

Oncofertilité dans le cancer du sein, évaluation des connaissances et des pratiques en Aquitaine : sont-elles au goût du jour ?

Aurélie Chirol

▶ **To cite this version:**

Aurélie Chirol. Oncofertilité dans le cancer du sein, évaluation des connaissances et des pratiques en Aquitaine : sont-elles au goût du jour ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01199384

HAL Id: dumas-01199384

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199384

Submitted on 15 Sep 2015

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.

Université de Bordeaux

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 N° 3034

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 juin 2015 par

Aurélie CHIROL

Née le 02 octobre 1986 à Lyon

ONCOFERTILITE DANS LE CANCER DU SEIN
EVALUATION DES CONNAISSANCES ET DES PRATIQUES EN AQUITAINE :
SONT-ELLES AU GOUT DU JOUR ?

Directeur de thèse

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Rapporteur

Monsieur le Professeur Michael GRYNBERG

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI	Juge
Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD	Juge
Madame le Docteur Vanessa CONRI	Juge
Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS	Juge

Remerciements :

A mon maitre et Président du jury,

Monsieur le Professeur Claude HOCKE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Chirurgien des Hôpitaux

Chef du pôle Obstétrique-Reproduction-Gynécologie du centre Aliénor d'Aquitaine, Bordeaux.

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury.

Votre sens clinique et votre rigueur resteront pour moi des modèles.

Votre expérience chirurgicale est un puits de connaissances, et je vous remercie grandement d'avoir bien voulu m'en transmettre.

Trouver dans cette thèse l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A mon maitre et juge

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier au sein de l'Institut Bergonié, centre de lutte contre le cancer, Bordeaux

Oncologue médical

Directeur du programme de recherche de l'Institut Bergonié

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Vos connaissances, perpétuellement mises à jour via les nouvelles recommandations, font de vous un praticien d'exception.

Je vous prie d'accepter ce témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Gynécologue chirurgien et obstétricien

Chef du service gynécologie et obstétrique du CHU Nord de la Réunion.

Je vous suis extrêmement reconnaissante de votre implication dans notre formation pratique comme théorique, en chirurgie, gynécologie ou en obstétrique. Merci pour votre disponibilité, malgré votre emploi du temps surchargé.

Trouvez dans cette thèse l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maitre et juge,

Madame le Docteur Vanessa CONRI,

Praticien hospitalier au sein du service de gynécologie chirurgicale, médicale et médecine de la reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Médecin coordonnateur du Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine.

Pour toutes ces connaissances que tu as bien voulues partager avec moi, je te remercie. La passion que tu mets dans ton travail restera pour moi un modèle. Tu t'impliques dans ce domaine qui me tient tant à cœur : l'oncofertilité. Merci pour ta disponibilité et ton aide dans mon travail.

Je te pris d'accepter mon travail comme témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon maitre et juge,

Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS,

Praticien hospitalier

Responsable du service de biologie de la reproduction et CECOS de Bordeaux

Médecin coordonnateur du Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine.

Pour votre implication dans le développement du centre de préservation de la fertilité, et votre volonté d'information et d'amélioration des pratiques, recevez tout mon respect.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail

Soyez assurée de ma reconnaissance.

A mon maitre et rapporteur,

Monsieur le Professeur Michael GRYNBERG,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chef du service de Médecine de la Reproduction de l'hôpital Jean Verdier à Bondy

Président de la Société Française d'Onco-Fertilité

Incontournable dans le domaine de l'oncofertilité, c'est pour moi un honneur que vous ayez accepté de juger mon travail. Malgré vos obligations, vous vous êtes rendu disponible. Vous représentez pour moi un modèle, vos connaissances et maitrise du sujet contrastant avec votre modestie. J'admire votre souhait de populariser ces connaissances, pour les rendre accessibles à tous.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Praticien Hospitalier au sein de l'Institut Bergonié, Bordeaux

Chirurgien gynécologue

Christine, les raisons de te remercier sont nombreuses. Tes connaissances, tes conseils toujours précieux, ton tact et ta diplomatie (qui pallie la mienne, il faut bien le dire), ta rigueur, ta clairvoyance, ta méthode, ton efficacité, ta disponibilité, ta gentillesse, ton humour… Tu m'as aidé et soutenue tout au long de ce travail. J'ai eu beaucoup de chance de t'avoir comme directrice de thèse.

Pour ce que tu as fait et ce que tu es, je te remercie infiniment.

Trouves dans cette thèse, qui est aussi le fruit de ton travail, l'expression de mon admiration et de ma gratitude.

A ma famille

Avant tout à mon frérot, qui est et restera toujours mon modèle.

A mes parents, sans qui je n'aurais jamais pu en arriver là. Je leur suis reconnaissante pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Ils ont toujours respecté et soutenu mes choix. Merci

A ma famille, plus ou moins présente selon la situation géographique, mais toujours soutenante : ma grand-mère toujours à approuver mes projets, Soso toujours à proximité, tous mes tontons et taties, Caro ma belle-sœur, et bien sûr tous les couz, avec qui je reste unie malgré des parcours différents (Je ne vous le dis jamais mais je suis fière de ce que vous êtes !).

A Francky, qui malgré le concours des ECN, la thèse, les horaires de boulot, les déménagements dans l'autre hémisphère … est toujours là ! Merci d'avoir décidé de m'accompagner.

A mes chefs

A Christine, une directrice de thèse rêvée…merci !

A mes chefs, qui ont été nombreux, et ont tous (parfois malgré eux !) participés à ma formation. Mélina Hyvert, modèle humanitaire ; Luc Chevalier, tellement intéressant ; Pierre Chabanier et Denis Roux ; Vincent Brard ; Emeline Quiboeuf et Sophie Guillermet de la Mat A, parce que ce semestre fut génial ! (même si je n'aurais pas été convertie à la chirurgie… ;-)) ; Grib Nicolet et Seb Faucomprez de mon premier semestre ; Caroline Bohec et l'équipe de Pau ; les chefs de St Denis (Magali Pavard, Ananda Carassou, Pauline Zelli, May-Lise Bouvet, Vanessa Benassi, Julie Eggermont) parce que y a pas à dire vous êtes au top !! Les chefs de PMA de St Pierre et leur patience… Et Eberhard Stoeckle, Grégoire Desolneux, Benoit Renger même si de spécialités différentes.

A mes amis

Du lycée, Cécé qui est et restera « ma meilleure amie », Gillou et Vincent, Thomas, Rémi et Baptiste, Lucie. Loin des yeux, c'est vrai, mais certainement pas loin du cœur !

De Bordeaux : Tif, Michou (et Maxou), Jipé, Marion, Chrichri, Anne-Laure, Laura, Meissa et Karim, Marie et les limougeauds, Sonia. Vous m'avez permis d'apprécier ces années d'étude, à la fac ou dans les « à côté ».

Réunionnais, notamment Malika, qui m'a permis de vivre des moments tellement uniques, à Maurice comme à la Réunion. Brigitte (Bra*), pour tous ces moments partagés, notamment sur les sentiers de randonnée. Anne-Ma, entre autre ma meilleure partenaire de tennis. Léa qui m'aura fait découvrir de nouveaux horizons.

Mes amis espagnols, Berta surtout, qui m'a marquée et changée.

A mes co-internes

Océan Indien, Jessica, une amitié qui s'est créée, parcourant le même chemin, surmontant les mêmes embuches. Mathilde, même si nos chemins ont un peu divergés, nous formons un trio de choc ! Bérénice et Claire, qui nous devancent et nous conseillent. Coralie Ralot, qui m'a initiée à cette spécialité.

Bordelais (même si bien souvent non bordelais, d'ailleurs !). L'équipe des Marrons, que complètent Guigui et Julie, et Vincent. Déborah et Manon, avec qui on a quasiment vécu dans l'hôpital de Pau, notre deuxième chez nous ;-) Sophie, qui même en dernier semestre restera mon petit premier semestre, Clémentine, Claire, Valérie pour danser toute la nuit sur les quais la veille d'une journée de bloc, …

Aux autres

Aux diverses équipes de sages-femmes et d'infirmières (avec une dédicace à l'équipe de pau, peut-être parce que je les ai beaucoup côtoyées, mais avec qui je me suis vraiment bien entendue !).

Aux divers collocs qui ont partagés ma vie (Daena et Zac, Coralie et Antoine, la kazAmouny, la colloc des filles à Mayotte).

Aux poissons de l'océan Indien, et ses clubs Plongée Salée (niveau 1, Réunion), Rêve Bleu (niveau 2, Mayotte), Aquabulle (niveau 3, Réunion), pour ces moments de détente sous-marine. A Bourbon Parapente, pour le même motif mais dans les airs :-)

A ceux que je n'ai pas nommés, mais qui ont contribués, de près ou de loin, à faire de moi ce que je suis.

Table des matières

1. Avant-propos 12
1.1. Justification de l'étude 12
1.2. Les traitements du cancer du sein et leurs conséquences sur la fertilité 12
1.2.1. La chimiothérapie 13
1.2.2. L'hormonothérapie 14
1.2.3. Le poids du terrain 15
1.3. Les moyens d'évaluation de la fertilité 16
1.3.1. Evaluation clinique 16
1.3.2. Evaluation biologique : l'AMH 16
1.3.3. Evaluation échographique: compte des follicules antraux 17
1.4. Les différentes techniques de préservation de la fertilité 17
1.4.1. Suppression ovarienne transitoire 17
1.4.2. Cryopréservation embryonnaire 17
1.4.3. Conservation d'ovocytes matures 18
1.4.4. Prélèvement d'ovocytes immatures 19
1.4.5. Conservation de tissu ovarien 19

2. Introduction 21
2.1. Objectif de l'étude 21
2.2. Réalisation de l'étude en 2 parties 21

3. Matériels et méthodes 22
3.1. Partie 1 : étude sur dossier 22
3.2. Partie 2 : enquête 23

4. Résultats 24
4.1. Etude rétrospective sur dossier 24
4.1.1. La population étudiée 24
4.1.2. Les intervenants 25
4.1.3. Les thèmes abordés 25
4.1.4. Le traitement 26
4.1.5. Le désir de grossesse 26
4.1.6. Les grossesses 29
4.1.7. Modification des pratiques dans le temps 30
4.2. L'enquête 31

4.2.1. Population 31
4.2.2. Pratique courante 31
4.2.3. Connaissances 36

5. Discussion 39
5.1. Limites de l'étude 39
5.1.1. Partie 1 : étude sur dossier 39
5.1.2. Partie 2 : l'enquête 39
5.2. Discordance entre le désir des patientes et l'attitude des médecins 39
5.2.1. Ce que veulent les femmes 39
5.2.2. La réponse des médecins 40
5.3. Manque de connaissance du personnel soignant 44
5.4. Evolution des pratiques à ce jour 47
5.5. Evolution des pratiques dans l'avenir 49

6. Conclusion et perspectives 53

7. Bibliographie 54

Annexe 1 – protocoles de soin en Aquitaine 61
Annexe 2- techniques de préservation de la fertilité 65
Annexe 3 – fiche de recueil de données étude questionnaire 66
Annexe 4 – Textes de Loi 68
Annexe 5 - Serment d'Hippocrate 69

1. Avant-propos

1.1. Justification de l'étude

La fertilité après cancer est une problématique soulevée autant par les patientes que par les sociétés savantes. Le cancer du sein est le second cancer le plus fréquent dans le monde, et le premier dans la population féminine (1). Après cancer du sein, l'estimation de la survie à 5 ans en France est de 85% (2). Les patientes, fréquemment en âge de procréer, s'intéressent de plus en plus à leur qualité de vie après traitement (3). Par ailleurs, avec un âge moyen au premier enfant à 28 ans en 2014 (INSEE), la question de la fertilité va se poser pour des femmes pauci ou nullipares, jusqu'à influencer leurs choix dans les thérapeutiques à réaliser (4).

La prise en charge des femmes jeunes atteintes de cancer du sein a été codifiée par les sociétés internationales telles que l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2006 (5) puis en 2013 (6), l' European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) en 2012 (7), et en France, l'institut national du cancer InCA et l'agence de la biomédecine en 2013 (8), le Collège National de Gynécologie obstétrique CNGOF en 2014 (9), le 3ième Plan cancer en 2014 (10). Tous s'entendent pour donner une importance à l'information et à la mise en place de moyens de préservation de la fertilité avant traitements potentiellement infertilisants.

Nombre de patientes ne semblent cependant pas avoir eu l'opportunité d'être informées et impliquées dans une démarche de préservation de la fertilité.

Devant ces regrets encore exprimés, nous nous sommes interrogés sur les connaissances et la motivation des praticiens aquitains face à la thématique de l'oncofertilité dans le cancer du sein.

1.2. Les traitements du cancer du sein et leurs conséquences sur la fertilité

Il est difficile de dresser un état des lieux précis de la toxicité des traitements sur la fonction de reproduction, et cela pour plusieurs raisons :

- une évolution très rapide des protocoles thérapeutiques et une insuffisance de recul pour les protocoles actuels,
- une multiplicité des molécules, des posologies, des associations à d'autres traitements, rendant difficile l'imputation des troubles de la reproduction à l'un ou l'autre des produits utilisés,

- l'influence du contexte personnel : sexe, âge, situation familiale, susceptibilité individuelle,
- la pathologie en elle-même peut entrainer une atteinte de la fertilité (altération de l'état général, altération de l'image de soi, syndrome dépressif),
- l'atteinte pouvant aussi se manifester à distance (insuffisance ovarienne prématurée).

Le traitement repose, selon les situations cliniques, sur la chirurgie et la chimiothérapie (associée ou non aux thérapies ciblées) et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie.
Nous développerons ici la chimiothérapie et l'hormonothérapie, qui sont les traitements potentiellement hypofertilisant de la prise en charge du cancer du sein.

1.2.1. La chimiothérapie

Les protocoles actuels utilisent les composants suivants (11) :

- Les taxanes (Docétaxel = Taxotère®, Paclitaxel = Taxol®), alcaloïdes, dont le risque sur la fertilité est mal évalué
- Le Méthotrexate (MTX) ou le 5-Fluorouracile (5FU), antimétabolites, à faible risque de dysfonction gonadique
- La Doxorubicine (Adriamycine®) et l'Epirubicine (Farmorubicine®), anthracyclines, à risque intermédiaire de dysfonction gonadique
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®), agent alkylant, à haut risque de dysfonction gonadique

Les molécules sont utilisées en association selon les protocoles nationaux :

- protocole FEC100 (Fluorouracile F, Epirubicine E, Cyclophosphamide C),
- protocole AC (Doxorubicine A, Cyclophosphamide C),
- protocole FEC100 - Taxotère®,
- protocole TAC (Docétaxel T, Doxorubicine A, Cyclophosphamide C),
- protocole AC -Taxol® (Doxorubicine A, Cyclophosphamide C, Paclitaxel T),
- protocole CMF (Cyclophosphamide C, Méthotrexate M, Fluorouracile F)

Les molécules les plus nocives pour la fertilité sont les agents alkylants. Ils provoquent une fibrose de l'ovaire et un épuisement des ovocytes et follicules. Ce risque est exponentiel selon la dose reçue (12). Ils présentent un risque relatif d'insuffisance ovarienne prématurée de 3,98 (13). Une

aménorrhée définitive est observée pour 5,2g de Cyclophosphamide après 40 ans, pour 9,3g entre 30 et 40 ans, pour 20,4g entre 20 et 30 ans

La Société européenne montrait en 2012 les conséquences cliniques des différents protocoles de chimiothérapie chez les patientes de moins de 40 ans (14):

- 6 CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5FU) entrainent 30 à 80% d'aménorrhées,
- 4 AC (Adriamycine, 5FU) 13 à 90% d'aménorrhées,
- 6 à 8 FEC/FAC (5FU, Cyclophosphamide, Doxorubicine/Epirubicine) 10 à 25% d'aménorrhées,
- 4AC+4Paclitaxel 35% d'aménorrhées,
- 4AC+4docetaxel 29 à 42% d'aménorrhées,
- 6TAC (Taxotère, Doxorubicine, Cyclophosphamide) 62% d'aménorrhées.

