer.

Mon travail cherche à étudier la prise en charge de ces patientes dans les principaux centres de cancérologie en France, ainsi que l'existence de réseaux entre centres d'oncologie et les centres de fertilité.

C'est pourquoi je sollicite votre participation en vous demandant de répondre à ce questionnaire, soit :

- en ligne à l'adresse suivante :

<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dDFCLUdmNkiUbXlqSENqdzFGa0QxQXc6MA>

(en cas de difficultés pour ouvrir le lien, merci de faire un copier-coller dans le navigateur):

- ou en le complétant sous sa version Word ci-jointe.

Le questionnaire nécessite moins de 10 minutes pour être complété.

Cette étude est ouverte à tout praticien prenant en charge des cas oncologiques, et non seulement ceux spécialisés en onco-fertilité.

Je vous remercie d'avance de votre aide précieuse.

Joanna Shore

Etudiante Sage-femme
Ecole de Sages-femmes Baudelocque
Hôpital Cochin – Port-Royal
Paris

Préservation de la Fertilité en Cancérologie

Nom de votre établissement* :

Code postal* :

Votre titre :

Votre spécialité médicale*:

Oncologie

Autre (précisez): _____

1. Quel est le nombre de patientes prépubères que vous traitez chaque année (estimation) ?:*

2. Quel est le nombre de patientes en âge de procréer que vous traitez chaque année (estimation) ?:*

3. Quels types de cancer prenez-vous en charge chez vos patientes ? (prépubères ou celles en âge de procréer) *

Estimez le pourcentage de chaque type de cancer dans votre activité habituelle.

Cochez les cases appropriées :

	0-10%	10-25%	25-50%	50-75%	75-100%
Cancers du sein					
Cancers du col					
Autres cancers gynécologiques					
Cancers hématologiques					
Cancer colorectal					
Autres cancers					

Merci de préciser « autres cancers » : _____

4. Concernant vos patientes, avec quelle fréquence : *

	0-10%	10-25%	25-50%	50-75%	75-100%
discutez-vous des risques d'infertilité liés à la chimio ou radiothérapie ?					
discutez-vous des possibilités de préservation de la fertilité avant de démarrer la chimio ou radiothérapie?					
réferez-vous la patiente intéressée vers un centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) avant de démarrer la chimio ou radiothérapie?					
réferez-vous la patiente intéressée vers un centre AMP après la chimio ou radiothérapie ?					

Commentaires (facultatif) :

5. Pour les patientes souhaitant préserver leur fertilité avant de bénéficier de traitements anticancéreux: * *(cochez ce qui correspond à votre pratique habituelle)*

(cochez ce qui correspond à votre pratique habituelle)

- J'adresse mes patientes vers une consultation dédiée dans mon service d'oncologie
- J'adresse mes patientes vers un centre d'AMP référent dans ce type de prise en charge
- Je fournis à mes patientes une liste de centres d'AMP référents
- J'invite mes patientes à prendre contact avec un gynécologue
- J'adresse mes patientes vers un autre professionnel (de santé ou association) (précisez):
- Aucun des éléments ci-dessus

Commentaires (facultatif) :

6. Quelles méthodes de préservation de la fertilité abordez-vous avec vos patientes ? *

(plusieurs réponses possibles)

- Cryopréservation d'ovocytes
- Cryopréservation de tissu ovarien
- Transposition ovarienne
- Cryopréservation d'embryons
- Suppression de la fonction ovarienne par analogues de la LH-RH
- Je n'évoque pas de méthode spécifique
- Je ne discute pas de la préservation de la fertilité avec mes patientes

Commentaires (facultatif) :

7. Quels éléments à votre disposition pourraient vous aider lors de l'information donnée à vos patientes sur la préservation de la fertilité ? * *(plusieurs réponses possibles)*

- Une documentation (plaquettes, brochures) à remettre aux patientes
- Une formation continue
- Un spécialiste de la fertilité qui consulte dans mon service/ centre
- Une collaboration avec un centre AMP (réseau)
- Aucun des éléments ci-dessus
- Autre (précisez) :