L'étude de Berlière et al. réalisée en 2008 en Belgique étudiait l'incidence d'aménorrhée selon les deux protocoles de chimiothérapie utilisés en pratique courante en Aquitaine *(Annexe 1*). L'examen de 154 patientes non ménopausées retrouve que dans 35,5% des cas, les patientes traitées par 3 FEC100 3 Docetaxel retrouvent des cycles dans l'année suivant la fin de la chimiothérapie contre 23,7% dans le bras 6FEC100 (p=0,019). De plus, 1 an après la fin de la chimiothérapie, 43% des patientes du bras 3FEC100 3Docetaxel montrent des taux sériques hormonaux comparables à ceux de femmes non ménopausées, contre 29% du bras 6FEC100 (p<0,01) (15). L'étude de Fornier et al. de 2005 montrait déjà la faible part des taxanes dans l'apparition d'aménorrhées chimio-induites (16).

A contrario en l'absence d'aménorrhée, les expériences animales nous montrent que des cycles réguliers ne sont pas de bons indicateurs de l'impact de la chimiothérapie sur la réserve folliculaire ovarienne (17). L'âge ovarien subit un vieillissement d'une dizaine d'année, en terme de fonction reproductrice (18).

1.2.2. L'hormonothérapie

On distingue :

- Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), chez les patientes en activité génitale (ex : Tamoxifène).

- Les inhibiteurs de l'aromatase (inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase) stéroïdiens et non stéroïdiens, chez les patientes ménopausées (ex : Letrozole).

Du fait de sa tératogénicité, son administration implique une contraception.

Conformément aux conférences de consensus [Goldhirsch, 2003 (19); Mauriac, 2003(20)], une hormonothérapie adjuvante est systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative pour au moins l'un des récepteurs hormonaux (exception faite de quelques tumeurs d'excellent pronostic).

Sa durée d'administration est traditionnellement de 5 ans, voir depuis 2010 de 10 ans (21), et ce délai, repoussant d'autant le projet de grossesse, soulève ainsi le problème de la fertilité.

Une interruption de l'hormonothérapie après moins de deux ans de Tamoxifène grèverait significativement le pronostic en termes de risque de récidive ($p<0,0001$) et de mortalité par cancer du sein ($p<0,01$) (22)

1.2.3. Le poids du terrain

La perte d'ovocytes se fait de manière physiologique de la période fœtale jusqu'à la ménopause. A partir de 37 ans, une accélération du processus de destruction des ovocytes est observée, conduisant à une ménopause aux alentours de 51 ans (23)(24).

Les femmes jeunes ont plus de chance de retrouver des cycles menstruels normaux après la chimiothérapie (25), sans toutefois retrouver à âge égal le niveau de fertilité des femmes n'ayant pas reçu de chimiothérapie (26).

Les femmes présentant une aménorrhée temporaire post chimiothérapie sont plus susceptibles de développer une ménopause précoce (27)(28). Il existe une part de susceptibilité individuelle à l'apparition ou non d'une aménorrhée.

1.3. Les moyens d'évaluation de la fertilité

1.3.1. Evaluation clinique

- Les cycles :

Mauvais indicateur de la fertilité. Au moins 40 % des patientes de plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anti-cancéreux présentent une infertilité(29). On observe une réduction significative de la réserve ovarienne après chimiothérapie, y compris après récupération de cycles menstruels réguliers (29). Le retour d'une activité menstruelle ne donnent pas d'indication sur la réserve ovarienne et le risque de ménopause précoce (30). Ainsi, il existe des patientes réglées infertiles, et des patientes avec des cycles irréguliers qui développeront une grossesse.

- Les signes de ménopause :

Dépistés en pratique courante par les bouffées de chaleur. Il s'agit d'un bon indicateur d'une fertilité immédiatement altérée, mais ce tableau peut être réversible à distance de la chimiothérapie.

- autres :

Les éléments intrinsèques ou extrinsèques pouvant interagir avec la fertilité, tels le poids de la patiente (IMC), le tabagisme.

1.3.2. Evaluation biologique : l'AMH

L'hormone anti-müllerienne (AMH) est une glycoprotéine appartenant à la famille des Transforming Growth Factor beta (TGFβ), qui jouent un rôle dans la croissance et la différenciation tissulaire. Elle est produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces. Sa sécrétion est indépendante des gonadotrophines. Son taux reflète le nombre de follicules antraux et pré-antraux ovariens. Son dosage est utilisé pour prédire la réponse ovarienne lors des FIV, prédire l'âge de la ménopause, et pour ce qui nous concerne évaluer les dommages iatrogènes sur la réserve ovarienne (31).

Les valeurs normales d'AMH se situent entre 10 et 45 pmol/l. Un taux compris entre 5 et 10 pmol/l présage d'une réserve ovarienne douteuse, et un taux <5pmol/l témoigne d'une réserve ovarienne altérée (32).

La valeur prédictive de l'AMH sur la fonction ovarienne post-chimiothérapie est reconnu (33). Il apparait actuellement que l'AMH pré-thérapeutique permet de prédire l'activité ovarienne après traitement, de manière plus fiable que la FSH ou l'inhibine B (34).

1.3.3. Evaluation échographique: compte des follicules antraux

Réalisé le 3ième jour du cycle, le compte échographique des follicules antraux (CFA) permet une évaluation directe de la réserve ovarienne, le nombre de follicules entrant en croissance étant le plus souvent stable d'un cycle à l'autre chez la femme jeune (35).

On considère qu'un nombre de follicules antraux supérieur à 7 est le témoin d'une réserve ovarienne normale, entre 5 et 7 d'une réserve ovarienne douteuse, et inférieur à 5 d'un stock altéré.

1.4. Les différentes techniques de préservation de la fertilité

Résumées dans *l'Annexe 2*.

1.4.1. Suppression ovarienne transitoire

L'administration de Gonadotrophine-Releasing Hormone (GnRH) aurait pour objectif de rendre l'épithélium germinal quiescent le temps de la chimiothérapie, en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (36).

De nombreuses études ont étudiés les effets de l'administration de GnRH durant la chimiothérapie chez les patientes traitées pour cancer du sein (effets cliniques sur l'aménorrhée(37)(38), effets biologiques sur les taux d'AMH(39)(40)). Les résultats les plus fiables, se basant sur le dosage de l'AMH, restent contradictoires.

Son administration n'est à ce jour pas recommandée (7).

1.4.2. Cryopréservation embryonnaire

Méthode de référence dans la préservation de la fertilité (41), elle est spécifiée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) comme le moyen le plus efficace dont nous disposions (42). Dans une étude française multicentrique, sur 56 cycles de stimulation ovarienne pour FIV avant traitement gonadotoxique, le taux d'accouchement chez les couples ayant bénéficié d'un transfert d'embryons congelés après rémission était de 30 % (95 %, IC = 6,7-65,3 %) (43).

Elle nécessite cependant d'être en couple, avec projet parental antérieur à la maladie, ou de recourir à un don de sperme. Les protocoles de stimulation ovarienne sont en cours d'adaptation à la

pathologie mammaire hormonosensible (44). De nouveaux protocoles voient le jour, incluant un anti-œstrogène (Tamoxifène) (45), ou un inhibiteur de l'aromatase (Letrozole) (46)(47), permettant un compromis entre taux sanguins en œstrogène bas, et efficacité de la stimulation ovarienne. L'International Society for Fertility Preservation (ISFP) encourageait en 2012 ces protocoles de stimulation ovarienne chez les patientes aux tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (48). Les protocoles avec anti-aromatases permettent de récupérer un nombre identique d'ovocytes à celui obtenu en stimulation conventionnelle, en maintenant des concentrations d'estradiol sériques significativement plus basses (483 ± 278,9 pg/ml *versus* 1 464,6 ± 644,9 pg/ml, $p < 0,001$)(49).

Actuellement l'étude PRESAGE est en cours au niveau national. Elle a pour objectif d'étudier la préservation de la fertilité par stimulation ovarienne associée à du Tamoxifène et congélation ovocytaire ou embryonnaire, avant chimiothérapie pour cancer du sein.

Cette technique nécessite un délai de 2 semaines pour réaliser la stimulation ovarienne. Plusieurs études ont cependant montré que le délai nécessaire à la consultation d'oncofertilité et à la cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne était tout à fait compatible avec l'intervalle de temps laissé entre la chirurgie et le début du traitement gonadotoxique (50)

1.4.3. Conservation d'ovocytes matures

Cette méthode nécessite également une stimulation ovarienne (délai de 2 semaines). Elle est accessible à toute femme pubère, qu'elle soit en couple ou non. Les ovocytes sont préservés par vitrification. Il est ensuite réalisé une FIV ICSI.

Cette technique, autorisée en France depuis juillet 2011, est recommandée par divers auteurs(51). Sur le plan international, la vitrification ovocytaire n'est plus désormais considérée comme une technique expérimentale et est recommandée comme technique de première intention pour la préservation de la fertilité féminine (52). La large expérience des pays pratiquant depuis de nombreuses années la vitrification ovocytaire nous laisse espérer des chances élevées de grossesse dans le domaine de l'oncofertilité (53). L'étude de Rienzi *et al.* a estimé qu'avant 38 ans, la vitrification de 8 ovocytes matures permettrait un taux de naissance vivante de 46,4 % (54). Les résultats les plus

récents rapportent des taux de survies ovocytaires de 90-95 %, et des taux de fécondations et de grossesses identiques à ceux obtenus avec des ovocytes frais (55)

1.4.4. Prélèvement d'ovocytes immatures

Il n'est pas réalisé de stimulation ovarienne. Les ovocytes sont prélevés des follicules antraux, quel que soit le moment du cycle, pour ensuite bénéficier d'une maturation in vitro (MIV). Cette technique est réalisable dans l'urgence (moins d'une semaine), et semble être la moins risquée, surtout en cas de chimiothérapie néoadjuvante, quand la tumeur est encore en place(56).

A ce jour, les taux de grossesses sont inférieurs à ceux obtenus après stimulation ovarienne, mais cette technique encore expérimentale semble prometteuse (57).

1.4.5. Conservation de tissu ovarien

La cryopréservation de cortex ovarien avant réimplantation a été décrite comme une option de préservation de la fertilité (58), pouvant aboutir à une grossesse (59). Elle représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution ovarienne endocrine et exocrine. Cependant, l'indication de cette technique de préservation de la fertilité chez la patiente atteinte de cancer du sein est controversée, l'amputation du stock de follicules ne devant pas nuire aux chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne après chimiothérapie (9).

En cas de désir de grossesse, la plupart des équipes proposent la réalisation d'une autogreffe orthotopique au niveau de l'ovaire laissé en place ou au niveau de la fossette ovarienne (60). Si la cryoconservation de tissu ovarien est prévu par la loi de bioéthique, l'autogreffe des fragments de cortex ovarien reste expérimentale, dans le cadre de protocole de recherche clinique. L'étude multicentrique de Donnez *et al.* rapporte la naissances de 12 enfants pour 60 patientes greffées, ce qui laisserait espérer un taux de naissance de 20 % par autogreffe de tissu ovarien (60). Il n'existe malheureusement pas de registres internationaux exhaustifs pour connaître précisément le nombre de greffes et de naissances.

Le développement de la maturation in vitro ouvrira de nouvelles applications à cette technique.

Le risque de contamination du tissu congelé par des cellules malignes reste présent, même s'il est très faible dans les stades peu avancés de cancer du sein (61).

2. Introduction

2.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de réaliser un état des lieux, en Aquitaine, des pratiques passées et actuelles concernant l'oncofertilité, dans la prise en charge des patientes jeunes atteintes de cancer du sein non métastatique.

Les objectifs secondaires sont

- D'évaluer l'évolution des pratiques et de l'intérêt des praticiens dans le temps, concernant la fertilité de leurs patientes.
- De dégager des pistes d'amélioration des pratiques.

2.2. Réalisation de l'étude en 2 parties

Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une étude en deux parties complémentaires :

Première partie, sous forme d'une étude rétrospective sur dossiers : analysant les données retranscrites par les praticiens de l'Institut Bergonié sur les dossiers des patientes, de l'année 2000 à 2010. Elle nous a permis d'analyser les pratiques sur 10 ans, et leur modification dans le temps.

Deuxième partie, sous forme d'une enquête : analysant via un questionnaire les pratiques et les connaissances des praticiens aquitains durant l'année 2013. Elle nous a permis d'évaluer les connaissances, les pratiques et la motivation actuelles des médecins impliqués dans la prise en charge du cancer du sein (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens).

3. Matériels et méthodes

3.1. Partie 1 : étude sur dossier

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et analytique, des pratiques des médecins intervenant dans la prise en charge des patientes au sein de l'Institut Bergonié, Centre de lutte contre le Cancer, Bordeaux, France.

Population : Via la base de données recensant les cancers du sein primo traités à l'institut Bergonié, nous avons sélectionné les dossiers des patientes non ménopausées, non enceintes, âgées de 37 ans ou moins, diagnostiquées entre 2000 et 2010 comme atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique et nécessitant un traitement médical (chimiothérapie et/ou hormonothérapie). Notre population correspond aux oncologues médicaux, chirurgiens gynécologues et infirmières d'annonce ayant pris en charge ces patientes.

Critères d'exclusion : les dossiers de patientes présentant une infertilité primaire ou secondaire, une récidive de cancer du sein, un antécédent de chimiothérapie.

Variables étudiées : nous nous sommes intéressés aux consultations réalisées par les oncologues médicaux, les chirurgiens gynécologues et les infirmières d'annonce. Les comptes-rendus des consultations pré-thérapeutiques et des consultations de suivi des patientes sélectionnées ont été analysés. Ces consultations retranscrites sur logiciel informatique correspondent aux comptes-rendus dictés par le praticien ayant réalisé la consultation. Les variables étudiées correspondaient aux caractéristiques de la patiente (âge, gestité, parité, situation conjugale, caractéristiques de la tumeur, traitement reçu, laps de temps entre diagnostic de la tumeur et mise en traitement systémique) et à des critères recherchés à chaque consultation (patiente accompagnée, contraception, cycles menstruels ou signes cliniques de ménopause, désir de grossesse et attitude du médecin en fonction, informations données sur les risques hypofertilisant des traitements, apparition d'une grossesse, apparition d'une rechute)

Analyse : l'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel SPSS v22.0. Les données qualitatives sont décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages, les données quantitatives par leurs moyennes, médianes, minimum et maximum. Pour les données qualitatives la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test de Fisher quand les effectifs le justifiaient. Les associations pour les données quantitatives ont été

recherchées par un test de Wilcoxon ou un T-test en fonction de la distribution de ces données. Un *p* <0,05 est considéré comme statistiquement significatif.

3.2. Partie 2 : enquête

Nous avons réalisé une enquête anonyme rétrospective, inspirée de questionnaires précédemment utilisés en Angleterre (62) et en région PACA (63). L'enquête invitait les praticiens à répondre par e-mail et de manière anonyme à un questionnaire en ligne (*Annexe 3*), via le logiciel survey monkey. Deux relances ont été faites, à 1 mois et 4 mois de l'envoi de l'enquête. L'enquête s'est déroulée entre le 29/4/14 et le 23/9/14

Population : les praticiens sélectionnés correspondaient aux oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, et gynécologues chirurgiens amenés à prendre en charge en Aquitaine en 2013 des patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein non disséminé. Les adresses e-mail de ces praticiens ont été fournies par le Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (3C).

Critères d'exclusion : praticiens répondant par retour de mail ne pas s'être occupé de patientes correspondant aux critères durant l'année 2013.

Variables étudiées : il s'agit de l'âge, du sexe et de la spécialité des médecins participants. Les connaissances concernant les techniques et indications de préservation de la fertilité, ainsi que les pratiques courantes des praticiens étaient évaluées par des questions fermées avec possibilités de réponse : oui/non/ne se prononce pas, ou questions à choix multiples. Les questions abordaient les techniques de cryoconservation ovarienne, embryonnaire, d'ovocytes matures ou immatures. Les praticiens étaient interrogés sur l'information qu'ils dispensaient à leurs patientes concernant les risques de stérilité après traitement du cancer et les possibilités de conservation de gamètes. Le nombre de patientes adressées en consultation d'oncofertilité était demandé sur l'année 2013, ainsi que la rapidité de leur prise en charge.

Analyse : l'analyse des données a été réalisée avec le logiciel SAS v 9.3. Les résultats ont été exprimés en nombre, moyenne et pourcentage.

4. Résultats

4.1. Etude rétrospective sur dossier

4.1.1. La population étudiée

La population initiale est de 237 patientes. Ont été exclues les patientes hystérectomisées (n=1), celles ayant bénéficié de ligature de trompes (n=1), les récidives (n=3), les patientes considérées comme infertiles avant prise en charge (n=1), les patientes ayant bénéficié de chimiothérapie avant le diagnostic du cancer du sein (n=1). Au final, la population comporte N=230 patientes *(tableau 1)*, âgées de 20 à 37 ans (moyenne 33,5 ans). Au moment du diagnostic, elles ont entre 0 et 5 enfants (médiane à 1 enfant).

tableau 1 - Caractéristiques des patientes

caractéristiques	Effectif	Taux
Nombre d'enfants :		
0	57	25,3
1	61	27,1
2	87	38,7
3 ou plus	20	8,8
Stade tumoral :		
T0	22	9,7
T1	66	29,2
T2	90	39,8
T3	37	16,4
T4	11	4,9
Grade tumoral :		
1	17	7,7
2	102	46,4
3	101	45,9
Envahissement ganglionnaire		
N0	154	68,1
N1	70	31
N2	2	0,9
Traitement reçu		
chimiothérapie adjuvante	124	54,9
chimiothérapie néo adjuvante	88	38,9
chimio + hormonothérapie	134	59,3
chimio + immunothérapie	46	20,4
hormonothérapie seule	14	6,2

Parmi ces patientes, 226 sont suivies à l'institut Bergonié en pré-thérapeutique, 217 sont suivies à l'institut en surveillance post thérapeutique.

4.1.2. Les intervenants

Cinq cent quatre-vingt-dix consultations pré-thérapeutiques ont été étudiées, réalisées par des chirurgiens gynécologues, des oncologues médicaux, des infirmières d'annonce, ou issu d'un comité ou d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

La première consultation est le plus souvent réalisée par le chirurgien dans 47,3% des cas (107 patientes) puis en consultation pluridisciplinaire ou « comité sein » (un chirurgien, un oncologue médical et un radiothérapeute) dans 41,2% des cas (93 patientes), et enfin l'oncologue médical dans 9,7% des cas (22 patientes). La prise en charge avant instauration du traitement est souvent multidisciplinaire. Cependant 30 patientes (13,3%) n'ont vu qu'un intervenant avant la mise en traitement (un chirurgien pour 19 patientes et un oncologue pour 11 patientes).

Depuis 2004 (mise en place du dispositif de RCP post-opératoire en 2003 à l'Institut Bergonié), 105 patientes (68,6%) ont vu leur dossier discuté en RCP en pré-thérapeutique. Depuis 2006 (mise en place d'une infirmière d'annonce à l'institut), 54,9% des patientes ont bénéficié d'une consultation pré-thérapeutique avec infirmière d'annonce (62 consultations pour 113 patientes), et 77,2% depuis 2008.

Après mise en traitement, 830 surveillances ont été étudiées, réalisées par l'oncologue médical (525 soit 63,3% des consultations), le chirurgien gynécologue (266 soit 32% des consultations), les comités sein et RCP.

4.1.3. Les thèmes abordés

Ils sont décrits dans le *tableau 2*

tableau 2 - thèmes abordés

	Effectif	Taux
thèmes abordés en pré-thérapeutique		
en couple	67	29,6
parité	194	85,8
contraception	165	73,0
cycles menstruels	96	42,4
information des risques sur fertilité	26	11,5
livret d'information des risques remis	14	6,2
thèmes abordés au cours du suivi		
signes de ménopause	127	56,2
cycles menstruels	177	78,3

Les praticiens s'intéressant le plus aux thèmes rattachés à la fertilité sont les chirurgiens et les comités : la parité est mentionnée dans 78,6% des consultations des chirurgiens et 64,6% des comités ($p<0,001$) ; la contraception dans 61,8% des consultations de chirurgiens et 53,4% des comités ($p<0,001$) ; les cycles menstruels dans 37,7% des consultations de chirurgiens et 33,9% des comités.

En ce qui concerne le caractère hypo-fertilisant des traitements, une information est fournie majoritairement par l'oncologue médical (57,7%), puis en comité sein (11,5%), et enfin par le chirurgien (7,7%). Il n'est pas retrouvé de caractéristique de la patiente influençant le praticien à délivrer l'information : ni l'âge ($p=0,85$), ni le fait que la patiente soit accompagnée ($p=0,25$), ni le statut conjugal ($p=0,35$), ni le nombre d'enfants ($p=0,84$). Par contre, l'information concernant la fertilité est significativement plus souvent donnée si la patiente exprime un désir de grossesse ($p=0,026$).

4.1.4. Le traitement

Le laps de temps entre la RCP et la mise en traitement médical varie comme suit :

- de moins d'une semaine à 4 semaines, médiane à 1 semaine pour les patientes bénéficiant de chimiothérapie néo-adjuvante
- de moins d'une semaine à 7 semaines, médiane à 3 semaines pour les chimiothérapies adjuvantes.

Le laps de temps entre le diagnostic anatomopathologique de la tumeur et la mise en traitement médical varie

- de 1 à 6 semaines, médiane à 1 semaine pour les patientes bénéficiant de chimiothérapie néo-adjuvante
- de 1 à 12 semaines, médiane à 4 semaines pour les chimiothérapies adjuvantes.

4.1.5. Le désir de grossesse

4.1.5.1. Pré-thérapeutique :

Un désir de grossesse est exprimé en pré-thérapeutique par 11 patientes (4,9%), dont 3 patientes lors de la première consultation. Sur ces 11 patientes, uniquement 4 reçoivent une

information sur le caractère potentiellement hypo-fertilisant des traitements médicaux. Les caractéristiques de ces patientes sont exprimées *tableau 3.*

Du fait de l'effectif réduit, il n'est pas possible de dégager un profil de patientes susceptibles d'exprimer un désir de maternité. On remarque cependant qu'elles ont entre 28 et 37 ans, les patientes plus jeunes ne soulevant pas la problématique.

tableau 3- patientes exprimant un désir de grossesse, avant traitement

	Effectif	Taux
chimiothérapie adjuvante	2	18,2
chimiothérapie néoadjuvante	6	54,5
hormonothérapie seule	3	27,3
chimiothérapie + hormonothérapie	4	36,4
refus de la chimiothérapie	1	9,0
refus de l'hormonothérapie	1	9,0
information sur les risques reçue	4	36,4
préservation de la fertilité proposée	0	0,0

Sur les 11 patientes exprimant un désir de grossesse avant traitement, 6 l'ont réitéré en post thérapeutique, 5 n'en ont plus parlé. Deux patientes expriment une opposition au protocole de soin prévu, en raison de leur désir de grossesse.

4.1.5.2. Durant le suivi :

Lors du suivi, 49 patientes ont exprimé un désir de grossesse (21,7%), 6 un désir de stérilisation tubaire (2,7%). Parmi celles exprimant un désir de grossesse, 24 femmes ont été encouragées dans leur projet (48%). Sept patientes ont été découragées de façon transitoire (découragées avant d'être encouragées par la suite).

Les caractéristiques de ces patientes sont exposées *tableau 4*

tableau 4 - patientes exprimant un désir de grossesse, durant le suivi		
	Effectif	Taux
chimiothérapie	19	38,0
chimiothérapie + hormonothérapie	29	58,0
hormonothérapie seule	2	4,0
arrêt prématuré de l'hormonothérapie	6	12,0
grossesse découragée	20	40,0
grossesse secondairement encouragée	7	14,0
grossesse encouragée d'emblée	17	34,0
désir réitéré	22	44,0
survenue d'une grossesse désirée	14	28,0
survenue d'une grossesse non désirée	3	6,0
recours à RCP (autoriser la grossesse)	5	10,0
recours à l'AMP	4	8,0
adoption	1	2,0
rechute	8	16,0

En ce qui concerne l'approbation du praticien face à un désir de grossesse, différents facteurs entrent en jeu (*tableau 5*). Il existe une association statistiquement significative entre le stade tumoral au moment du diagnostic et le fait d'encourager ou non la grossesse, avec 66,7% des patientes T0T1 ayant un désir de grossesse qui y sont encouragées, contre 32,1% des T2/T3/T4 (p=0,017). De même, on observe que la proportion de grossesses découragées augmente avec le grade: 20% pour les grades 1, 48% pour les grades 2, et 66,7% pour les grades 3. Il n'existe cependant pas de différence significative entre les tumeurs de bas grade (1 et 2) et les tumeurs de haut grade (p=0,12). L'âge (p=0,38), la parité (p=0,93), le traitement reçu ou le désir de grossesse réitéré (p=0,72) n'apparaissent pas comme des facteurs influençant le praticien à encourager une grossesse.

tableau 5 - caractéristiques influençant l'accord de la grossesse			
caractéristiques	encouragées	non encouragées	significativité
âge	35,3 (25; 42)	34,2 (28; 40)	p=0,38
stade T0T1	14 (66,7%)	7 (33,3%)	p=0,017
stade T2T3T4	9 (32,1%)	19 (67,9%)	p=0,017
grade 1	4 (80,0%)	1 (20,0%)	NA
grade 2	13 (52,0%)	12 (48,0%)	NA
grade 3	6 (33,3%)	12 (66,7%)	NA
nulliparité	10(43,7%)	11 (56,3%)	p=0,93
désir réitéré	10 (50,0%)	10 (50,0%)	p=0,72

Les praticiens semblent encourager les patientes à un projet de grossesse à condition d'être au moins à 24 mois du traitement par chimiothérapie, qu'il y ait ou non hormonothérapie (spécifié dans les dossiers de 22 patientes). Cependant, quel que soit les caractéristiques de la tumeur initiale, certains praticiens ne recommandent pas la grossesse avant les 5 ans d'hormonothérapie (10 patientes). Enfin, d'autres retranscrivent le désir de grossesse dans le dossier médical, sans spécifier ni encouragement, ni opposition (7 cas).

4.1.6. Les grossesses

Au final, 14 patientes ont présenté au moins une grossesse, dont pour une patiente une grossesse obtenue par Aide Médicale à la Procréation AMP *(tableau 4*). Cinq dossiers ont été présentés en RCP afin d'autoriser la grossesse (*tableau 4*). Trois recours à l'AMP ont été accordés après discussion en RCP. Trois grossesses non désirées, survenues durant l'immunothérapie, se sont soldées par une interruption volontaire de grossesse IVG.

Sur les 11 patientes exprimant un désir de grossesse en pré-thérapeutique, une grossesse est spécifiée pour une seule d'entre elles. Sur les 14 femmes ayant eu une grossesse, 13 avaient exprimé leur désir durant leur suivi. Deux patientes ont eu 2 grossesses, et une patiente 3 grossesses.

Les grossesses surviennent indifféremment selon le traitement ou l'association de traitements reçus (*tableau 6*), et entre 1 et 7 ans après la fin du traitement par chimiothérapie (après l'initiation du traitement si traitée par hormonothérapie seule), avec une médiane à 4 ans. Neuf grossesses sont obtenues à plus de 5 ans du traitement, mettant en avant le caractère non exhaustif du taux de grossesses, du fait d'un suivi plus court pour nombre de nos patientes.

tableau 6 - descriptif des grossesses selon traitement

traitement reçu	Fréquence	Taux
hormonothérapie seule	1	7,1
chimiothérapie seule	5	35,7
chimiothérapie + immunothérapie	3	21,4
chimiothérapie + hormonothérapie	4	28,6
chimiothérapie + hormonothérapie + immunothérapie	1	7,1

4.1.7. Modification des pratiques dans le temps

En 2003 a été mis en place le premier plan cancer, en 2009 le second. Tous deux incluent des recommandations à la pratique clinique, notamment concernant la fertilité.

L'évolution des pratiques dans le temps est exposée *tableau 7*

tableau 7 - évolution des pratiques dans le temps

pratiques	avant 2003 (N=45)	2003-2009 (N=165)	après 2009 (N=15)	total (N=225)	significativité
information sur les risques	1 (2,2%)	10 (6,1%)	1 (6,7%)	12 (5,3%)	NA
livret d'information remis	0 (0,0%)	14 (8,5%)	0 (0,0%)	14 (6,2%)	NA
contraception abordée	31 (67,4%)	119 (72,1%)	15 (100,0%)	165 (73,0%)	p=0,042
cycles menstruels abordés	22 (47,8%)	76 (46,1%)	8 (53,3%)	106 (46,9%)	p=0,86
situation conjugale abordée	13 (28,3%)	88 (53,3%)	10 (66,7%)	111(49,1%)	p=0,004
nombre d'enfants spécifié	41 (89,1%)	147 (89,1%)	14 (93,3%)	202 (89,4%)	NA

Le livret d'information n'a été remis que sur la période 2003-2009.