8. Quelles raisons médicales pourraient vous dissuader de parler de la préservation de la fertilité avec vos patientes ? : * (plusieurs réponses possibles)

- La priorité est de traiter leur cancer
- Les traitements AMP peuvent présenter un risque pour une patiente atteinte de cancer
- Mauvais pronostic de survie
- Cancer agressif nécessitant un traitement en urgence
- Tumeur hormonosensible
- Un ATCD de cancer pouvant contre-indiquer une grossesse
- Un taux de succès des traitements AMP peu élevé
- Je ne connais pas de centre AMP référents où je peux adresser mes patientes
- Aucun des éléments ci-dessus

Autre (préciser):

9. Quelles autres raisons pourraient vous dissuader de discuter de la fertilité avec elle ? *

(plusieurs réponses possibles)

- Patiente célibataire
- A déjà des enfants
- Age > 40 ans
- Mineure (< 18 ans)
- Détresse émotionnelle à la consultation
- Ne demande pas d'informations sur la fertilité
- Aucun des éléments ci-dessus

Autres (préciser) :

10. Certains traitements AMP vous semblent-ils contre-indiqués dans la prise en charge de certains cancers? *

- Non, jamais
- Oui

Si vous avez répondu **oui**, précisez dans quelles circonstances :

(Type histologique ou hormonodépendance de la tumeur, technique AMP, âge/antécédents de la patiente)

11. Envisageriez-vous la possibilité d'avoir un représentant d'un centre d'AMP présent dans votre service/centre, qui pourrait recevoir des patientes en consultation ? *

Oui

Non

Si non, pourquoi ? *(facultatif)* _____

Commentaires : *(facultatif)*

Afin de nous permettre de mieux interpréter les résultats, merci de répondre aux questions suivantes:

12. *Votre sexe : **

M

F :

13. *Votre age :*

< 30 ans

30-40 ans

41-50 ans

51-60 ans

61-70 ans

14. *Vous exercez depuis :*

< 5 ans

5-10 ans

11-20 ans

21-30 ans

31-40 ans

41-50 ans

Merci d'indiquer votre degré d'accord avec les propositions suivantes :

15. J'ai bénéficié d'une formation suffisante sur les techniques d'AMP actuelles : *

1 2 3 4 5

Pas du tout d'accord

Entièrement d'accord

notez un chiffre de 1 à 5

Nature/année de la formation *(facultatif)*:

16. Je considère que toute patiente subissant des traitements anticancéreux susceptibles de porter atteinte à sa fertilité devrait être informée des possibilités de préservation de la fertilité.*

1 2 3 4 5

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

notez un chiffre de 1 à 5

Commentaires :

Merci de votre participation.

N'hésitez pas à faire suivre ce questionnaire à vos confrères. Nous vous en remercions d'avance.

Merci de renseigner votre adresse e-mail si vous souhaiteriez recevoir les résultats de cette étude :

(Pour garder l'anonymat par rapport au sondage, vous pouvez envoyer un mail au contact ci dessous)

Questions, commentaires :

Contact : Joanna Shore (adresse mail)

Annexe IV : Textes de loi régissant l'AMP

Code de la Santé Publique

Article D4151-20

- **Créé par Décret n°2012-885 du 17 juillet 2012 - art. 1**

Dans les conditions prévues par la présente section, les sages-femmes concourent aux activités cliniques d'assistance médicale à la procréation réalisées avec ou sans tiers donneur ainsi qu'aux activités de dons de gamètes et d'accueil d'embryon.

Elles exercent à ce titre au sein des centres d'assistance médicale à la procréation implantés dans les établissements de santé publics ou privés autorisés à pratiquer ces activités en application de l'article L. 2142-1.

Les sages-femmes libérales peuvent également concourir aux activités cliniques d'assistance médicale à la procréation lorsqu'elles interviennent en tant que tiers extérieur dans le cadre des dispositions du 2° de l'article R. 2142-3.