Si l'on observe les pratiques avant la mise en traitement, sur les périodes avant 2003, entre 2003 et 2009, après 2009, l'intérêt des praticiens est significativement accrue dans le temps en ce qui concerne la contraception (p=0,042) et la situation conjugale (p=0,004)

L'expression du désir de grossesse des patientes semble quant à lui stable dans le temps : 12 patientes (26,1%) avant 2003, 39 patientes (23,6%) entre 2003 et 2009, et 3 patientes (20,0%) après 2009 (p=0,88).

4.2. L'enquête

4.2.1. Population

L'étude a été proposée à 73 praticiens. Trois ont répondu ne pas s'être occupés de patientes correspondant aux critères d'inclusion durant l'année 2013. La population étudiée est donc de N=70 praticiens. Au final, 29 questionnaires ont été remplis, soit un taux de réponse de 39,7%.

Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le *tableau 8*

Tableau 8 - caractéristiques de la population interrogée

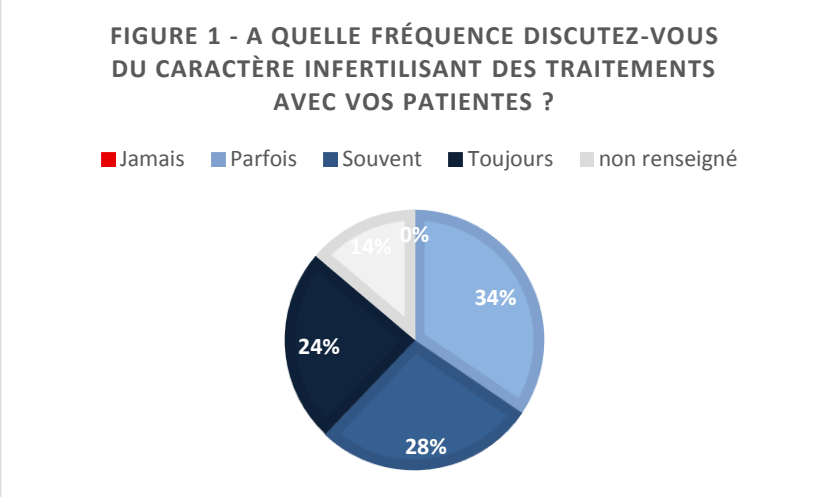
profession	fréquence	taux
chirurgien gynécologue	17	58,6
oncologue médical	6	20,7
radiothérapeute	6	20,7
sexe		
femme	14	48,3
homme	13	44,8

Une majorité de chirurgiens gynécologues ont participés à l'étude (58,6%).

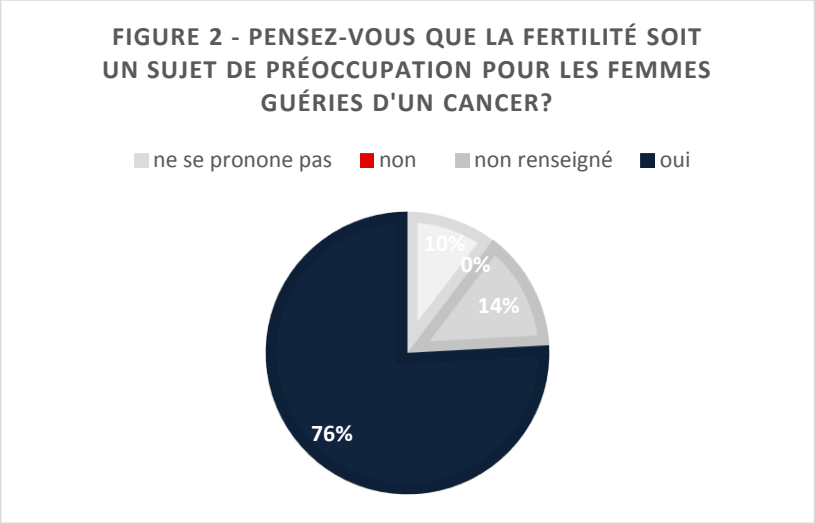
Les participants ont entre 31 et 61 ans, médiane à 44 ans.

4.2.2. Pratique courante

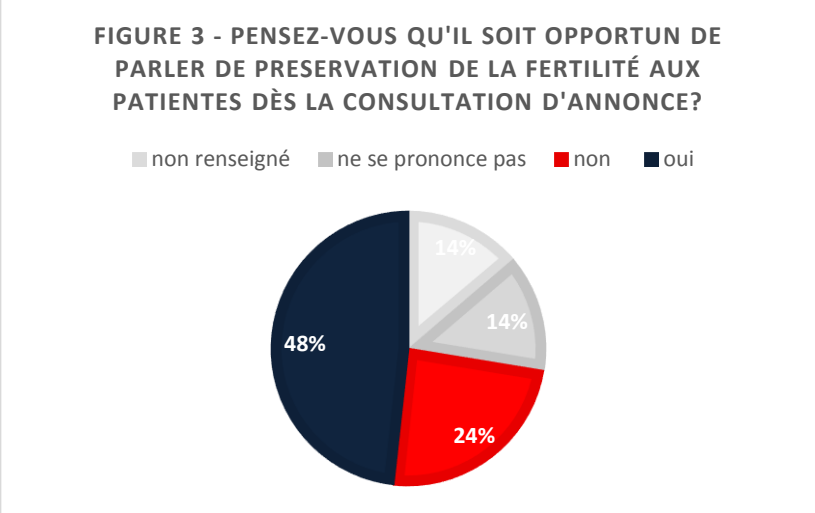
La plupart des personnes interrogées discutent « parfois » du caractère infertilisant des traitements avec leurs patientes (10 réponses soit 34,5%). Aucun des répondants n'en discute « jamais » (*figure 1*).



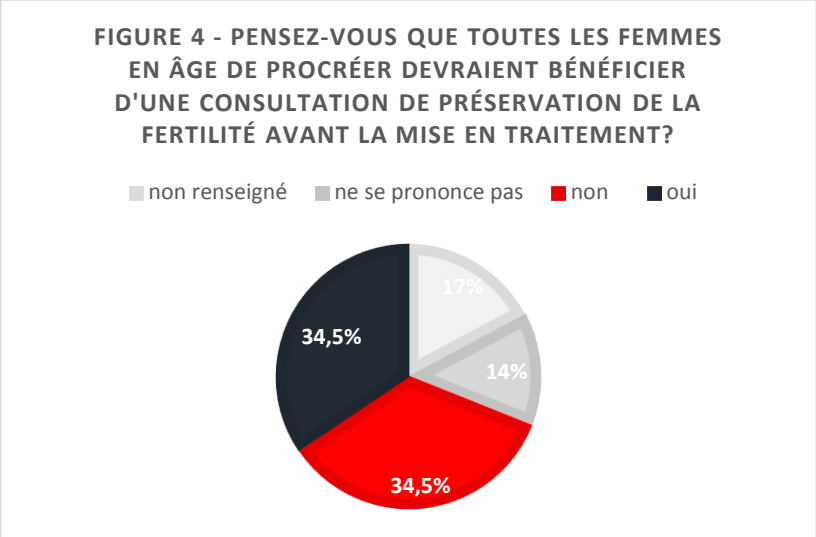
La grande majorité des praticiens estime que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer (22 réponses soit 75,9%) (*figure 2*)



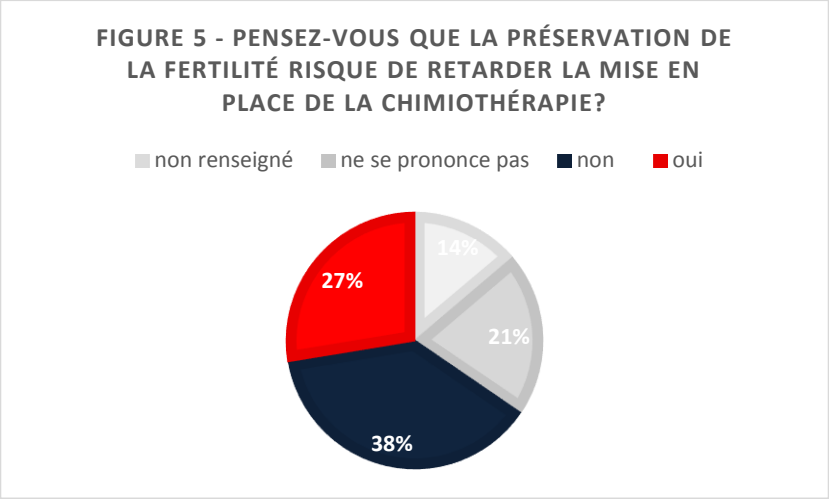
La plupart envisageraient de parler de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce (14 soit 48,3%, contre 7 soit 24,1% qui ne le souhaitent pas) (*figure 3)*



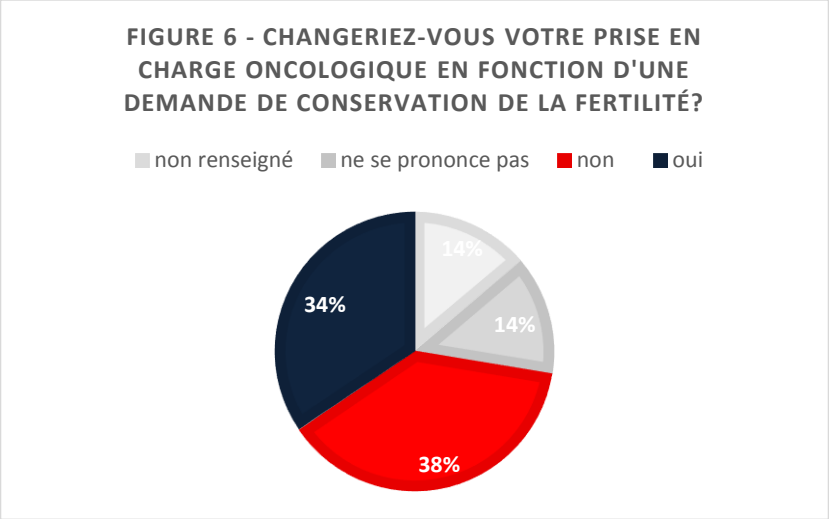
En ce qui concerne la mise en place de consultation systématique d'oncofertilité, les avis sont partagés : 10 seraient pour, 10 seraient contre (*figure 4)*



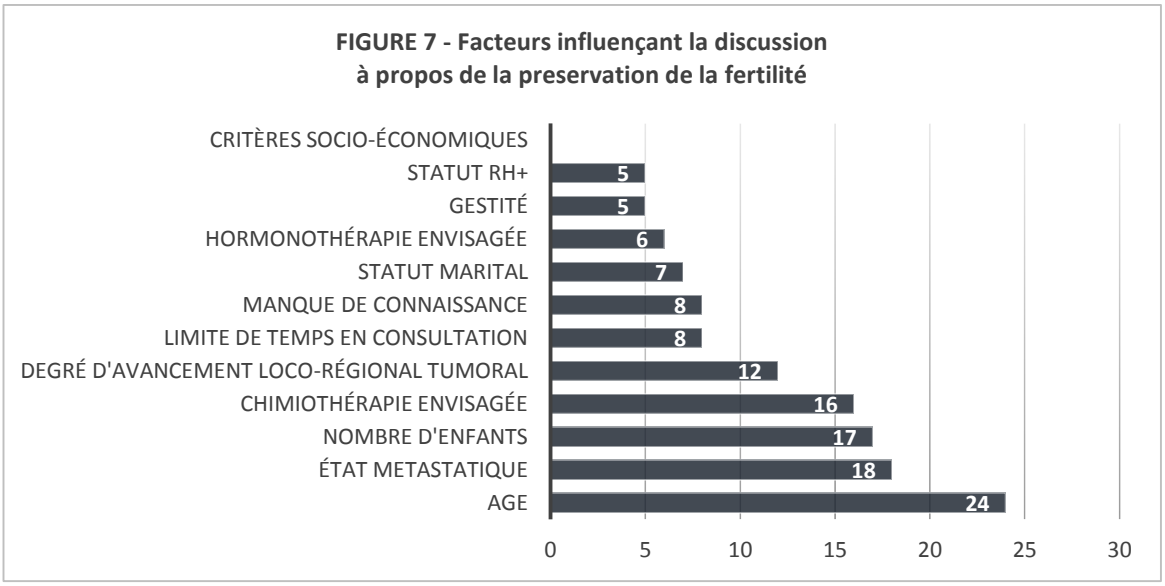
Huit praticiens (27,6%) estiment que la préservation de la fertilité risque de retarder la chimiothérapie (f*igure 5*)



Enfin, 10 praticiens (34,5%) changeraient leur prise en charge oncologique en fonction d'une demande de conservation de la fertilité, contre 11 (37,9%) qui ne la changeraient pas (*figure 6)*



Les facteurs influençant la discussion à propos de la fertilité sont représentés dans la *figure 7*



Les facteurs majoritairement désignés sont l'âge de la patiente (82,8%), l'état de dissémination de la tumeur (62,1%), le nombre d'enfant de la patiente (58,6%), si un traitement systémique par

chimiothérapie est envisagé (55,2%). Ensuite viennent le degré d'avancement loco-régional de la tumeur (41,4%), le manque de temps en consultation (27,6%), le statut marital de la patiente (24,1%), si un traitement par hormonothérapie est envisagé (20,7%), les antécédents de grossesse n'ayant pas abouti à une naissance (17,2%), la positivité aux récepteurs hormonaux de la tumeur (17,2%).

Les critères socio-économiques ne sont pas désignés par les praticiens comme influençant la discussion à propos de la préservation de la fertilité.

En 2013, en Aquitaine, les praticiens interrogés ont adressés entre 0 et 15 patientes à une unité spécialisée dans la préservation de la fertilité, médiane à 0. Ceci est détaillé dans le *tableau 9*

tableau 9 - Nombre de patientes adressées à un spécialiste, par praticien

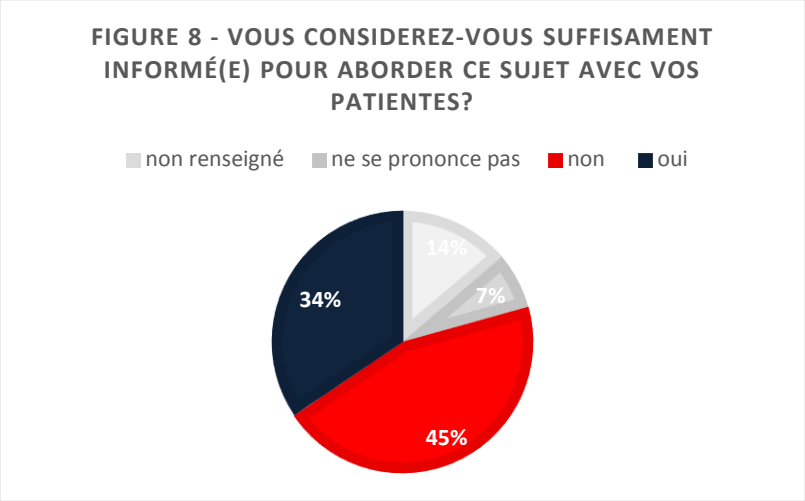
nombre de patientes adressées	nombre de praticiens
0	16
1	3
2	1
4	2
10	1
15	1

En ce qui concerne les patientes adressées en consultation spécialisée, 4 praticiens nous rapportent que pour la plupart d'entre elles, il s'agissait d'une demande de la patiente. Au contraire, pour 3 praticiens il ne s'agissait pas d'une demande émanant de la patiente, la consultation étant proposée par le praticien. Un praticien répond que « cela dépend ».

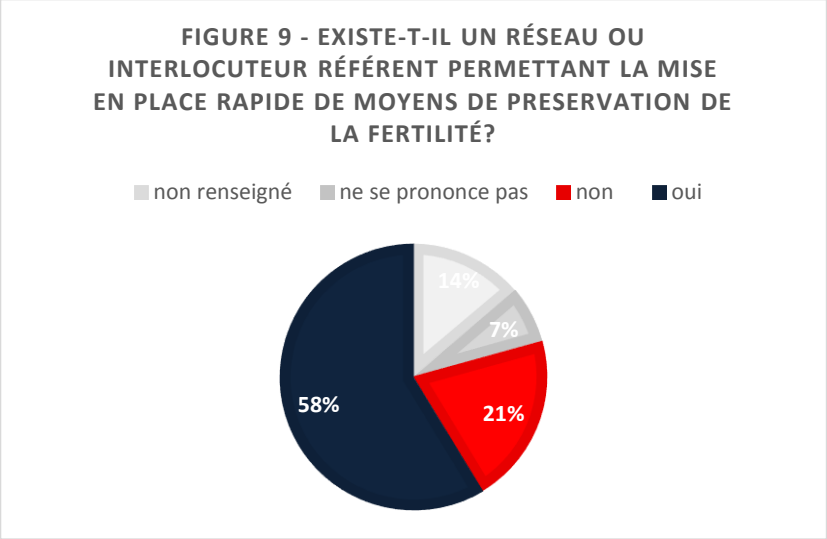
Entre la consultation avec le médecin interrogé et la consultation spécialisée dans la préservation de la fertilité, 2 praticiens signalent qu'il s'est passé moins d'une semaine, 5 entre 1 et 2 semaines, 1 praticien plus de 2 semaines.

4.2.3. Connaissances

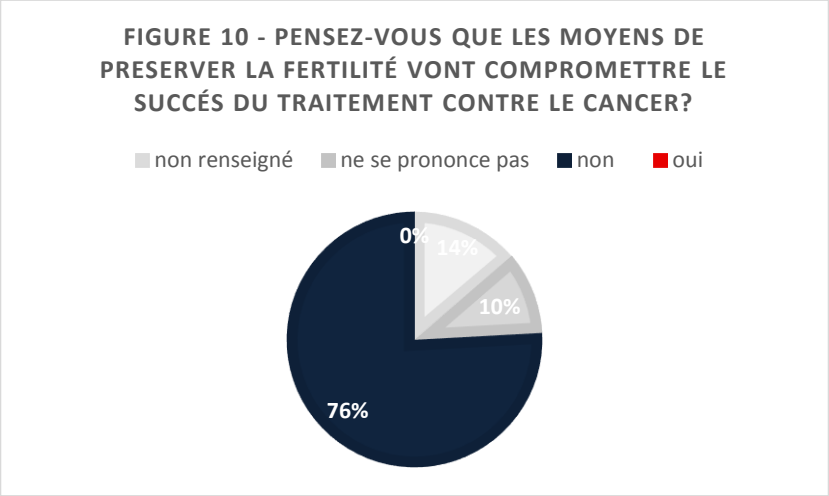
Près de la moitié des médecins ne se considèrent pas suffisamment informés pour aborder le sujet de la préservation de la fertilité avec leurs patientes (13 soit 44,8%) (*figure 8*)



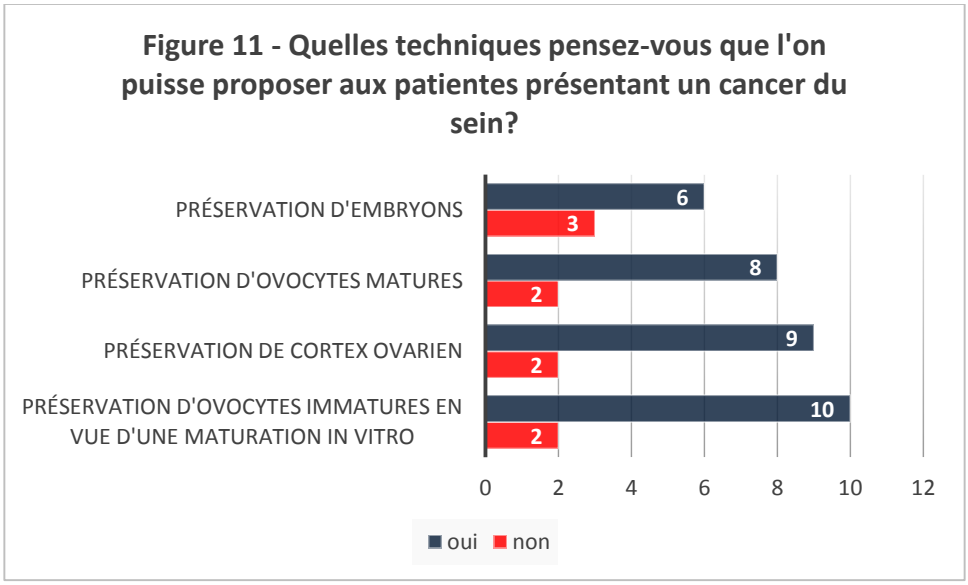
Quant à l'existence d'un réseau ou interlocuteur réfèrent en oncofertilité, 6 (20,7%) n'en connaissent pas l'existence (*figure 9*)



Aucun praticien ne pense que les moyens de préserver la fertilité vont compromettre le succès du traitement contre le cancer (*figure 10*)



A propos des diverses techniques de préservation de la fertilité, du point de vue des praticiens interrogés, la préservation d'ovocytes immatures en vue d'une maturation in vitro apparait comme la technique de première intention, suivie par la préservation de cortex ovarien, la préservation d'ovocytes matures et enfin la cryopréservation embryonnaire (*figure 11*)



Enfin, en ce qui concerne la cryopréservation d'embryons, la majorité des praticiens ne se sont pas prononcés pour les divers items (*tableau 10*).

Le statut marital apparait comme un obstacle majeur pour 13 praticiens (44,8%), mais pour tous ceux qui ont répondu, cette technique est une technique validée, qui n'est pas associée à un risque accrue de rechute du cancer du sein.

tableau 10 - cryopréservation embryonnaire

à propos de la cryopréservation d'embryons	ne se prononce pas	tout à fait d'accord	d'accord	en désaccord	en total désaccord
cela concerne les patientes avec un cancer RH+	15 (51,77%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	1 (3,5%)
cela concerne les patientes avec un cancer RH-	13 (44,8%)	2 (6,9%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)	1 (3,5%)
cela concerne les patientes célibataires	8 (27,6%)	0	0	8 (27,6%)	5 (17,2%)
c'est une technique encore expérimentale	11 (37,9%)	0	0	6 (20,7%)	4 (13,8%)
cette technique est associée à un risque accru de rechute du cancer du sein	12 (41,4%)	0	0	6 (20,7%)	4 (13,8%)

En bleu, réponses exactes

En rouge, réponses inexactes

5. Discussion

5.1. Limites de l'étude

Différents biais peuvent être identifiés, inhérents à la réalisation de ces deux études

5.1.1. Partie 1 : étude sur dossier

Biais d'information : il est possible que le sujet de l'oncofertilité soit abordé en consultation, mais que le praticien n'ai pas jugé nécessaire de le retranscrire dans son compte-rendu. Ce cas de figure dénote dans tous les cas que la fertilité n'est pas une priorité pour le praticien, qui insiste d'avantage sur son examen clinque ou sur d'autres problématiques.

Biais de mémoire : nous n'avons pas d'indication du laps de temps entre la consultation et la dictée du compte-rendu. Si celui-ci n'est pas fait immédiatement, il existe une possibilité d'omettre des données de la consultation dans le compte-rendu.

Biais de perdus de vue : des désirs de grossesse, ou des grossesses effectives, restent inconnus des praticiens de l'Institut Bergonié si la patiente n'y est plus suivie.

5.1.2. Partie 2 : l'enquête

Biais de sélection : d'une part du fait d'une liste d'adresses électroniques fournies par un tiers (Réseau de Cancérologie d'Aquitaine), pouvant rendre la liste non exhaustive ; d'autre part par le taux d'abstention dans la participation à cette étude, les praticiens participants diffèrent probablement de la population générale de par leur intérêt face au sujet. Les praticiens enclins à répondre au questionnaire sont certainement davantage intéressés par le sujet.

Biais de déclaration : les pratiques rapportées par le praticien peuvent différer de sa pratique réelle.

Biais de mémoire : étude rétrospective sur l'année passée.

5.2. Discordance entre le désir des patientes et l'attitude des médecins

5.2.1. Ce que veulent les femmes

On estime que 70 % des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement (64). Cela contraste avec nos résultats (21,7%),

dû au relai du suivi par les praticiens hors institut, mais aussi à l'interrogatoire des praticiens non centré sur ce sujet lors de la consultation.

Les données de la littérature nous révèlent des difficultés psychosociales engendrées par l'état de ne pas avoir d'enfant. Malgré des interrogations sur le risque pour la descendance, le projet parental traduit, chez les patientes ayant été traitées pour un cancer, un sentiment de « bonne santé ». Elles considèrent que la maladie est une expérience enrichissante dans leur rôle parental, et sont même moins exposées au stress du quotidien (65). La peur d'être infertile est fréquemment citée par les patientes comme sujet d'inquiétude, et cela peut avoir un impact sur la qualité de vie (66). De plus, on observe une amélioration du moral des patientes durant la chimiothérapie et la radiothérapie après avoir préservé leur fertilité, ou même seulement après avoir été informées des possibilités de préservation (67).

Dans son étude téléphonique, réalisée en 2008 auprès de 282 patientes françaises, Mancini et al. a interrogé des femmes âgées de 20 à 44 ans ayant été traitées pour un cancer. Sur les 37% de femmes avec une infertilité induite par les traitements, 30% d'entre elles rapportent qu'elles n'ont pas été informées des risques des traitements (68). Duffy et al. retrouve également que la moitié des patientes n'ont pas souvenir de discussion sur la fertilité au moment du diagnostic (69). Celles qui en ont un souvenir ne sont pas satisfaites en termes de qualité et de quantité d'information fournies (70)(71). Partridge et al. retrouve que 73% des patientes traitées pour un cancer du sein s'intéressaient à leur fertilité, même celles ayant déjà un enfant. Pourtant, seulement 17% ont bénéficié d'une consultation avec un spécialiste de la fertilité (70).

Une interview de 19 patientes en Angleterre montrait qu'encore en 2013, celles-ci se plaignent d'un manque d'information (72).

5.2.2. La réponse des médecins

Tout d'abord, nous soulignons le fait que la limite d'âge des patientes étudiées a été fixée à 37 ans. Cela nous permettait d'une part d'avoir l'attitude des médecins face à une population homogène (les patientes de plus de 37 ans faisant partie d'une population à haut risque, nécessitant une prise en charge particulière). D'autre part, nous pouvions ainsi étudier les prises en charge des praticiens

sans pressions extra-médicales : la fécondation in vitro est pratiquée en France jusqu'au 43ième anniversaire, laissant le temps à une patiente de 37 ans de réaliser 5 ans d'hormonothérapie.

Dans notre étude, la plupart des praticiens interrogés discutent « parfois » du caractère infertilisant des traitements avec leurs patientes. Aucun répond ne « jamais » en discuter, probablement en lien avec un biais de sélection. La majorité estime que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer. Le nombre de patientes référées à un spécialiste de la fertilité est cependant très variable d'un praticien à l'autre, allant de 0 à 15 sur l'année 2013, avec une médiane à 0. La plupart des praticiens pensent opportun de parler de la fertilité aux patientes dès la consultation d'annonce.

En région PACA-Corse (63) en 2012, un questionnaire rempli par 225 praticiens montre que lors de la consultation d'annonce, 24% des médecins informaient « toujours » leurs patientes sur les risques de stérilité après traitement anti-cancéreux, 30% « souvent », 32% « rarement » et 14% « jamais ». En ce qui concerne les possibilités de préservation de la fertilité avant traitement, 18% informaient « toujours » leurs patientes, 17% « jamais ». Entre janvier et avril 2012, plus de la moitié des médecins n'avaient envoyé aucun patient en consultation d'oncofertilité.

5.2.2.1. Influence de critères liés à la patiente et à la maladie

Dans notre étude, les facteurs influençant la discussion à propos de la fertilité sont l'âge de la patiente, l'état d'avancement de la maladie, la parité, le traitement envisagé. Dans une moindre mesure sont aussi notés le manque de temps en consultation, le statut marital. Les critères socio-économiques ne sont pas identifiés par les praticiens comme influençant la discussion à propos de la préservation de la fertilité.

En Californie, sur 1041 patientes étudiées, l'âge et le désir de grossesse au moment du diagnostic, ainsi que le niveau d'éducation sont significativement associés à une information sur les moyens de préserver la fertilité. On retrouve un taux de 61% de patientes informées des risques liés aux traitements anti-cancéreux. L'âge et le désir de grossesse au moment du diagnostic, la parité et le niveau d'éducation sont significativement associés à une démarche de préservation de la fertilité (73).

La différence concernant le niveau d'étude s'explique par le fait que les patientes ayant fait des études supérieures sont plus enclines à aborder le sujet de la fertilité en consultation. Si le sujet n'est pas abordé par le praticien, elles ont d'avantage tendance à chercher d'elles-mêmes les informations (69). L'âge avancé au premier enfant dans cette classe socio-économique est une autre explication.

Ces données sont confirmées par diverses études (méta-analyse de 24 études), qui constatent également une grande disparité dans l'information des patientes, avec des taux de 34 à 72% de patientes informées des risques des traitements sur la fertilité (74).

En Caroline du Nord en 2007 (75), les raisons les plus souvent retrouvées pour ne pas aborder le sujet sont : le mauvais pronostic de la tumeur (53%), l'urgence de la mise en traitement (24%), la non nulliparité de la patiente (24%). Près de la moitié des praticiens (45%) n'ont jamais référé de patientes à un spécialiste de la fertilité, 15% le fond en pratique courante. Les raisons les plus fréquentes pour ne pas adresser une patiente en consultation spécialisée sont : le désintérêt de la patiente quant à la préservation de la fertilité (39%), et l'urgence à mettre en place le traitement (13%). Le désintérêt des patientes exprimé par les praticiens est cependant en contradiction avec les attentes des patientes retrouvées dans diverses études (70). Tous les praticiens sont d'accord avec le fait qu'ils ont la responsabilité d'informer les patientes sur la possibilité que les traitements altèrent de manière permanente leur fertilité (75).