Article L2141-10

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 36

La mise en oeuvre de l'assistance médicale à la procréation doit être précédée d'entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale clinicobiologique pluridisciplinaire du centre, qui peut faire appel, en tant que de besoin, au service social institué au titre VI du code de la famille et de l'aide sociale.

Ils doivent notamment :

1° Vérifier la motivation de l'homme et de la femme formant le couple et leur rappeler les possibilités ouvertes par la loi en matière d'adoption ;

2° Informer ceux-ci des possibilités de réussite et d'échec des techniques d'assistance médicale à la procréation, de leurs effets secondaires et de leurs risques à court et à long terme, ainsi que de leur pénibilité et des contraintes qu'elles peuvent entraîner ;

2° bis Informer ceux-ci de l'impossibilité de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de rupture du couple ou de décès d'un de ses membres ;

3° Leur remettre un dossier-guide comportant notamment :

a) Le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'assistance médicale à la procréation ;

b) Un descriptif de ces techniques ;

c) Le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'adoption, ainsi que l'adresse des associations et organismes susceptibles de compléter leur information à ce sujet.

La demande ne peut être confirmée qu'à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à l'issue du dernier entretien.

La confirmation de la demande est faite par écrit.

L'assistance médicale à la procréation est subordonnée à des règles de sécurité sanitaire.

Elle ne peut être mise en oeuvre par le médecin lorsque les demandeurs ne remplissent pas les conditions prévues par le présent titre ou lorsque le médecin, après concertation au sein de l'équipe clinicobiologique pluridisciplinaire, estime qu'un délai de réflexion supplémentaire est nécessaire aux demandeurs dans l'intérêt de l'enfant à naître.

Les époux, les partenaires liés par un pacte civil de solidarité ou les concubins qui, pour procréer, recourent à une assistance médicale nécessitant l'intervention d'un tiers donneur doivent préalablement donner, dans les conditions prévues par le code civil, leur consentement au juge ou au notaire.

Article L2141-11

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32

Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle.

Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article.¹⁷

Annexe V : Cadre juridique de l'information médicale, Notion de consentement éclairé

Le consentement éclairé est régi par l'**Article L. 1111-4 du Code de la santé publique** et la loi du **4 mars 2002** : *Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne.*

La patiente « doit avoir été préalablement informée des actes qu'elle va subir, des risques fréquents ou graves normalement prévisibles et l'état des connaissances scientifiques et des conséquences que ceux-ci pourraient entraîner. »⁵⁶

L'article L.2141-11 de la Loi de bioéthique, modifié le 7 juillet 2011, stipule que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. »

Si cet article ne parle pas expressément d'une obligation d'information, si « toute personne peut bénéficier » d'une prise en charge, il suppose une obligation d'information de la part de l'équipe oncologique. Ce texte précise également qu'il n'est pas nécessaire d'être en couple afin de bénéficier de cette prise en charge en dehors des techniques d'AMP de fécondation in vitro réservées aux couples.¹⁷

Annexe VI : Les Recommandations anglophones

L'American College of Obstetrics and Gynecology (**ACOG**)⁵⁷ préconise que:

- Les oncologues devraient informer les patients sur la possibilité de préservation de la fertilité de manière systématique.
- C'est la responsabilité du médecin (oncologue ou équipe pluridisciplinaire) d'encourager le patient à réfléchir à propos des options de préservation de la fertilité. Les informations doivent être délivrées « à la première opportunité », même si l'information « n'est pas toujours (...) intégrée dès la première consultation ».