En Grande Bretagne, les facteurs influençant les praticiens à aborder le sujet de la fertilité sont: l'âge (78%), les caractéristiques tumorales (37,9%), l'urgence à mettre en place la chimiothérapie (37,3%), le nombre d'enfant (33,5%), le statut conjugal (24,7%), la présence de récepteurs hormonaux (22,6%) (62).

Cependant, les données concernant les patientes traitées pour cancer du sein doivent rester encourageantes. Goodman et al. a réalisé une étude rétrospective sur 199 patientes traitées pour cancer (2008-2010), et montrait que les patientes atteintes d'un cancer du sein reçoivent 10 fois plus souvent une information sur la préservation de la fertilité par un spécialiste en oncofertilité contrairement aux femmes atteintes d'autres cancers. On observe toujours par ailleurs cette disparité selon l'âge, avec 3 fois plus de femmes de moins de 35 ans adressées à des consultations de

préservation de la fertilité, et selon la parité, avec 4 fois plus de femmes nullipares adressées à ces mêmes consultations (76).

5.2.2.2. Influence de critères liés aux praticiens

Dans notre étude, les praticiens aquitains ayant majoritairement participés à l'enquête, et donc probablement les plus intéressés par la problématique, sont les chirurgiens gynécologues. De même, dans l'étude sur dossier, les praticiens de l'institut Bergonié s'intéressant le plus au thème de la fertilité sont les chirurgiens gynécologues.

L'étude américaine de Forman et al. auprès de 249 praticiens confirmait que plus de la moitié des praticiens réfère rarement la patiente à un spécialiste. Elle montrait que les oncologues gynécologues sont plus enclins en routine à considérer la fertilité de leurs patientes, par rapport aux autres oncologues (93% vs 60%) (77). A l'inverse, l'interview réalisée par Quinn et al. auprès de 16 praticiens américains montrait clairement le désintérêt de certains chirurgiens à aborder le thème de la fertilité, puisqu'ils « ne donnent pas la chimiothérapie », alors qu'ils sont souvent les premiers praticiens à voir la patiente (78).

Même si cela n'apparait pas dans notre étude, les praticiens qui adressent le plus les patientes en consultation d'oncofertilité sont des femmes (p=0,004) (79).

Il semblerait que les médecins abordent en premier lieu et prioritairement les complications immédiates ou menaçantes des traitements plutôt que la question de la fertilité. Certains praticiens peuvent ne pas avoir conscience de l'importance que peut avoir la fertilité pour les patientes. D'autres abordent difficilement la question face à une patiente au pronostic très péjoratif. Enfin, le manque de temps, de connaissance et l'embarras ressenti par le médecin sont également d'autres explications (80).

5.2.2.3. Le point de vue des spécialistes de la fertilité

Une enquête récente japonaise (2014) interrogeait 200 spécialistes de la fertilité amenés à prendre en charge des patientes traitées pour cancer du sein. Parmi eux, 88% acceptent de prendre en charge des patientes traitées pour cancer du sein, mais 46% répondent que le traitement du cancer est plus important que la grossesse, même sans récidive à 5 ans du traitement. De plus, 70% d'entre eux se disent anxieux à s'occuper de patientes traitées pour cancer du sein, du fait du risque non

connu de récurrence (66%), du manque de connaissance à propos du cancer du sein (47%), et de l'absence de partenaire de la patiente (24%) (81).

5.3. Manque de connaissance du personnel soignant

5.3.1. En ce qui concerne les grossesses

Les grossesses après cancer du sein sont une réalité. Toutes ne sont pas recensées dans les dossiers étudiés, du fait du relais par les praticiens hors centre. Aux Etats-Unis en 2007, moins de 10% des patientes traitées pour cancer du sein présentaient une grossesse (82), montrant le décalage entre le nombre de femme désirant un enfant, et le nombre de femme accomplissant leur projet de maternité.

Pour beaucoup, la peur de voir apparaitre des taux élevés d'œstrogène dans le sang est la raison principale pour décourager une grossesse. En effet, les œstrogènes pourraient stimuler des cellules cancéreuses quiescentes. Cependant, l'effet péjoratif d'une grossesse sur le pronostic d'un cancer du sein n'est pas démontré, au contraire. Une méta-analyse de 2011 rapporte une réduction du risque létal chez les femmes ayant eu une grossesse, en comparaison de celles qui n'en ont pas eu, sans pour autant que le phénomène soit bien élucidé (83).

Il n'y a pas de diminution de la survie, ni d'augmentation des récidives après grossesse post-cancer du sein (84).

5.3.2. En ce qui concerne les traitements systémiques

Aux Etats-Unis, l'étude de Kathryn et al. en 2014 (4) rapporte que près de 50% des femmes jeunes s'inquiètent de leur fertilité lors du diagnostic de cancer du sein. Sur les 620 patientes interrogées, du fait du risque d'infertilité, 4 (1%) ont refusé le traitement par chimiothérapie, 12 (2%) ont préféré un protocole de chimiothérapie adapté à leur désir de maternité, 19 (3%) ont refusé le traitement par hormonothérapie, 71 (11%) ont souhaité réduire la durée du traitement par hormonothérapie à moins de 5 ans. Soixante-cinq patientes (10%) ont eu recours à des stratégies de préservation de la fertilité.

L'infertilité induite par la chimiothérapie influencerait les décisions vis-à-vis du traitement chez près de 30% des patientes (70). Pourtant, aux Etats-Unis, au moment de réaliser le plan de soin, 30% des praticiens ne considèrent que « rarement » le désir de fertilité de leurs patientes (77).

Dans notre étude, 34,5% des praticiens changeraient leur prise en charge oncologique en fonction d'une demande de conservation de la fertilité. Cependant, en pratique, le protocole de soin est rarement adapté à la fertilité de la patiente. Des modifications sont observées sur la durée de l'hormonothérapie (ramenée à 2 ans au lieu de 5 ans), et parfois sur l'indication de l'hormonothérapie. Mais en ce qui concerne la chimiothérapie, les protocoles ne sont pas discutés en faveur de molécules moins infertilisantes, comme recommandé par la Société européenne (14) en 2012. Pourtant, l'étude de Berlière et al. en Belgique (15) retrouvait que le protocole 3FEC 100 (5-fluorouracil, Epirubicine et Cyclophosphamide) suivi de 3 Docétaxel, en comparaison du protocole 6 FEC100, induisait moins d'état ménopausique à 1 an de la chimiothérapie ($p<0,01$).

Des outils d'aide à la décision sont à disposition des praticiens, tel le calculateur de risque « Fertile Hope »(85) , disponible gratuitement en ligne. Pour chaque pathologie, et en fonction de l'âge de la patiente, il calcule un risque d'aménorrhée post thérapeutique selon les molécules utilisées.

5.3.3. En ce qui concerne le délai avant d'autoriser une grossesse

Dans notre étude (diagnostic du cancer entre 2000 et 2010), les grossesses observées sont survenues entre 1 et 7 ans après la fin du traitement par chimiothérapie (après l'initiation du traitement si traitée par hormonothérapie seule), avec une médiane à 4 ans. Les praticiens semblent encourager les patientes à un projet de grossesse à condition d'être au moins à 2 ans du traitement par chimiothérapie, quel que soit le statut hormonal de la tumeur. Cependant, en cas de récepteurs hormonaux positifs, certains praticiens ne recommandent pas la grossesse avant les 5 ans d'hormonothérapie (10 patientes).

En Allemagne, Kalousidou et al. a étudié le délai entre le diagnostic de cancer du sein et le début d'une grossesse, sur 2 périodes à 10 ans d'intervalle (86). Il retrouve un délai moyen de 896 jours sur la période 2000-2002, contre 552 jours sur la période 2010-2012 ($p<0,001$). Il montre ainsi

l'augmentation significative du taux de grossesses débutées dans les 2 années suivant le diagnostic du cancer du sein. Il ne prend cependant pas en compte le statut hormonal de la tumeur.

Les données épidémiologiques concernant les grossesses précoces sont contradictoires : augmentation du risque de récidive du cancer du sein pour Chie et al. (87) à Taiwan, mais pas de modification du pronostic maternel dans la méta-analyse d'Azim et al. de 2011 (83). Il est généralement admis d'attendre 3 à 6 mois avant de débuter une grossesse, pour éviter les effets génotoxiques des traitements (88).

En pratique, les patientes présentant un cancer hormonosensible sont conseillées d'attendre 2 ans de thérapie avant d'envisager une grossesse: le taux de rechute est maximal dans les 3 premières années (89) et l'hormonothérapie pour une période de 2 à 3 ans a un impact conséquent sur la survie (22).

Dans tous les cas, une attente de 5 ans après mise en place des traitements, comme conseillée dans notre travail par plusieurs praticiens, ne semble aujourd'hui plus licite.

5.3.4. En ce qui concerne le recours au centre d'Aide Médicale à la Procréation

Le recours aux centres d'AMP en pré-thérapeutique (conservation de la fertilité) est encore marginal, et reste extrêmement prudent en post-thérapeutique, malgré les études à ce sujet (méta-analyse de Lo Russo et al. (90) de 2013).

Dans notre étude, aucune patiente n'a été adressée à un centre d'AMP avant traitement. Après traitement, 3 dossiers ont été discutés en RCP, avec accord à la mise en place d'une aide à la procréation. Une grossesse a été obtenue par AMP.

5.3.5. En ce qui concerne les techniques de préservation de la fertilité

Dans notre étude, près de la moitié (45%) des médecins interrogés ne se considère pas suffisamment informée pour aborder le sujet de la préservation de la fertilité avec leurs patientes. C'est effectivement ce qui en ressort face aux questions sur les diverses techniques de préservation de la fertilité (étude enquête).

Dans l'étude de King et al. le manque de connaissances figure dans les facteurs influençant les praticiens à aborder le sujet de la fertilité (20,9% des praticiens). Les oncologues paraissent mieux informés que les chirurgiens ou infirmières d'annonce ($p<0,05$)(62).

En région PACA-Corse, 58% des praticiens estiment manquer d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité (63).

5.3.6. En ce qui concerne le délai nécessaire pour préserver la fertilité

Dans notre étude, 27% des praticiens interrogés estiment que la préservation de la fertilité risque de retarder la chimiothérapie. Pourtant, les temps de mise en place de la chimiothérapie après obtention des résultats anatomopathologiques sont de 1 à 6 semaines, médiane à 1 semaine pour les patientes bénéficiant de chimiothérapie néo-adjuvante, et de 1 à 12 semaines, médiane à 4 semaines pour les chimiothérapies adjuvantes. Actuellement, les techniques de préservation de la fertilité s'adaptent au laps de temps imparti avant traitement (91).

Aux Pays-Bas, Jenninga et al. a étudié les temps moyens de mise en œuvre de techniques de préservation de la fertilité : la cryopréservation embryonnaire (12 patientes) ou ovarienne (23 patientes). La cryopréservation ovarienne était réalisée pour la moitié des patientes dans les 6 jours suivant la consultation d'oncofertilité, et la stimulation hormonale pour cryopréservation d'embryons était faite pour toutes les patientes dans les 4 semaines (médiane à 18 jours) (92)

5.4. Evolution des pratiques à ce jour

5.4.1. Le cadre légale actuelle en France (Annexe 4)

La loi de bioéthique relative à l'assistance médicale à la procréation de 1994, dans son article L2141-11 de 2004, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, spécifie 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 AMP, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité.»

Le Plan cancer 2003-2007, puis 2009-2013, et enfin 2014-2017, par son Action 8.1, s'inquiète d' « assurer l'accès à la préservation de la fertilité », de « systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité ».

5.4.2. L'évolution des pratiques dans le temps

Même si l'on observe dans notre travail une amélioration globale au fil des années entre 2000 et 2010, la plupart des thèmes liés à la fertilité ne sont abordés en consultation qu'à peine une fois sur deux.

Dans l'étude Californienne de Letourneau et al. la prévalence de l'information donnée sur les moyens de préservation de la fertilité augmentent significativement de 1993 à 2007 de 0,9% par an ($p<0,05$). La prévalence de la préservation de la fertilité augmente significativement entre 2000 et 2007, de 1,3% par an ($p=0,03$) (73).

Il ressort cependant de notre étude que si des efforts ont été réalisés, il ne faut pas les tenir pour acquis mais les poursuivre. Tel est le cas dans la délivrance de l'information sur supports papiers (les livrets d'information), mesure appliquée à l'Institut Bergonié entre 2003 et 2009, qui n'a pas perduré.

5.4.3. Le développement des consultations d'oncofertilité

Dans notre étude, au cours de l'année 2013, la majorité des praticiens n'ont adressé aucune patiente en consultation d'oncofertilité. De plus, les avis sont partagés concernant la mise en place de consultation systématique d'oncofertilité pour les patientes en âge de procréer.

Pourtant, pour pallier au manque de connaissance des praticiens, les consultations spécialisées en oncofertilité se développent. Leur intérêt a été étudié par Peate et al. en 2012 (93). Les patientes bénéficiant d'une consultation spécialisée réduisent leurs difficultés à prendre des décisions ($p=0,004$) et améliorent leurs connaissances ($p=0,02$). Elles sont également d'avantage satisfaites de l'information reçue ($p<0,001$). De même, Letourneau et al. dans son étude sur la qualité de vie des patientes après traitement du cancer (94) compare les patientes californiennes conseillées par une

équipe d'oncologues ou par une équipe de spécialistes de la fertilité. Sur les 1041 femmes étudiées, il retrouve moins de regret et une meilleure qualité de vie après cancer chez les patientes conseillées par un spécialiste de la fertilité (p<0,0001), qu'il y ait eu ou non préservation de la fertilité.

5.5. Evolution des pratiques dans l'avenir

5.5.1. Vers une meilleure coordination des soins

5.5.1.1. Au niveau local

Afin de décider du traitement adapté selon les caractéristiques de la patiente et de la tumeur, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire dans tous les centres accueillant des patient(e)s atteint(e)s de cancer (95). L'Institut Bergonié inclue les patientes dans un cadre de soin avec les « comités sein » en pré-thérapeutiques (un oncologue médical, un chirurgien gynécologue, un radiothérapeute), les RCP avant traitement systémique (un oncologue médical, un chirurgien gynécologue, un radiothérapeute, un anatomopathologiste), les infirmières d'annonce après l'annonce de la pathologie et du plan de soin.

Entre 2000 et 2010, la majorité des patientes bénéficiaient d'une prise en charge pluridisciplinaire au sein de l'institut, puisque seul 13,3% des patientes n'avaient vu qu'un intervenant avant la mise en traitement. De même, deux ans après la mise en place d'une infirmière d'annonce à l'institut, 77,2% des patientes bénéficiaient de cette consultation. Un travail reste encore à réaliser, afin que toutes les patientes puissent bénéficier d'une prise en charge optimale systématique.

5.5.1.2. Au niveau régional – ici et ailleurs

Dans notre travail, 21% des praticiens ayant participé à l'étude questionnaire ne connaissent pas l'existence d'un réseau ou d'un interlocuteur référent en oncofertilité en Aquitaine.

Au Pays-Bas, le faible recours aux consultations de préservation de la fertilité est associé au fait de ne pas savoir où référer les patientes, et à l'absence de collaboration du praticien avec les associations de patientes (96).