L'American Society of Clinical Oncology (**ASCO**), dans un rapport rédigé en 2006 par Lee et al.⁴⁹, affirme que les informations concernant la fertilité font partie du consentement éclairé que les patients doivent donner suite aux traitements oncologiques. Il préconise que toute patiente de moins de 40 ans doit être informée par les oncologues des options de préservation de la fertilité de manière systématique. Même si l'ASCO indique que chaque femme jeune devrait recevoir des informations sur la fertilité, il précise cependant que les recommandations ne remplacent pas la réflexion ou le jugement des praticiens ; le suivi des recommandations est donc volontaire et devrait être appliqué au cas par cas. Les informations sur la fertilité ou sur les risques d'infertilité ne doivent pas forcément être évoquées lors de la consultation d'annonce, tout en prenant en compte l'urgence relative du traitement AMP. L'ASCO suggère une prise en charge pluridisciplinaire comprenant un oncologue médical, un spécialiste en AMP, et un psychologue qui pourrait décider des méthodes de préservation de la fertilité pour chaque patient. Selon Lee, les praticiens devraient également évoquer la possibilité de refus, ainsi que la question du devenir du matériel biologique en cas de décès des patients, la possibilité de don d'ovocytes et d'adoption en cas d'échec des techniques de préservation de la fertilité.

Avant de procéder à une préservation de la fertilité, la patiente doit être clairement informée que les techniques d'AMP ne garantissent pas une grossesse après cancer et que les embryons, gamètes, ou tissu congelé ne seront pas forcément utilisés : une grossesse naturelle peut être possible ou à l'inverse, absence de désir de grossesse.

En mai 2013, l'ASCO⁵⁸ a de nouveau publié des recommandations sur la préservation de la fertilité chez les patients atteints de cancer. Quelques changements ont été apportés :

- la cryopréservation ovocytaire n'est plus considérée comme méthode expérimentale par l'ASRM
- Les auteurs ont remplacé "oncologue" par le terme "praticien", afin d'inclure d'autres professionnels tel que le *nurse practitioner*.
- L'ASCO note que les conversations entre praticiens et patients sur la préservation de la fertilité devraient être documentées dans le dossier médical
- Les patients devraient être encouragés à participer à des études afin de démontrer l'innocuité des traitements AMP ou l'efficacité des méthodes de préservation de la fertilité
- Toute patiente intéressée ou ambiguë vis à vis de la préservation de la fertilité devrait être adressée vers un centre AMP
- Toute patiente devrait se voir proposer un rendez-vous avec un psychologue

Annexe VII : Plan cancer 2009-2014

Le Plan cancer, mis en place par le gouvernement, reconnaît l'importance de la prise en charge de la fertilité par certaines de ses suggestions :

- Amélioration de l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer
- Mise en place sous forme d'expérimentations, des consultations pluridisciplinaires pour la prise en charge et la prévention des séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte.¹⁴

Annexe VIII : Exemple du déroulement d'une consultation type d'oncofertilité et schéma d'orientation

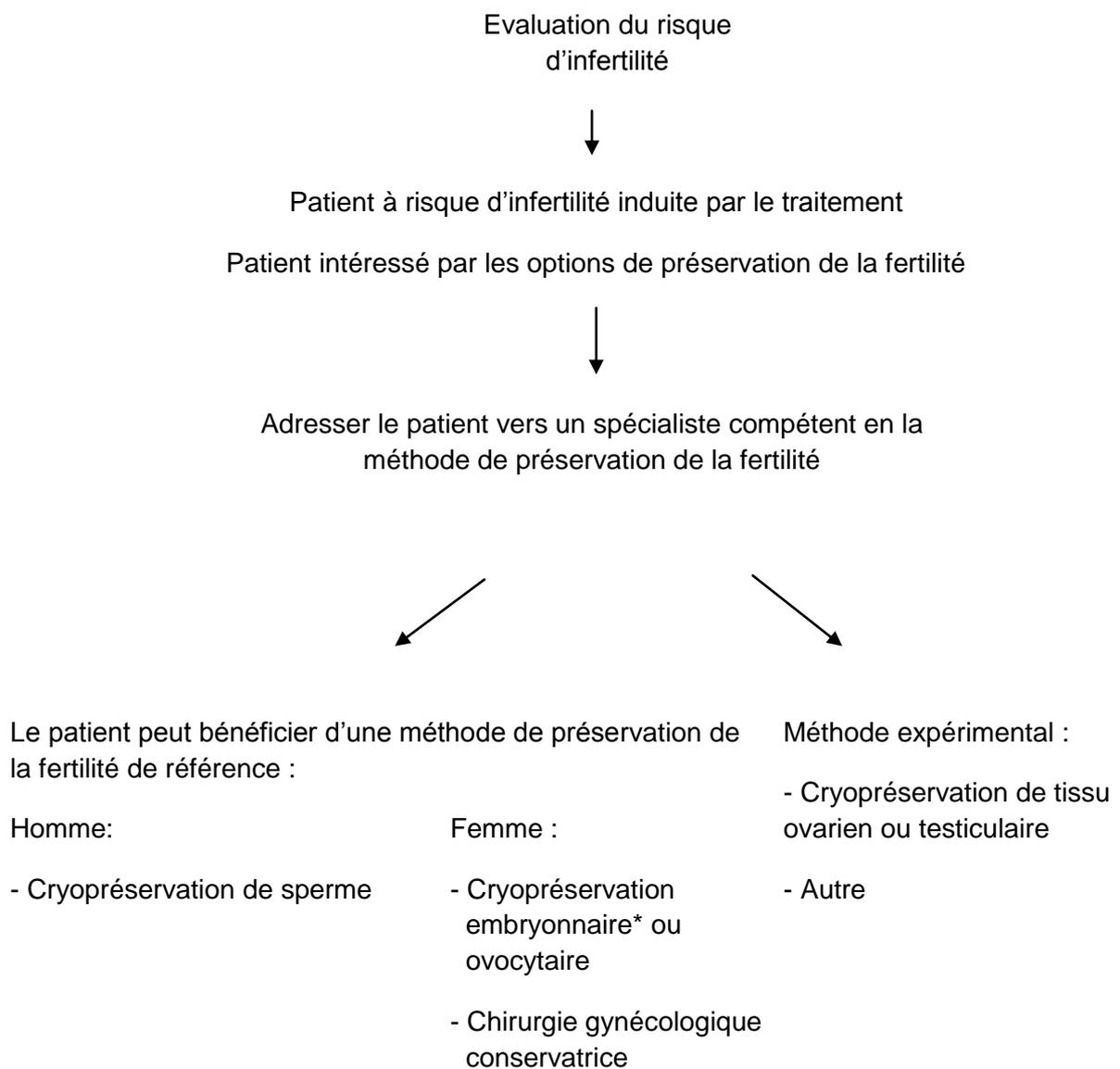
➤ Interrogatoire :

- Recueil des antécédents médicaux – chirurgicaux – gynécologiques – obstétricaux - familiaux
- Circonstances de découvert du cancer, dépistage
- Caractéristiques de la tumeur : siège, taille, type histologique, marqueurs génétiques, hormonodépendance
- Traitement oncologique : chimiothérapie : adjuvante ou néo-adjuvante, chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie

➤ Décision de la conduite à tenir :

- Information sur les différentes techniques d'AMP adaptées à la maladie et au traitement
- Avis du praticien sur la technique AMP adaptée et choix de la patiente
- Adresser la patiente vers un centre d'AMP adapté avec le nom d'un praticien, ou prescription du protocole si la technique souhaitée est disponible dans le centre où a eu lieu la consultation

➤ **Protocole standardisé d'orientation :**



Annexe IX : Brochures

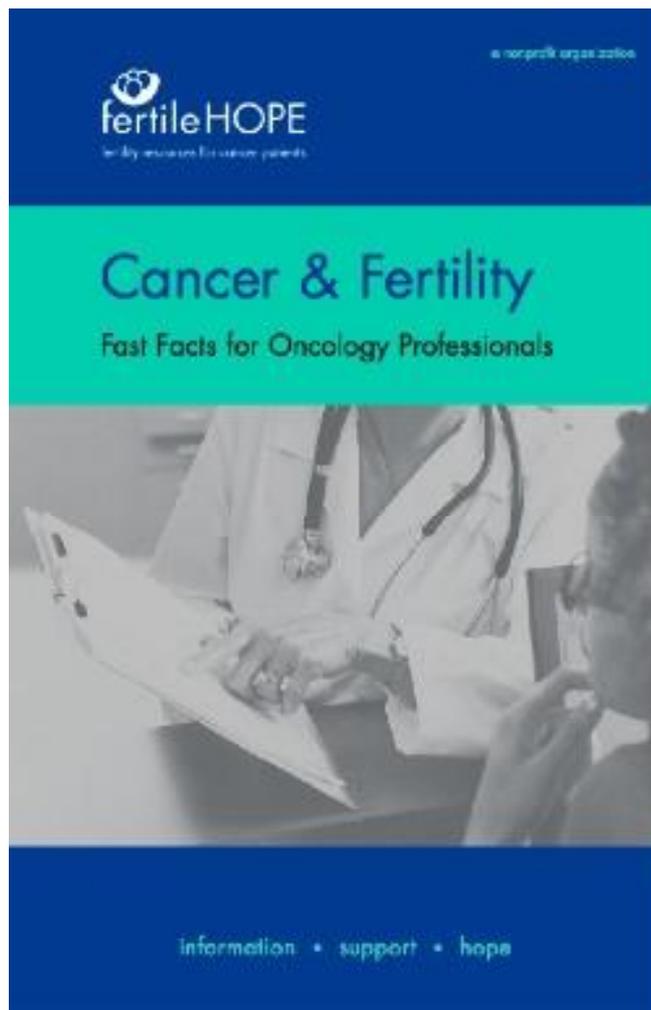
Fertile Hope, Livestrong Association

Association de soutien aux survivants de cancer

www.fertilehope.org => cliquer sur "Print Materials"

Exemples de brochures téléchargeables pour des patients, oncologues, spécialistes en AMP⁵⁹

(en anglais)



Préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer : Description des pratiques de 102 spécialistes exerçant dans les principaux centres d'oncologie en France

L'incidence des cancers chez les femmes en âge de procréer augmente ainsi que leur survie. Le recours à une stratégie de préservation de la fertilité chez ces patientes ayant reçu des traitements gonodotoxiques reste mal évalué en France.

Ce travail a pour but de décrire cette activité et son organisation au travers d'une enquête déclarative menée auprès des praticiens exerçant dans les principaux centres de cancérologie en France. L'analyse des réponses de 102 spécialistes en oncologie a permis de montrer que cette organisation est à améliorer dans son ensemble (information, interaction avec les centres d'AMP) et reste variable entre les centres.

Les oncologues ont indiqué que malgré leur intérêt pour cette question, ils manquent de connaissances actualisées, de disponibilités et d'outils adaptés pour fournir une information éclairée aux patientes. Parmi les solutions possibles, la présence d'un correspondant d'onco-fertilité dédié pourrait s'envisager. De part ses compétences, la sage-femme pourrait être un acteur clé de cette prise en charge.

Mots clés: préservation de la fertilité, tumeurs, profession de sage-femme.

Fertility preservation in women with cancer: Description of 102 physician practices in major French cancer centers

The incidence of cancer in women of reproductive age is increasing, as well as survival rates. Fertility preservation strategies in patients receiving gonadotoxic treatment remain poorly evaluated in France.

This study aims to describe management of fertility preservation through a survey of physicians practicing in major French cancer centers. The analysis of responses from 102 specialists showed that organization of fertility preservation can be improved (patient information, interaction with fertility centers) and that this organization varies between cancer centers.

Oncologists indicated that despite their interest for this question, many lack recent knowledge, time, and tools which would allow them to provide patients with needed information. The presence of an oncofertility representative may be a possible solution. Given her skills and expertise, the midwife could hold a key role for

this type of patient care.

Key words: fertility preservation, neoplasms, midwifery