En région PACA-Corse, suite à l'étude réalisée par Préaubert et al. (63), et devant le fait que 30% des médecins interrogés ont rencontrés des difficultés à adresser leurs patientes en consultation d'oncofertilité, une plateforme régionale a été structurée (numéro unique, fiche de liaison), ainsi qu'un portail internet régional d'information en oncofertilité.

Le Centre de préservation et Observatoire de la fertilité du CHRU de Lille (97), créé en 2004, a pour objectif de proposer à toute jeune patiente atteinte de cancer une offre de soin identique dans toute la région Nord-Pas-de-Calais. Quarante pour cent du recrutement du centre de préservation est représenté par le cancer du sein. Parallèlement, l'Observatoire de la fertilité permet un suivi prospectif de grande ampleur, clinique, biologique et échographique, avant chimiothérapie puis après, et jusqu'à 5 ans. Ce suivi permet de mieux définir les risques réels d'infertilité, et donc de mieux adapter la technique de préservation de la fertilité. Ce centre ne prend actuellement pas en charge les patientes nécessitant un traitement néo-adjuvant.

Au niveau de la région Aquitaine, un « groupe préservation de la fertilité » s'est structuré, en lien avec le Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme CECOS du CHU de Bordeaux. Son objectif est d'informer les patientes et professionnels, de poser les indications d'une préservation de la fertilité dans des délais compatibles avec la prise en charge oncologique, d'assurer un avis sur la fertilité ultérieure. Cette interaction étroite entre cancérologues et unité de reproduction est nécessaire pour une prise en charge optimale (95).

A terme, il est à envisager un réseau national centralisant les réseaux régionaux de prise en charge des patientes. L'exemple européen en est le réseau FertiSafe en Suisse (98). En France, sous l'initiative du Pr Grynberg, la Société Française d'Onco-Fertilité (SFOF) a vu le jour en 2013, afin *"d'harmoniser les approches et de permettre à toutes d'accéder à ces consultations [d'oncofertilité]"*(99). Basée en Ile-de-France, elle a pour vocation d'informer les professionnels de santé et le grand public sur la discipline d'oncofertilité, d'en définir des bonnes pratiques cliniques, de conseiller les praticiens, et enfin de promouvoir une activité de recherche dans le domaine. Son activité est actuellement en cours de mise en place.

5.5.2. Vers une meilleure sensibilisation du personnel soignant

L'accent doit être mis sur les démarches de sensibilisation des différents intervenants potentiels. Une enquête américaine auprès des praticiens (75) souligne que ceux ayant bénéficié de séminaire sur la préservation de la fertilité sont plus enclins à considérer le désir de préservation de la fertilité de leurs patientes au moment de l'élaboration du plan de soin (45% vs 33%). De même, ils

sont plus nombreux à choisir un protocole de soins moins agressif à la demande de la patiente (55% vs 29%).

Au niveau régional, le centre de préservation de la fertilité en Aquitaine réalise des démarches de sensibilisation, comme récemment réalisé à l'Institut Bergonié. Un portail internet régional a également vu le jour (100).

Il existe actuellement divers enseignements universitaires, accessibles aux praticiens dans le cadre de la formation continue dans diverses villes françaises, tels que le *Diplôme Universitaire de Préservation de la Fertilité, Sexualité et cancer,* le *Diplôme d'Études Supérieures d'Université de Médecine de reproduction en oncofertilité, le Diplôme Universitaire de Préservation des capacités de reproduction ou de la fertilité et cancer,…*

Enfin, des interventions de plus en plus nombreuses sur le thème de l'oncofertilité sont réalisées, lors de séminaires régionaux (journée régionale de la préservation de la fertilité en Aquitaine), nationaux (CNGOF), internationaux (ASCO).

5.5.3. Vers une meilleure information des patientes – de nouveaux moyens

Le risque pour la fertilité devrait être abordé dès l'annonce du cancer et du traitement envisagé (101), pour pouvoir en référer à un spécialiste de la fertilité avant de débuter les traitements adjuvants (102), laissant le choix à la patiente d'entamer ou non des démarches de préservation de sa fertilité.

Une consultation systématique avec l'infirmière d'annonce permettrait de pallier au manque de temps des praticiens en consultation. En revenant sur les thématiques abordées avec le médecin, elle pourrait répondre aux interrogations et coordonner la prise en charge avec les consultations d'oncofertilité des centres d'AMP. De plus, prendre le temps d'accompagner les patientes dans leurs démarches permettrait de diminuer leur sentiment de solitude face au sujet de leur fertilité (101).

Le développement des livrets d'informations, au contenu validé par le CNGOF (« fiches d'information des patientes »), permettrait aux patientes d'avoir un support papier de qualité, consultable au domicile et avec leur entourage.

On assiste actuellement à la vulgarisation du sujet, repris par les magazines grand public (Rose Magazine en Aquitaine) (99) , les interviews vidéo (TEDx), les portails internet d'information (102). Les supports papiers comme multimédia sont abondants et accessibles à toutes. Les patientes qui souhaitent se renseigner le peuvent de mieux en mieux. Les informations qui y sont actuellement dispensées ne représentent cependant qu'une introduction à la thématique, à discuter dans un second temps avec un praticien qualifié.

6. Conclusion et perspectives

L'évaluation de la fertilité est codifiée (33)(103) et sa préservation dans un contexte de cancer est en cours de protocolisation. Cependant, l'état des lieux réalisé au niveau régional, et dans un centre de référence en cancérologie mammaire, souligne le manque de sensibilisation et les lacunes théoriques des praticiens en termes d'oncofertilité. La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, à ce jour d'après elles non satisfaisante, pourrait passer par diverses améliorations :

- Des démarches de sensibilisation et d'information du personnel soignant sur toute l'Aquitaine.
- Le risque d'hypofertilité abordé dès l'annonce du cancer et du traitement envisagé, laissant la possibilité d'une préservation de la fertilité avant traitement adjuvant.
- Une information optimale des patientes, via des supports variés (oral, écrit, multimédia).
- Une prise en charge multidisciplinaire pré-thérapeutique, permettant de décider du traitement selon les caractéristiques de la patiente et de la tumeur.
- La mise en place de consultations d'oncofertilité, accessibles pour chaque patiente.
- Une interaction étroite entre cancérologues et unité de reproduction, au sein d'un réseau de soin.
- Une harmonisation des pratiques au niveau régional, et à terme au niveau national.

La fertilité dans le cadre du cancer du sein est une problématique d'actualité où l'opinion publique, les recommandations et même les textes de lois sont à ce jour en avance sur les pratiques. Au sein de ces cadres médicaux et légaux, il ne tient qu'à nous de faire évoluer notre façon d'exercer.

7. Bibliographie

1. International Agency for research on cancer, World Health Organisation, GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.

2. Survie des patients atteints de cancer en France, étude des registres du réseau Francim.

3. Trèves R, Grynberg M, Parco S, et al. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. Future Oncol. mai 2014;10(6):969-74. doi: 10.2217/fon.13.265.

4. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2014;32(11):1151‑6.

5. ASCO Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients: Guideline Summary. J Oncol Pract. 5 janv 2006;2(3):143‑6.

6. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 1 juill 2013;31(19):2500‑10.

7. Fatima Cardoso, Sibylle Loibl, Olivia Pagani, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer. oct 2012;48, 3355-3377.

8. Institut National du cancer, Agence de la Biomedecine. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. Etat des connaissances et propositions. Plan Cancer. Fevr 2013.

9. CNGOF. Preservation de la fertilité et cancer du sein. Mise à jour en gynecologie médicale. 38iemes journées nationales, Paris; 2014.

10. Ministere des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'Enseignement superieur et de la recherche, Institut natinal contre le cancer. Plan Cancer 2014-2019 Guerir et prevenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout e France. fev 2014.

11. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. Fertil Steril. avr 2011;95(5):1535‑43.

12. Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. Leuk Lymphoma. mars 1999;33(1-2):65‑76.

13. Akar M, Oktay K. Restoration of ovarian endocrine function by ovarian transplantation. Trends Endocrinol Metab TEM. oct 2005;16(8):374‑80.

14. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. déc 2012;48(18):3355‑77.

15. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. BMC Cancer. 2008;8:56.

16. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer. 15 oct 2005;104(8):1575‑9.

17. Meirow D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2001;16(4):632‑7.

18. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. juin 2009;15(3):323‑39.

19. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2003;21(17):3357‑65.

20. Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B, Fourquet A, Garbay JR, Giard S, et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for nonmetastatic breast cancer (updated January 2001). Br J Cancer. août 2003;89 Suppl 1:S17‑31.

21. ASCO Guideline Update Recommends Tamoxifen for Up to 10 Years for Women With Non-Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer [Internet]. [cité 26 déc 2014]. Disponible sur: http://www.asco.org/press-center/asco-guideline-update-recommends-tamoxifen-10-years-women-non-metastatic-hormone

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 14 mai 2005;365(9472):1687‑717.

23. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod Oxf Engl. nov 1992;7(10):1342‑6.

24. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod. mars 1994;50(3):653‑63.

25. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2005;23(30):7555‑64.

26. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. Fertil Steril. juill 2010;94(2):638‑44.

27. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 nov 2003;21(22):4184‑93.

28. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2014;89(1):27‑42.

29. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer. 1 avr 2012;118(7):1933‑9.

30. Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2007;43(11):1646‑53.

31. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. juin 2014;20(3):370‑85.

32. Maitrot L, Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2008;5(1):1‑12.

33. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2013;49(16):3404‑11.

34. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. Fertil Steril. févr 2013;99(2):477‑83.

35. Lamazou F, Letouzey V, Arbo E, Grynberg M, Levaillant J-M, Frydman R, et al. Place de l'échographie pour le bilan de la réserve ovarienne dans le cadre d'une infertilité. Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2009;37(5):425‑31.

36. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. Ann Med. juin 1997;29(3):199‑206.

37. Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). Breast Cancer Res Treat. août 2008;110(3):411‑6.

38. Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. janv 2013;24(1):133‑8.

39. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2011;29(17):2334‑41.

40. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacevic M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 févr 2012;30(5):533‑8.

41. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. Hum Reprod Oxf Engl. janv 2003;18(1):90‑5.

42. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2006;24(18):2917‑31.

43. Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, Rives N, Mirallié S, Pech JC, et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. Hum Reprod Oxf Engl. sept 2013;28(9):2381‑8.

44. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. Clin Obstet Gynecol. déc 2010;53(4):753‑62.

45. Moffat R, de Geyter C, Myrick ME, Schmid SM, Sattmann C, Tschudin S, et al. Young women with breast cancer: how many are actually candidates for fertility preservation? Arch Gynecol Obstet. déc 2012;286(6):1521‑7.

46. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. Fertil Steril. déc 2013;100(6):1681‑5.e1.

47. Fatum M, McVeigh E, Child T. The case for aromatase inhibitors use in oncofertility patients. Should aromatase inhibitors be combined with gonadotropin treatment in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation prior to chemotherapy? A debate. Hum Fertil Camb Engl. déc 2013;16(4):235‑40.

48. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J Assist Reprod Genet. juin 2012;29(6):465‑8.

49. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab. oct 2006;91(10):3885‑90.

50. Baynosa J, Westphal LM, Madrigrano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. J Am Coll Surg. nov 2009;209(5):603‑7.

51. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, Woodruff TK, Jeruss JS. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. Cancer. 1 janv 2011;117(1):4‑10.

52. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. nov 2013;100(5):1214‑23.

53. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. août 2014;29(2):159‑76.

54. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2012;27(6):1606‑12.

55. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. janv 2013;99(1):37‑43.

56. Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. Fertil Steril. avr 2013;99(5):1182‑8.

57. De Ziegler D, Streuli I, Gayet V, Frydman N, Bajouh O, Chapron C. 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. Fertil Steril. août 2012;98(2):290‑3.

58. Donnez J, Dolmans M-M. Cryopreservation of ovarian tissue: an overview. Minerva Med. oct 2009;100(5):401‑13.

59. Sonmezer M, Oktay K. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. févr 2010;24(1):113‑26.

60. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril. mai 2013;99(6):1503‑13.

61. Cruz MRS, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. Fertil Steril. juin 2010;94(1):138‑43.

62. King JW, Davies MC, Roche N, Abraham JM, Jones AL. Fertility preservation in women undergoing treatment for breast cancer in the UK: a questionnaire study. The Oncologist. 2012;17(7):910‑6.

63. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mai 2013;42(3):246‑51.

64. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. Breast Edinb Scotl. déc 2007;16 Suppl 2:S175‑81.

65. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. Psychooncology. oct 2004;13(10):689‑99.

66. Wenzel L, Dogan-Ates A, Habbal R, Berkowitz R, Goldstein DP, Bernstein M, et al. Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):94‑8.

67. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2002;20(7):1880‑9.

68. Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti J-P. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. Fertil Steril. nov 2008;90(5):1616‑25.

69. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2005;23(4):766‑73.

70. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 oct 2004;22(20):4174‑83.

71. Thewes B, Meiser B, Rickard J, Friedlander M. The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. Psychooncology. août 2003;12(5):500‑11.

72. Corney RH, Swinglehurst AJ. Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. Psychooncology. janv 2014;23(1):20‑6.

73. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer. 15 sept 2012;118(18):4579‑88.

74. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. Hum Reprod Update. oct 2009;15(5):587‑97.

75. Forman EJ, Anders CK, Behera MA. Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. J Reprod Med. avr 2009;54(4):203‑7.

76. Goodman LR, Balthazar U, Kim J, Mersereau JE. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2012;27(7):2076‑81.

77. Forman EJ, Anders CK, Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. Fertil Steril. oct 2010;94(5):1652‑6.

78. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Miree C, King LM, Clayton HB, et al. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views. J Cancer Surviv Res Pract. juin 2007;1(2):146‑55.

79. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2009;27(35):5952‑7.

80. Mailliez A, Decanter C, Bonneterre J. [Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist]. Bull Cancer (Paris). juill 2011;98(7):741‑51.

81. Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, et al. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. Int J Clin Oncol. 22 févr 2014;

82. Woodruff TK. The emergence of a new interdiscipline: oncofertility. Cancer Treat Res. 2007;138:3‑11.

83. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. janv 2011;47(1):74‑83.

84. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. Surg Oncol. mars 2010;19(1):e47‑55.

85. Fertile Hope Launches 1st Online Fertility Options Calculator for Cancer Patients & Survivors [Internet]. Marketwire. [cité 30 mars 2015]. Disponible sur: http://www.marketwired.com/press-release/fertile-hope-launches-1st-online-fertility-options-calculator-cancer-patients-survivors-921711.htm

86. Kalousidou N, Kyvernitakis I, Waehlert L, Engelhard J, Kostev K, Ziller V. Pregnancy after Breast Cancer in Germany - Results of a Retrospective Database Analysis. Z Geburtshilfe Neonatol. 27 févr 2015;

87. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 1 avr 2000;151(7):715‑22.

88. Azim HA, Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. Expert Rev Anticancer Ther. févr 2011;11(2):287‑98.

89. Jatoi I, Anderson WF, Jeong J-H, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2011;29(17):2301‑4.

90. Lo Russo G, Spinelli GP, Tomao S, Rossi B, Frati L, Panici PB, et al. Breast cancer risk after exposure to fertility drugs. Expert Rev Anticancer Ther. févr 2013;13(2):149‑57.

91. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Pauzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. avr 2010;149(2):175‑7.

92. Jenninga E, Louwe LA, Peters AAW, Nortier JWR, Hilders CG. Timing of fertility preservation procedures in a cohort of female patients with cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. févr 2012;160(2):170‑3.

93. Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. Br J Cancer. 13 mars 2012;106(6):1053‑61.

94. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 15 mars 2012;118(6):1710‑7.

95. Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. J Thorac Dis. juin 2013;5 Suppl 1:S68‑80.

96. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CCM, Braat DDM, Nelen WLDM. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. Hum Reprod Oxf Engl. 27 juill 2014;

97. C. Decanter BH, P. Deruelle, O. Graesslin. Centre de préservation et observatoire de la fertilité du CHRU de Lille, CNGOF 2014, Mise à jour en gynecologie médicale. déc 2014;297‑303.

98. Wunder D, Perey L, Réseau Romand Cancer et Fertilité, Achtari C, Ambrosetti A, Bellavia M, et al. Fertility preservation in cancer patients. Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13645.

99. Violaine Badie. Rencontre avec le Pr Michael Grynberg, spécialiste en oncofertilité. Rose Mag. mars 2015;www.rosemagazine.fr/magazine/aidants/article/portrait-michael-grynberg-specialiste-oncofertilite.

100. www.chu-bordeaux.fr/Patient/prise-en-charge-du-cancer/Centre-de-preservation-de-la-fertilite-Aquitaine/.

101. Goossens J, Delbaere I, Beeckman D, Verhaeghe S, Van Hecke A. Communication difficulties and the experience of loneliness in patients with cancer dealing with fertility issues: a qualitative study. Oncol Nurs Forum. janv 2015;42(1):34‑43.

102. Jona K, Gerber A. MyOncofertility.org: a web-based patient education resource supporting decision making under severe emotional and cognitive overload. Cancer Treat Res. 2010;156:345‑61.

103. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. Br J Cancer. 18 juin 2007;96(12):1808‑16.

Annexe 1 – protocoles de soin en Aquitaine

Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Protocoles de chimiothérapie et d'hormonothérapie
Prise en charge des cancers du sein non métastatiques

Mise à jour juin 2011

La décision de traitement adjuvant sera prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Chimiothérapie

Tumeurs Her 2 négatives

Le traitement standard reconnu de façon nationale est :

- pour les tumeurs N+ : 3 FEC 100 suivis de 3 TAXOTERE, selon le schéma de l'étude PACS 01 [Roché, 2004],
- pour les tumeurs N- : 4 à 6 FEC 100.

Différentes options, dépendant de l'âge, d'une contre-indication aux anthracyclines, et pour les tumeurs N- des facteurs de risque associés (emboles lymphatiques, histologie triple négatif, grade SBR 3) : 3 FEC 100 - 3 TAXOTERE, 4 AC suivis de 4 mois de TAXOL hebdomadaire, 4 TAXOTERE-ENDOXAN (TC) [Jones 2006] ou 6 CMF.

Pour les patientes âgées, les indications et doses seront adaptées au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Tumeurs Her 2 positives

Conditions d'utilisation du trastuzumab :

- hyper-expression +++ de Her 2 ou amplification par FISH déterminées par un laboratoire spécialisé, et nécessité de confirmation par FISH pour les scores 2+,
- respect des contre-indications cardiaques éventuelles (clinique, ECG, FEV avant traitement).

En l'absence d'insuffisance cardiaque, le traitement comportera 3 cures de FEC 100 puis 3 cures de docétaxel associé au trastuzumab (standard).

Dans certaines situations (âge, antécédent de traitement adjuvant par anthracyclines, comorbidités, pronostic intermédiaire), la chimiothérapie sera discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Pour les patientes d'âge > 70 ans, RH+, avec hyper-expression +++ de Her 2, aucune étude n'a à ce jour permis de mettre en évidence une supériorité de l'association trastuzumab-hormonothérapie par rapport à l'hormonothérapie seule. La prescription de trastuzumab associée à l'hormonothérapie peut toutefois être envisagée dans certains cas particuliers et donc être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Pour les patientes présentant une dégradation de la Fraction d'Ejection Ventriculaire à la fin de la chimiothérapie par FEC 100, le traitement par trastuzumab sera initié après la fin de l'irradiation (analyse prédictive de toxicité cardiaque de l'étude NSABP-NCCTG), après contrôle cardiologique et récupération de la FEV, et la surveillance cardiologique sera poursuivie.

La suppression des anthracyclines chez ces patientes est une option avec l'utilisation de 6 cures de docetaxel-carboplatine et trastuzumab (TCH) selon le schéma du BCIRG 006 [Slamon].

La durée du traitement adjuvant par trastuzumab est actuellement de 12 mois (18 perfusions espacées de 3 semaines). Le protocole national PHARE étudie la possibilité de réduire le traitement à 6 mois. L'inclusion des patientes dans ce protocole est recommandée.

En cas d'indication d'hormonothérapie adjuvante complémentaire, celle-ci peut se faire de façon concomitante avec le trastuzumab.

Chez les patientes dont la Fraction d'Ejection Ventriculaire est considérée comme normale, le trastuzumab peut être administré en même temps que la radiothérapie ou après la radiothérapie.

Pour toute patiente ayant reçu du trastuzumab en adjuvant, une surveillance cardiaque est recommandée.

Hormonothérapie

Conformément aux conférences de consensus [Goldhirsch, 2003 ; NIH, 2000 ; Mauriac, 2003], une hormonothérapie adjuvante est systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative pour au moins l'un des récepteurs hormonaux (exception faite de quelques tumeurs d'excellent pronostic).

La définition de la ménopause est celle habituellement utilisée ; la survenue d'une aménorrhée après chimiothérapie n'est pas un critère suffisant pour faire proposer un inhibiteur de l'aromatase.

Patientes non ménopausées

Tamoxifène 20 mg, 1 cp/jour durant 5 ans.

Pas d'indication à donner un inhibiteur de l'aromatase.

En cas de ménopause chimio-induite survenant avant 50 ans, il n'y a pas d'indication à prescrire une anti-aromatase.

L'adjonction d'une suppression ovarienne au tamoxifène est une option.

En cas de persistance de la fonction ovarienne après la chimiothérapie, il est recommandé de proposer une participation à l'étude SOFT de l'IBCSG.

Patientes ménopausées

La prescription d'un inhibiteur de l'aromatase est :

systématique en primo traitement (standard). Une option est représentée par un traitement séquentiel en absence de facteurs de risque de rechute précoce : grade I ou II et/ou N- [Debled, 2005 ; Mauriac, 2007],

proposée à la patiente après 2,5 ans de tamoxifène, pendant 2,5 ans de plus,

prescrite pendant une durée maximale de 5 ans,

proposée à la patiente après 5 ans de tamoxifène en cas d'envahissement axillaire.

En cas de mauvaise tolérance après 2 ans d'anti-aromatases, il est possible de proposer un traitement par tamoxifène pour 3 ans de plus.

La négativité des récepteurs de la progestérone ou la surexpression de l'oncogène Her2 n'est pas un critère de choix entre le tamoxifène et un inhibiteur de l'aromatase.

La surveillance du traitement par anti-aromatase nécessite une évaluation clinique du risque d'ostéoporose. En cas d'ostéoporose, un bisphosphonate est prescrit après bilan stomatologique préalable, soit par voie orale hebdomadaire ou mensuelle, soit par voie IV semestrielle ou annuelle.

La co-prescription de médicaments antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine…) diminue l'efficacité du tamoxifène et est à éviter dans la mesure du possible.

Phase néo-adjuvante

Chimiothérapie

Selon les recommandations de l'INCa, le traitement néo-adjuvant est une option thérapeutique dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante (adjuvant précoce).
Sur la base des résultats observés en situation adjuvante pour les tumeurs de mauvais pronostic, le traitement néoadjuvant standard doit comporter 6 cures de chimiothérapie associant une anthracycline ± un taxane en séquentiel ou en concomitant [Kaufmann, 2003].
La chimiothérapie comportera 3 cures de FEC 100 puis 3 cures de docétaxel-trastuzumab, ou 6 cures de TCH en cas de contre-indication aux anthracyclines, le trastuzumab étant poursuivi en adjuvant pour une durée d'un an au total, à moins que la patiente ne participe à l'étude PHARE.

Hormonothérapie

Pour les tumeurs localement évoluées hormonosensibles de la femme ménopausée, une hormonothérapie première peut permettre une conservation mammaire [Mauriac, 2002]. La décision thérapeutique sera prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
Le traitement standard est un inhibiteur de l'aromatase pour une durée minimale de 4 à 6 mois avant le traitement loco-régional [Eiermann, 2001]. Ce dernier doit être privilégié sauf contre-indication à la chirurgie ou refus de la patiente. Une participation à l'étude HORGEN (recherche d'une signature génomique prédictive) est possible (Contact : Dr L Mauriac, Institut Bergonié)

Annexe 2- techniques de préservation de la fertilité

les différentes techniques de préservation de la fertilité

Techniques	Avantages	Inconvénients
Cryopréservation embryonnaire	-Efficacité	-nécessite un partenaire ou un donneur -si utilisation du sperme du conjoint, inutilisable en cas de séparation du couple -délai de 2 à 3 semaines
Cryopréservation d'ovocytes matures	-ne nécessite pas de partenaire ou donneur	-délai de 2 à 3 semaines -moins efficace que la cryopréservation embryonnaire
Cryopréservation d'ovocytes immatures et maturation in vitro	-ne nécessite pas de partenaire ni de donneur -pas délai d'1 semaine -pas de stimulation ovarienne	-expérimentale -moins efficace que la cryopréservation d'ovocytes matures
Cryopréservation de cortex ovarien	-ne nécessite pas de partenaire ou donneur -pas de délai -pas de stimulation ovarienne	-traitement chirurgical -risque théorique de métastases ovariennes -peu de grossesses décrites
analogues de la GnRH	-ne nécessite pas de partenaire ou donneur -facilement réalisable -pas de délai	-efficacité contestée

Annexe 3 – fiche de recueil de données étude questionnaire

Recueil de données personnel soignant

Merci de répondre aux propositions ci-dessous, concernant des patientes non ménopausées ayant un cancer du sein que vous recevez en consultation avant la mise en place d'un traitement potentiellement infertilisant.

- Profession *: chirurgien (gynécologue) / chirurgien (autre) / oncologue médical / radiothérapeute*
- Age :
- Sexe : *Femme / Homme*
- A quelle fréquence discutez-vous du caractère infertilisant des traitements avec vos patientes ? *toujours / souvent / des fois / jamais*
- Pensez-vous que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer? *O / N / Ne se prononce pas*
- Pensez-vous qu'il soit opportun de parler de préservation de la fertilité aux patientes dès la consultation d'annonce ? *O / N / Ne se prononce pas*
- Pensez-vous que toutes les femmes en âge de procréer devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en traitement ? *O / N / Ne se prononce pas*
- Vous considérez-vous suffisamment informé pour aborder ce sujet avec vos patientes ? *O / N / Ne se prononce pas*
- Pensez-vous que les moyens de préserver la fertilité vont compromettre le succès du traitement contre le cancer ? *O / N / Ne se prononce pas*
- Pensez-vous que la préservation de la fertilité risque de retarder la mise en place de la chimiothérapie ? *O / N / Ne se prononce pas*

Facteurs influençant la discussion à propos de la préservation de la fertilité :
Cochez la/les caractéristique(s) qui influence(nt) le fait d'aborder le sujet de la fertilité en consultation :

- Age de la patiente
- Statut marital
- Nombre d'enfants
- Critères socio-économiques
- Limite de temps en consultation
- Manque de connaissance concernant les moyens de préservation de la fertilité existants
- Statut RH+
- Degré d'avancement de la tumeur (taille, ganglions envahis)
- Etat métastatique
- Type de traitement envisagé

A propos de votre pratique courante :

- Existe-t-il un réseau/interlocuteur référent permettant la mise en place rapide de moyens de préservation de la fertilité ? *O / N / Ne se prononce pas*

- Combien de patientes avez-vous adressées durant l'année 2013 à une unité spécialisée dans la préservation de la fertilité *?* …..
- Pour la plupart de ces patientes, s'agissait-il d'une demande de leur part ? *O / N / Cela dépend*
- Combien de temps s'est écoulé entre votre consultation et la consultation avec le service de préservation de la fertilité : *<1 semaine / entre 1 et 2 semaines / >2 semaines / Ne sait pas*

A propos des techniques de préservation, que pensez-vous que l'on puisse proposer aux patientes présentant un cancer du sein :

- Préservation d'ovocytes matures *O / N / ne sait pas*
- Préservation d'ovocytes immatures, en vue d'une maturation in vitro *O / N / ne sait pas*
- Préservation de cortex ovarien *O / N / ne sait pas*
- Préservation d'embryon *O / N / ne sait pas*

Si non : pourquoi ?

A propos de la préservation d'embryons congelés, êtes-vous en accord avec les suggestions suivantes :

	Tout a fait d'accord	d'accord	ne se prononce pas	en désaccord	en total désaccord
Cela concerne les patientes avec un cancer RH+					
Cela concerne les patientes avec un cancer RH-					
Cela concerne les patientes célibataires					
La préservation d'embryon est une technique encore expérimentale					
La préservation d'embryons congelés est associée à un risque accrue de rechute du cancer du sein					

Annexe 4 – Textes de Loi

- *Loi de bioéthique relative à l'assistance médicale à la procréation*

Article L2141-11 modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 :
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 AMP, 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.

- *Plans cancer 2014-2017*

Action 8.1 : Assurer l'accès à la préservation de la fertilité
L'accès à la préservation de la fertilité est garanti par les lois de bioéthique qui prévoient que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (…) peut bénéficier du recueil et de la conservation (…) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ». Il est également encadré par le dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement des cancers et par les critères d'agrément spécifiques pour la prise en charge des patients de moins de 18 ans.

Toutefois, l'accès à la préservation de la fertilité n'est pas effectif aujourd'hui pour tous les patients concernés atteints de cancer, comme l'a souligné le rapport conjoint publié par l'INCa et l'Agence de la biomédecine (décembre 2012) sur les conséquences des traitements des cancers et la préservation de la fertilité. Il importe dès lors de mettre en place les actions suivantes :
- Systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité.
- Développer de nouvelles recommandations professionnelles sur l'évaluation des risques d'altération de la fertilité, les possibilités de préserver la fertilité avant la mise en route des traitements et les techniques de préservation de la fertilité en fonction des différentes situations de sexe, d'âge, de pathologie et de traitements lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.
- Assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité : organisation formalisée entre les centres d'assistance médicale à la procréation (associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie) et les professionnels cancérologues et spécialistes
de la reproduction.
- Favoriser la recherche sur la prévention et la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration ; mettre en place un suivi de type cohorte pour les patients bénéficiant d'une procédure de restauration de la fertilité (après notamment conservation de tissu ovarien).

Annexe 5 - Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »