



HAL
open science

Préservation de la fertilité féminine : les médecins généralistes des Alpes-Maritimes sont-ils bien informés de l'évolution des techniques ?

Julie Eyraud-Royon

► To cite this version:

Julie Eyraud-Royon. Préservation de la fertilité féminine : les médecins généralistes des Alpes-Maritimes sont-ils bien informés de l'évolution des techniques?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01956403

HAL Id: dumas-01956403

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01956403>

Submitted on 15 Dec 2018

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.

Année 2018

N°



Thèse présentée et soutenue publiquement
Le lundi 1^{er} octobre 2018
Par **Julie EYRAUD-ROYON**, née le 17 février 1987
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
Diplôme d'État

**Préservation de la fertilité féminine : les médecins
généralistes des Alpes-Maritimes sont-ils bien
informés de l'évolution des techniques ?**

Examineurs de la thèse

Président

Monsieur le Professeur Jean BOUQUET DE LA JOLINIÈRE

Assesseurs

Madame le Professeur Laetitia DAHAN
Madame le Professeur Brigitte MONNIER

Monsieur le Docteur Renaud FERRIER

Directeur de thèse

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET





Thèse présentée et soutenue publiquement
Le lundi 1^{er} octobre 2018
Par **Julie EYRAUD-ROYON**, née le 17 février 1987
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
Diplôme d'État

**Préservation de la fertilité féminine : les médecins
généralistes des Alpes-Maritimes sont-ils bien
informés de l'évolution des techniques ?**

Examineurs de la thèse

Président

Monsieur le Professeur Jean BOUQUET DE LA JOLINIÈRE

Assesseurs

Madame le Professeur Laetitia DAHAN
Madame le Professeur Brigitte MONNIER

Monsieur le Docteur Renaud FERRIER

Directeur de thèse

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

1. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie
Recherche
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

2. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

3. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

4. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

5. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

6. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

7. *Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice*

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

Remerciements

À mon Maître et Président du jury de thèse

Monsieur le Professeur Jean Bouquet de la Jolinière.
Professeur dans le Département de Gynécologie, Obstétrique et Oncologie
Chirurgicale de l'Hôpital Cantonal de Fribourg (Suisse).
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
C'est pour moi un immense privilège de pouvoir bénéficier de votre savoir et de vos
précieux conseils.
Je souhaite également vous exprimer ma profonde gratitude pour la confiance que
vous m'accordez.
Merci de votre soutien chaque jour, de votre écoute et de votre disponibilité.

À mon Maître et Juge

Madame le Professeur Brigitte Monnier.
Professeur de Médecine Générale à Nice.
Je tiens à vous remercier de siéger dans mon jury de thèse.
Je souhaite également vous exprimer ma gratitude et reconnaissance pour les conseils
et l'engagement dont vous avez fait preuve à mes côtés lors de nos séances de GEASP
et de séminaires.
Merci de votre soutien et de l'intérêt que vous portez à la formation des internes de
médecine générale.

À mon Maître et Juge

Madame le Professeur Laetitia Dahan.
Professeur Universitaire-Praticien Hospitalier d'Hépatogastro-entérologie et
d'Oncologie digestive au CHU de Marseille.
Je tiens à vous remercier de participer à ce jury de thèse.
Je souhaite également vous exprimer ma gratitude pour la disponibilité dont vous avez
fait preuve.
Merci de m'avoir accueilli et de m'avoir initié à la médecine il y a bien des années.
C'est avec vous que ma vocation s'est confirmée.

À mon Maître et Juge

Monsieur le Docteur Renaud Ferrier.
Docteur en médecine générale à Cannes.
Je tiens à vous remercier de participer à ce jury de thèse.
Merci de tout ce que vous m'avez appris et enseigné pour ma pratique personnelle lors
de nos excellentes séances de GEASP. Toujours à l'écoute, jamais dans le jugement.
Mon seul regret, ne pas avoir eu mon SASPAS avec vous.

À ma directrice de thèse

Madame la Docteur Rosalie Cabry-Goubet.

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier de Gynécologie Médicale et Médecine de la reproduction, service de médecine et biologie de la reproduction, Hôpital d'Amiens.

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse.

C'est une immense fierté d'avoir pu travailler avec toi, tant à l'HFR que pour ce travail de thèse.

Merci de m'avoir fait confiance dans cette aventure.

Ta douceur, ta gentillesse, tes connaissances, tes conseils et ta disponibilité m'ont été d'une grande aide, tout comme ta simplicité et ta bienveillance

J'espère un jour avoir tes talents d'oratrice.

Au Docteur Flora Tremellat

Médecin Praticien Hospitalier dans le service de soins palliatifs du CHU de Nice.

Un de mes stages des plus éprouvant, mais l'un des meilleurs grâce à toi.

Merci d'avoir été aussi généreuse dans ton enseignement, de m'avoir laissé pleurer sans honte dans ces moments douloureux que nous rencontrons en soins palliatifs.

Merci de m'avoir soutenue et encouragée pour mes projets futurs.

Ta douceur, ta gentillesse, ton humilité et ton professionnalisme sont exemplaires.

Au Professeur Anis Feki

Professeur dans le Département de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Hôpital Cantonal de Fribourg (Suisse).

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de me soutenir dans mes projets.

Merci de votre aide et de votre bienveillance pendant ces trois années.

Et enfin, je souhaite vous exprimer ma gratitude pour votre confiance.

Au Docteur Betty Guillou

Médecin responsable de l'unité de long séjour de la Clinique des Sources.

Tu es malheureusement partie trop tôt, mais je ne t'oublierai jamais.

Merci d'avoir été ce médecin exceptionnel...

Aux Docteurs Ciais, Gratteau, Lamas, Taurel et les autres.

À toi, mon amour, mon MARI

Merci d'être là pour moi, à chaque moment de ma vie.

Merci d'être l'homme parfait que tu es et de m'aimer malgré mes défauts.

Tu es un mari en or et un Médecin exceptionnel.

T'aimer est tellement facile que s'en est déstabilisant.

Tu es mon âme sœur, ma moitié, ma famille, mon tout.

Je t'aime.

À mes parents

Merci de votre amour inconditionnel et de ne m'avoir jamais laissé tomber malgré les épreuves de la vie.

Merci d'avoir fait de moi une enfant, une adulte privilégiée tout en m'inculquant les valeurs de la vie. Merci de m'avoir botté les fesses quand il le fallait et de m'avoir remise sur le droit chemin de la médecine.

Je vous aime et vous aimerai toute ma vie et sans limites. Vous êtes les personnes les plus importantes et les plus précieuses pour moi.

À mes sœurs, mes témoins

Tellement fière d'être votre sœur.

Je ne serais pas la moitié de ce que je suis si vous n'aviez pas été dans ma vie pour partager tout ce que nous avons vécu ensemble.

Merci de m'avoir supporté et de me soutenir depuis le début.

Le lien qui uni des sœurs est indestructible et l'amour que je vous porte est inconditionnel et sincère. Vous êtes mes anges...

Love you girls !

À valentin

Mon babychou, mon amour.

Je ne sais pas comment je pourrais aimer plus que je t'aime.

Je suis si heureuse d'être ta tatie « dis donc ».

Tu es ma 7^{ème} merveille. Je t'aime à l'infini et au-delà.

À mes beaux-frères : Brice et Quentin

Merci de rendre mes sœurs heureuses et de les laisser s'épanouir.

Brice merci pour mon babychou d'amour et Quentin merci pour avoir mis le feu avec nous à notre mariage.

Je vous kiffe les mecs.

À mes grands-mères : Françoise et Yvonne

Sans qui rien de cela ne serait possible.

Vous êtes les plus belles personnes que je connaisse.

Je vous admire et vous aime tendrement.

À ma témoin, Laeti

Tu as toujours été mon modèle.

Si forte et pourtant si douce, si professionnelle et pourtant si drôle.

Tu as su gérer à la perfection carrière professionnelle et vie de famille.

Ta gentillesse, ta sensibilité, ta capacité à écouter et à aider les autres font de toi une personne exceptionnelle que j'admire énormément.

À Patou mon cousin et chauffeur attitré.

Le génie de la famille et pourtant si humble et si généreux.
Toujours prêt à rendre service, sans rien demander en retour.
Tu es un exemple pour nous tous.

À ma marraine que j'aime tendrement et mon parrain que j'adore à la folie.

Toujours là pour moi aux moments cruciaux de ma vie.

À Stéphane, Louis, Artus, Victoire, Clémence, Elina, Cathy, Olivier, Diane, Cassou, Alexandre, Bruno, Raphael, Sébastien et les autres...

À mes oncles et tantes (Muguette et Fernand, Jean Claude, Gisèle)

À ma tatie jojo préférée et son jeu de Tétris.

À Hélène et à nos papotages au cabinet de papa.

À toute la famille Royon et Beauquis

Merci de m'avoir accepté et adopté dans votre famille, de me soutenir et m'encourager à chaque moment. Vous êtes une famille formidable.

À Alice et Elise, mes témoins

Mes meilleures amies, mes confidentes, mes sœurs de cœur.
Sans vous ma vie serait bien triste.
Merci de m'encourager et me soutenir depuis le début et de me conseiller dans tous mes choix.
Merci d'être là dans tous les moments importants de ma vie.
Je vous aime les filles.

À Thomas, mon co-interne de folie

Merci d'avoir partagé les galères, les angoisses, les fous rires et les coups de gueule du 1^{er} stage.
Merci d'avoir été le meilleur co-interne que j'ai eu dans tout mon internat et d'avoir toujours été là pour les moments importants de ma vie.

À Cédric, Juliette et Arthur

La famille parfaite. Restez comme vous êtes, beaux, gentils et de merveilleux parents.
Je vous aime et on se donne RDV dans 5 ans.

À tous mes amis Niçois : Marine, Juliette, Claudia, Louise Emilie et Pierre C, Pierre B, Yann, Laetitia, Nounou, Mika, Carine, Caro et Christian, Gwenolée et Adrien, Popo, Sarah-Line, Benjamin et Nathalie

Sans qui mes études de médecine, les ECNs et mon internat auraient été moins supportables.

À Hadrien, Hubert, Philippe et Céline

Mes amis de toujours et pour toujours.

***À la Dream Team Suisse : ma Dudu mon binôme, mon Mr. Bean de compétition,
Clémence, Ivanna.***

Mon trio Franco-Russe Favori.

À mes CDC préférés : Vlad, Meriem, Kawthar et Atha

La crème des CDC avec qui travailler est un véritable plaisir.

Table des matières

1. Résumé.....	20
2. Introduction.....	22
2.1 Préambule.....	22
2.2 Cadre légal	23
2.3 Principaux cancers chez la femme en âge de procréer	24
2.4 Indications non carcinologiques des techniques de préservation de la fertilité féminine.....	32
2.5 Rappels physiologiques sur l'ovogénèse et sur la réserve ovarienne	32
2.6 Risques liés au cancer	34
2.7 Impact des traitements anti cancéreux sur la fertilité féminine	35
2.8 Les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine	39
2.9 Justification de l'étude	53
2.10 Objectif de l'étude et originalité.....	53
3. Matériel et Méthodes.....	55
3.1 Type d'étude	55
3.2 La population	55
3.3 Critères d'inclusion.....	55
3.4 Critères d'exclusion	55
3.5 Le questionnaire	55
3.6 Le recueil et l'analyse des données.....	56
3.7 La recherche bibliographique	56
4. Résultats.....	59
4.1 Caractéristiques de la population	59
4.2 Pratique clinique des médecins répondants	61
4.3 Connaissances sur la préservation de la fertilité féminine.....	65
5. Discussion.....	73
5.1 Le questionnaire et le choix de la période d'envoi des e-mails.....	73
5.2 Caractéristiques de la population étudiée	73
5.3 Connaissances sur la préservation de la fertilité féminine.....	82
6. Conclusion	86
7. Bibliographie	88
8. Annexes.....	97
9. Serment d'Hippocrate	106

Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé
ARS : Agence Régionale de Santé
BIUM : Bibliothèque interuniversitaire de Médecine
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecin
DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
DIU : Diplôme Inter Universitaire
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DU : Diplôme Universitaire
ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Hormone Folliculostimulante
GO : Gynécologue Obstétricien
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone ou Gonadolibérine
Gy : Gray
HAS : Haute Autorité de Santé
HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde
INCa : Institut Nationale du Cancer
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INVS : Institut de Veille Sanitaire
LH : Hormone Lutéinisante
OMS : Organisation Mondiale de Santé
Mg : Milligramme
MIV: Maturation In Vitro
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PACA : Provence Alpes Côte d'Azur
PMA : Procréation Médicale assistée
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Wonca : Organisation Mondiale des Médecins de Famille

Liste des Figures

Figure 1: Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine de 1980 à 2012	26
Figure 2: Incidence des cancers des enfants et des adolescents.....	30
Figure 3: Incidence des cancers de l'adolescent en France métropolitaine en 2015	31
Figure 4: L'ovogénèse, production cyclique de l'ovocyte.....	33
Figure 5: L'ovogénèse	34
Figure 6: Le stock décroissant des follicules en fonction des principales étapes de la reproduction	34
Figure 7: Mécanisme d'action des analogues de la GnRH	40
Figure 8: Représentation graphique du processus de congélation lente.....	45
Figure 9: Représentation des arrangements moléculaires au cours de la congélation lente (A) et de la vitrification (B).....	46
Figure 10: Différentes méthodes de la préservation de la fertilité et leurs indications	52
Figure 11: Effectifs par tranche d'âge.....	59
Figure 12: Effectifs par ville d'activité	61
Figure 13: Type d'activité exercée	61
Figure 14: Nombre de patientes atteintes de cancer ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques suivies par leur médecin généraliste.....	63
Figure 15: Freins à l'évocation de la préservation de la fertilité féminine	64
Figure 16: Nécessité d'être en couple pour la cryoconservation d'ovocytes matures	66
Figure 17: Risque estimé de dissémination/réintroduction de maladie résiduelle après cryoconservation d'ovocytes matures.....	67
Figure 18: Avis sur la cryoconservation d'ovocytes immatures proposée aux patientes pré-pubères	67
Figure 19: Risque estimé de dissémination/réintroduction d'une maladie résiduelle suite à une cryoconservation de tissu ovarien	68
Figure 20: Auto-évaluation des connaissances concernant les techniques de préservation de la fertilité.....	69
Figure 21: Avis sur l'implication des médecins généralistes concernant la préservation de la fertilité féminine	70
Figure 22: Evolution du nombre d'actes de préservation féminine en PACA Corse en 2015 et 2016	75
Figure 23: Évolution du mode d'exercice des Gynécologues-Obstétriciens en France	77
Figure 24: Densité et variations de densité des Gynécologues-Obstétriciens en France en 2016	78
Figure 25: Évolution de la spécialité des médecins adresseurs à la plateforme OncoPACA-Corse de 2013 à 2016.....	81

Liste des Tableaux

Tableau 1: Stadification du risque stérilisant en fonction de la localisation du cancer.....	25
Tableau 2: Epidémiologie du cancer du sein en France.....	26
Tableau 3: Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France.....	27
Tableau 4: Epidémiologie du cancer colorectal en France.....	29
Tableau 5: Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine par tranche d'âge de 2007 à 2011.....	31
Tableau 6: Potentiel gonadotoxique des différents agents de la chimiothérapie.....	36
Tableau 7: Impact des doses de radiothérapie sur les structures gynécologiques.....	38
Tableau 8: Principales différences entre techniques de congélation lente et de vitrification...47	
Tableau 9: Tableau synthétique des différentes techniques de cryoconservation.....	51
Tableau 10: Résultats par technique.....	76
Tableau 11: Techniques de préservation de la fertilité en fonction de l'âge de la patiente.....	79

RÉSUMÉ

8. Résumé

Introduction – L'incidence des cancers chez la femme est en augmentation en France et touche de nombreuses femmes qui sont ou seront en âge de procréer. Un grand nombre de ces patientes ont ou auront un désir de grossesse dans le futur.

L'effet potentiellement gonadotoxique de certains traitements ajoute une difficulté supplémentaire. Il apparaît primordial d'expliquer aux patientes les différentes options de préservation de la fertilité et ce dès le début de la prise en charge d'une pathologie ayant une répercussion sur la procréation. Le médecin traitant de la patiente est en première ligne à la fois dans le diagnostic mais aussi dans la prise en charge globale des patientes et intervient souvent comme premier recours aux questions que se posent les patientes sur la préservation de leur fertilité. Aucune étude permettant d'évaluer le degré d'information des médecins généralistes concernant les techniques de préservation de la fertilité n'est pour autant retrouvée dans la littérature actuelle.

Méthodes - L'objectif de notre étude est d'évaluer les connaissances actuelles des médecins généralistes exerçant dans le département des Alpes Maritimes, concernant les techniques de préservation de la fertilité féminine. Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle de type descriptive, quantitative et transversale, auprès d'un panel de médecins généralistes des Alpes-Maritimes. Un questionnaire a été adressé par mail à 560 médecins généralistes thésés ou internes en médecine générale du département des Alpes-Maritimes avec réponses à choix unique ou multiple, sur une durée de 15 jours (du 20 août 2018 au 03 septembre 2018 inclus).

Résultats – 542 questionnaires ont été inclus dans l'étude, 160 médecins ont répondu (29,5%) dont 121 médecins thésés (75,6%). La plupart exerçaient en milieu urbain (68,8%) et près de la moitié d'entre eux pratiquaient régulièrement la Gynécologie (46,9%) ainsi que l'Oncologie (40%). Seulement 22,5% avaient déjà discuté avec leurs patientes des différentes techniques de préservation de la fertilité alors que 37,5% d'entre eux avaient dans leur patientèle des femmes ayant bénéficié d'une méthode de préservation de la fertilité. 56,3% des médecins répondants s'attribuaient une note inférieure ou égale à 3/10 concernant leur connaissance dans le domaine de la préservation de la fertilité féminine, alors que 81,3% d'entre eux pensaient que les médecins généralistes devraient être plus impliqués dans l'information des patientes sur ce sujet.

Conclusion – La préservation de la fertilité féminine est un sujet plutôt méconnu des médecins généralistes qui sont demandeurs d'acquérir des connaissances plus approfondies à ce sujet. L'objectif est de mieux informer leurs patientes et de les aider à préserver leur fertilité dans des situations pathologiques ou thérapeutiques complexes. La création d'un guide concis à destination des médecins généralistes pourrait apporter une aide précieuse dans ces situations, de même qu'une communication accrue avec les intervenants départementaux et régionaux en charge de la réalisation concrète de la préservation de la fertilité féminine.

Mots clés : *Préservation, Fertilité féminine, Médecine générale, Gynécologie, Oncologie, Évaluation*

INTRODUCTION

2. Introduction

2.1 Préambule

L'incidence des cancers chez la femme est en augmentation en France. Cette augmentation concerne les enfants, les adolescentes et toutes les femmes en âge de procréer.

On estime que 1 jeune adulte sur 1000 dans la tranche d'âge des 20 - 30 ans a survécu à un cancer de l'enfance et doit faire face aux complications induites par les traitements. Les progrès en oncologie ont permis une amélioration du pronostic avec l'augmentation des taux de survie (75% de survie moyenne à 5 ans du diagnostic) (1).

Les effets potentiellement gonadotoxiques des traitements anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie) sur la fonction ovarienne et la fertilité sont bien connus depuis les années 1970. Un grand nombre de ces patientes ont pourtant un désir de grossesse pour le futur et il apparaît donc nécessaire d'expliquer aux patientes les différentes options de préservation de la fertilité et de les adresser par la suite à un spécialiste en médecine de la reproduction.

L'accès aux techniques de préservation de la fertilité lors de la prise en charge oncologique est un droit. Cependant ce droit semble encore méconnu des patientes et il n'est pas toujours considéré comme une priorité par les médecins au regard de la pathologie en amont.

La spécificité du parcours médical de ces patientes et l'implication de tous les professionnels de santé pour préserver leur fertilité restent mal évalués.

Chez l'homme, l'autoconservation de sperme est une pratique courante, tandis que chez la femme, les techniques sont plus complexes et souvent moins connues des médecins.

La préservation de la fertilité féminine doit être envisagée dès le diagnostic oncologique et, si nécessaire, entraîner une consultation en urgence avec un spécialiste afin de permettre à une patiente et/ou un couple d'obtenir les informations nécessaires à une prise en charge adaptée.

Le plan cancer 2014 - 2019 prévoit d'assurer l'accès à la préservation de la fertilité pour tous les enfants, adolescentes et femmes en âge de procréer. Il permet également une meilleure prise en compte de la qualité de vie après un cancer (2).

Le réseau régional de cancérologie « Onco PACA-Corse » a mis en place, en lien avec l'ARS PACA, une plateforme régionale « Cancer et Fertilité » avec les centres clinico-biologiques des CHU de Marseille et de Nice (centres agréés et membres du réseau régional).

Les 5 centres autorisés par l'ARS PACA pour l'activité de conservation autologue des gamètes et des tissus germinaux (concernant les patients atteints d'un cancer) sont :

- *Les CHU de Marseille et de Nice*
- *Les laboratoires de Biologie Médicale Labazur et Alphabio à Marseille*
- *L'hôpital Saint-Joseph à Marseille*
- *La clinique Saint-Georges à Nice*
- *La clinique Bouchard à Marseille*

La plateforme régionale « Cancer et fertilité » est accessible aux professionnels de santé et aux patients (numéro : 0811.711.112). Elle a pour objectif d'offrir aux patients atteints de cancer un accès à la préservation de la fertilité avant traitement oncologique potentiellement stérilisant, quel que soit leur lieu de prise en charge en PACA et Corse, et ce dans des délais compatibles avec la prise en charge oncologique par une équipe pluridisciplinaire dédiée.

2.2 Cadre légal

En France, l'accès à la préservation de la fertilité est garanti par la loi de bioéthique du 6 août 2004 (Art L.2141-11CSP) du code de la santé publique modifié par la loi n° 2011-814 du 07 juillet 2011 - article 32 principalement au travers des textes suivants (5) :

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

2.2.1 Information et consentement

« Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinale. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée. Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement » (6).

2.2.2 Principes généraux de la préservation de la fertilité féminine

La priorité est donnée au traitement oncologique. Pour permettre la préservation de la fertilité dans les meilleurs délais, la patiente doit être adressée au plus tôt à l'équipe en charge de la préservation de la fertilité.

Celle-ci va alors s'organiser pour donner, sous 48h, un rendez-vous en cas d'urgence.

Les stratégies de préservation de la fertilité sont discutées au préalable entre la patiente, sa famille, l'oncologue et le spécialiste d'aide médicale à la procréation, puis seront validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

2.3 Principaux cancers chez la femme en âge de procréer

2.3.1 Données épidémiologiques (7)

En France, le nombre de cancers chez la femme a été multiplié par deux en l'espace de 30 ans.

Les femmes de moins de 35 ans représentent 4,4% des cas diagnostiqués.

Les enfants de moins de 16 ans sont également concernés et représenteraient 1% des cas diagnostiqués.

Environ 1 adulte de moins de 30 ans sur 1000 a survécu à un cancer.

Les femmes en âge de procréer sont principalement touchées par les cancers du sein, de l'ovaire et de l'utérus, les cancers colorectaux, les mélanomes et les cancers thyroïdiens.

Les principaux cancers incriminés dans les risques d'infertilité sont les cancers de l'ovaire et du col, les cancers du sein et les hémopathies.

Tableau 1: stadification du risque stérilisant en fonction de la localisation du cancer (8)

Souvent stérilisant	Parfois stérilisant	Jamais stérilisant
Ovaire	Rein	Poumon
Hémopathies malignes	Rectum	Mélanome
Col utérin	Système nerveux	Thyroïde
	Sein	

2.3.2 Le cancer du sein

Avec 59 000 nouveaux cas et 12 000 décès en 2017 en France, il est le plus fréquent des cancers de la femme et également le plus courant chez les jeunes femmes.

Il représente 7 à 13% des cas chez la femme de moins de 40 ans, en âge de procréer (6 300 nouveaux cas par an).

Le taux de mortalité baisse de 1,3% chaque année depuis 1993, grâce au dépistage et à la découverte de nouveaux traitements (9).

Il est considéré comme un cancer « de bon pronostic » car la survie à cinq ans est supérieure à 80 % chez les femmes ménopausées, mais de moins bon pronostic chez les femmes en âge de procréer du fait d'un dépistage tardif et de formes plus agressives.

Le traitement repose sur la chirurgie, souvent associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Les molécules de chimiothérapie utilisées sont les anthracyclines, les alkylants, les taxanes et les anti-métabolites de type antipyrimidiques (10).

Tableau 2: Epidémiologie du cancer du sein en France

Incidence	Mortalité	Survie ¹	Prévalence (ensemble des cas)	Prévention et dépistage
54 062 nouveaux cas par an	11 913 décès par an	87 % à 5 ans	219 756 cas diagnostiqués lors des cinq dernières années et toujours vivants	51,8 % des femmes dépistées dans le cadre du programme de dépistage organisé
Projections, 2015	Projections, 2015	Registres, cas diagnostiqués, 2005-2010	France métropolitaine, 2008	France entière, 2014-2015

Les informations dans les départements d'outre-mer sont renseignées dans chacune des rubriques si elles sont disponibles.

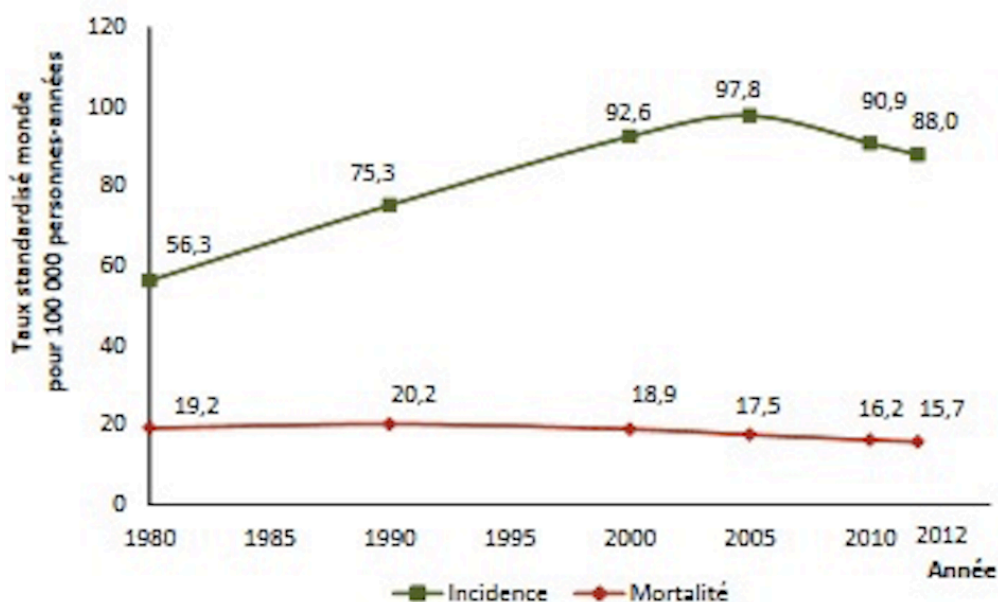


Figure 1: Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine de 1980 à 2012 (11)

2.3.3 Le cancer du col de l'utérus

Second cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde.

En France en 2017, il représente 2 840 nouveaux cas diagnostiqués avec 1080 décès. Il s'agit de la 12^{ème} cause de cancer et de la 10^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme en France. Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 25 à 64 ans (12).

Il est considéré comme un cancer de bon pronostic lorsque le diagnostic se fait avant 45 ans. Près de 9 femmes sur 10 (85 %) âgées de moins de 45 ans au diagnostic survivent à leur cancer après 5 ans, contre 3 femmes sur 10 (29 %) pour celles dont le diagnostic a lieu après 75 ans (13).

Le traitement reste chirurgical, allant de la conisation à la trachélectomie avec cerclage permanent et jusqu'à la colpo-hystérectomie, selon le stade du cancer. La chirurgie peut être associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie externe ou interne (curiethérapie). La molécule de chimiothérapie utilisée est le Cisplatine (14).

Tableau 3: Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

Incidence	Mortalité	Survie ¹	Prévalence (ensemble des cas)	Prévention et dépistage
2 840 nouveaux cas par an	1 080 décès par an	63 % à 5 ans	12 374 cas diagnostiqués lors des 5 dernières années et toujours vivants	Moins de 20 % des jeunes filles de 16 ans vaccinées par le vaccin anti-HPV
				France entière, 2015
				62 % des femmes de 25-65 ans dépistées sur 3 ans
France métropolitaine, 2017	France métropolitaine, 2017	Registres, cas diagnostiqués, 2005-2010	France métropolitaine, 2008	France, 13 départements, 2010-2014
Les informations dans les départements d'outre-mer sont renseignées dans chacune des rubriques si elles sont disponibles.				

2.3.4 Le cancer de l'ovaire

Son incidence est de 4 700 nouveaux cas en 2017 en France, principalement chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

En raison d'un diagnostic souvent tardif, le pronostic reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 43% et à 10 ans de 31%. Il s'agit du cancer gynécologique avec le plus mauvais pronostic (plus de 3 100 décès en 2017) (15)(16).

Le traitement reste chirurgical, par ovariectomie unilatérale chez les femmes non ménopausées, permettant une grossesse future en cas de désir de maternité.

2.3.5 Le cancer colorectal

C'est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme en France avec 20 900 nouveaux cas en 2017. L'âge moyen est de 70 ans, mais il reste encore fréquent chez la femme en âge de procréer (17).

La mortalité diminue fortement actuellement, avec cependant 18 000 décès par an dont 47% chez la femme. La survie à 5 ans est de 57% pour les femmes (18).

Le traitement peut comprendre une chirurgie, une radiothérapie et une chimiothérapie selon le stade du cancer.

En cas de radiothérapie (généralement > 50 Gy), une transposition ovarienne peut être effectuée afin d'éviter d'induire une insuffisance ovarienne.

Les molécules de chimiothérapie utilisées sont l'Oxaliplatine, le 5 Fluoro-uracile (19).

Tableau 4: Épidémiologie du cancer colorectal en France

Incidence	Mortalité	Survie ¹	Prévalence (ensemble des cas)	Prévention / Dépistage
44 872 nouveaux cas par an	17 684 décès par an	63 % à 5 ans	120 864 cas diagnostiqués lors des 5 dernières années et toujours vivants	Dans le cadre du programme organisé : <ul style="list-style-type: none"> • 33,5 % des 50 à 74 ans dépistés • 16 974 adénomes avancés détectés • 4 279 cancers détectés
France métropolitaine, 2017	France métropolitaine, 2017	Registres, cas diagnostiqués, 2005-2010	France métropolitaine, 2008	France entière, - 2016-2017 (Indicateurs de participation) - 14 avril au 31 décembre 2015 (autres indicateurs de performance)
<i>Les informations dans les départements d'outre-mer sont renseignées dans chacune des rubriques si elles sont disponibles.</i>				

2.3.6 Les cancers hématologiques

Le taux de survie à 5 ans des femmes âgées de moins de 45 ans, tous cancers hématologiques confondus, est de 53 %.

La leucémie myéloïde aiguë est la plus fréquente des leucémies de l'adulte selon l'HAS, avec une incidence de 3 pour 100 000 français par année (20). Ce cancer étant une urgence thérapeutique, il ne permet pas la réalisation d'une stimulation ovarienne.

Concernant *la maladie de Hodgkin*, environ 90% des cas sont diagnostiqués chez la femme non ménopausée.

Certains protocoles de chimiothérapie utilisés dans les formes avancées présentent un risque d'infertilité de 50% à long terme et la cryoconservation de tissu ovarien fait courir le risque d'une réintroduction de cellule cancéreuse (21).

2.3.7 Les cancers pédiatriques

Chez l'enfant, le cancer est considéré comme une affection rare représentant moins de 1% des cancers, avec environ 1 750 nouveaux cas diagnostiqués en France chaque année chez les moins de 15 ans et 800 chez l'adolescent.

Actuellement un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant sa seizième année.

Il s'agit de la 2^{ème} cause de mortalité des enfants de plus de un an et de la 3^{ème} cause pour les 15 - 18 ans.

La survie s'est améliorée au fil des années et dépasse désormais les 80% à 5 ans, tous types de cancers confondus (22)(23).

Les cancers hématologiques sont les plus fréquents avec 500 nouveaux cas par an (leucémie, syndromes myéloprolifératif et myélodysplasique) avec les tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome) et les tumeurs du système nerveux central (tumeurs intracrâniennes et spinales): 440 nouveaux cas par an. Il s'agit souvent de cancer d'évolution rapide, nécessitant une prise en charge agressive.

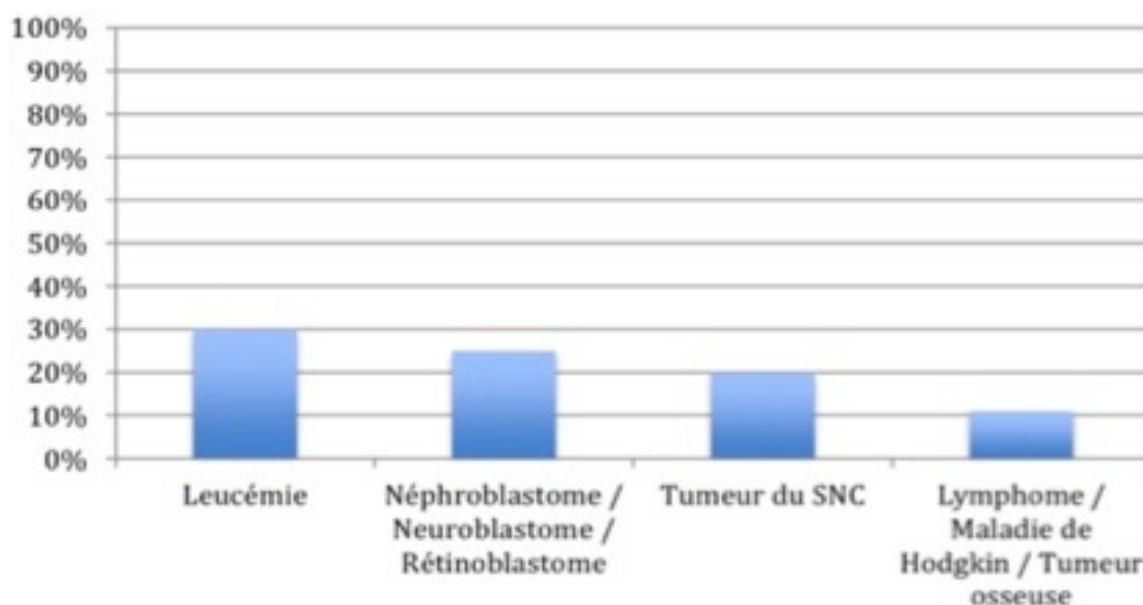


Figure 2: Incidence des cancers des enfants et des adolescents (24)

Tableau 5: Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine par tranche d'âge de 2007 à 2011 (25)

Groupes diagnostiques selon ICCC	Effectif annuel moyen	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	497	28,3 %	39,0	70,6	38,2	27,3	43,2
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	196	11,2 %	4,7	8,7	15,5	27,7	17,1
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	438	24,9 %	39,3	45,8	38	32	38,1
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	143	8,1 %	69,2	22,5	4,1	1,3	12,4
V. Rétinoblastomes	48	2,8 %	27,6	8,5	0,3	0,0	4,2
VI. Tumeurs rénales	102	5,8 %	19,8	20,2	5,7	0,9	8,9
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0 %	5,2	2,9	0,4	0,8	1,5
VIII. Tumeurs malignes osseuses	81	4,6 %	0,3	1,6	6,3	13,6	7,1
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	113	6,5 %	15,1	11,1	9,1	8,6	9,9
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	63	3,6 %	19,5	3,7	2,5	6,9	5,5
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	53	3,0 %	1,0	1,8	2,7	9,4	4,6
XII. Autres tumeurs malignes	4	0,2 %	0,8	0,8	0,2	0,1	0,3
Total	1 757	100,0 %	241,5	197,9	120,5	131,2	152,8

Chez les adolescents entre 15 et 18 ans, la maladie de Hodgkin, les leucémies aiguës et les cancers thyroïdiens sont les plus représentés.

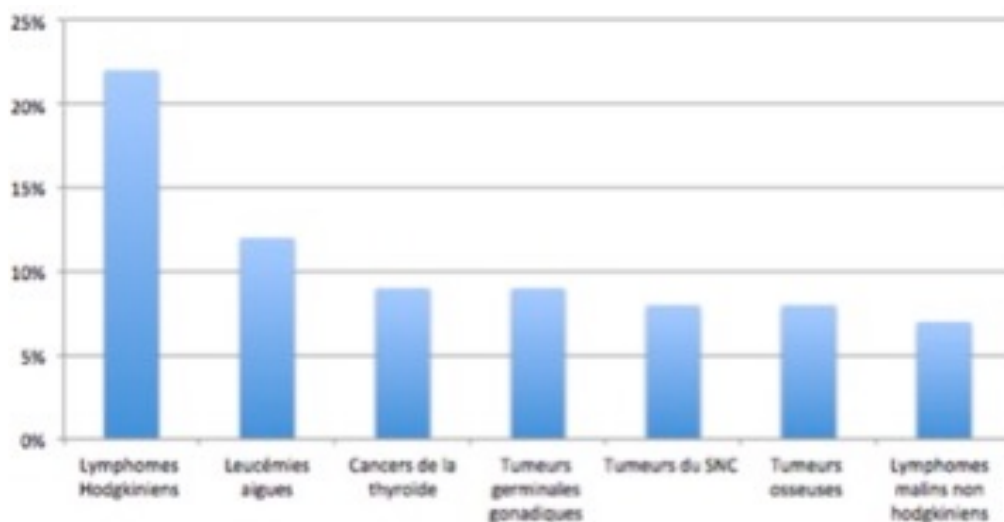


Figure 3: Incidence des cancers de l'adolescent en France métropolitaine en 2015

2.4 Indications non carcinologiques des techniques de préservation de la fertilité féminine

Nous ne ferons que citer les pathologies non carcinologiques pour lesquelles l'utilisation d'alkylants peut être nécessaire, telles que:

- ***Pathologies hématologiques*** : anémie aplasique, thalassémie, drépanocytose
- ***Maladies auto-immunes*** : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, péri-artérite noueuse
- ***Syndrome néphrotique sévère***
- ***Endométriose***
- ***Risque génétique*** : Syndrome de Turner et syndrome de l'X fragile

2.5 Rappels physiologiques sur l'ovogénèse et sur la réserve ovarienne

Un stock définitif et génétiquement déterminé de plusieurs millions d'ovocytes est formé au cours de la vie fœtale, et ce pour la totalité de la vie reproductive.

Ils débutent leur croissance et sont bloqués en fin de prophase de première division méiotique. Ce sont les follicules primordiaux (entourés d'une seule assise de follicules), ils constituent la réserve ovarienne (26).

Le vieillissement ovarien débute dès la vie fœtale et jusqu'à la ménopause, par l'appauvrissement du stock folliculaire (27) :

- 5 à 7 millions à 5 mois de gestation
- 1 à 2 millions à la naissance
- 400 000 à la puberté
- 25 000 à 37,5 ans
- 10 000 à 40 ans
- 1 000 à la ménopause

Chaque mois, à partir de la puberté, la croissance des follicules se poursuit jusqu'à l'ovulation, même si la plupart subissent l'atrésie avant de pouvoir terminer leur développement. Un follicule primordial devient mature en six mois. Chaque mois, il reprend sa croissance et ses divisions méiotiques avant l'ovulation.

A chaque cycle, l'ovocyte contenu dans le follicule antral (ou follicule de De Graaf) est bloqué en métaphase de deuxième division méiotique et ne l'achèvera que par la fécondation avec un spermatozoïde.

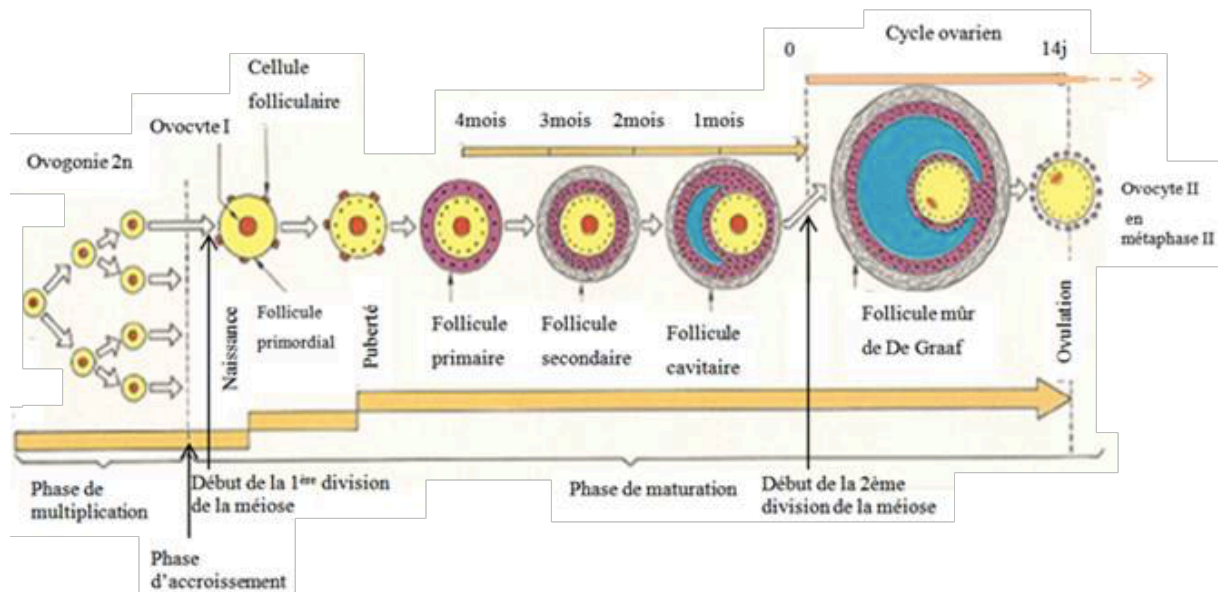


Figure 4: L'ovogénèse, production cyclique de l'ovocyte

L'accélération de l'atrésie à partir de 37,5 ans explique la baisse physiologique de la fertilité chez la femme. Le seuil critique est de 25 000 follicules. À la ménopause, la réserve ovarienne est quasiment épuisée (28).

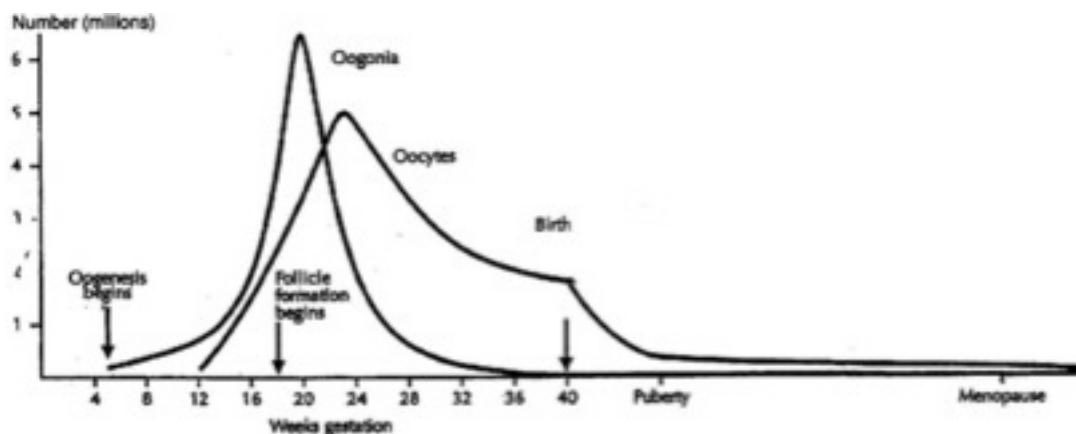


Figure 5: L'ovogénèse (29)

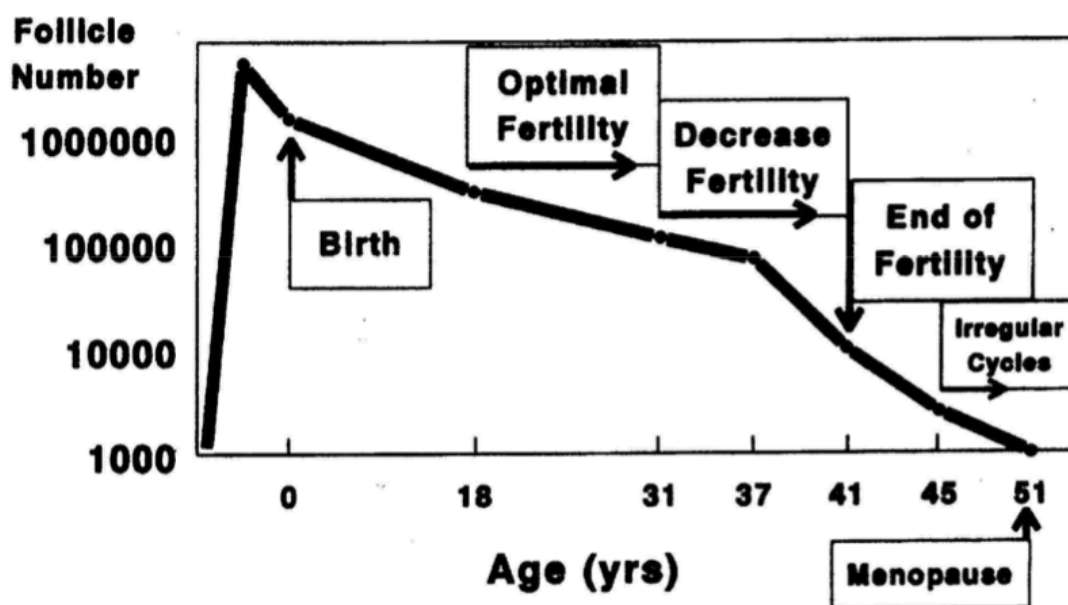


Figure 6: Le stock décroissant des follicules en fonction des principales étapes de la reproduction (29)

2.6 Risques liés au cancer

Le cancer lui-même diminue la fertilité en dehors des traitements oncologiques.

Certains facteurs comme l'altération de l'état général, les troubles psychiques, la perte de poids, l'hyperthermie, le syndrome paranéoplasique et l'inflammation biologique liée au cancer peuvent en être responsables.

Les cancers ovariens et utérins sont les plus à risque de séquelles impactant la fertilité, de par leurs localisations (30).

2.7 Impact des traitements anti cancéreux sur la fertilité féminine

Les effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la fonction ovarienne et sur la fertilité féminine sont connus depuis les années 1970, allant de l'irrégularité menstruelle à l'aménorrhée transitoire, de l'insuffisance ovarienne précoce jusqu'à l'infertilité (31).

2.7.1 Impact des chimiothérapies

L'effet gonadotoxique de la chimiothérapie se manifeste par l'apoptose des follicules primordiaux et varie selon plusieurs critères connus :

- ***L'âge : l'atteinte ovarienne augmente avec l'âge.***

L'essai NSABP B-30 montre une reprise de cycle de 45% avant 40 ans, contre 11% entre 40 et 50 ans (32).

- ***Les différents agents de la chimiothérapie :***

Ils ont des conséquences inégales : la classe des alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, procarbazine...) est celle dont l'effet gonadotoxique est le plus connu et également le plus élevé (33)

Tableau 6: Potentiel gonadotoxique des différents agents de la chimiothérapie

Potentiel gonadotoxique élevé	Potentiel gonadotoxique modéré	Potentiel gonadotoxique léger ou absent
Cyclophosphamide	Cisplatine avec dosages cumulés peu importants	Bléomycine
Chlorambucil	Carboplatine avec dosages cumulés peu importants	Actinomycine D
Melphalan	Adriamycine (Doxorubicin)	Vincristine
Busulphan	Etoposide	Méthotrexate
Moutarde azotée		5-Fluoro-uracil
Procarbazine		Mercaptopurine
Dacarbazine		Protocoles de traitements pour le Lymphome de Hodgkin sans agent alkylant
Ifosfamide		Prednisone
Thiotepa		Interféron alpha
Carmustine		
Lomustine		

- ***La dose cumulative et la durée de la chimiothérapie :***

La sensibilité des cellules germinales à ces agents est dépendante des doses reçues (34). De plus il a été démontré que plus la patiente est âgée, plus la dose cumulée cytotoxique induisant une aménorrhée définitive est basse et moins la récupération de la fonction gonadique est possible (35).

Koyama et al. ont démontré que la dose moyenne cumulée de cyclophosphamide provoquant une aménorrhée définitive est de 20 400 mg chez les femmes de 20 ans, de 9 300 mg à 30 ans et de 5 200 mg à 40 ans (36).

Chez la jeune fille, la restauration des cycles après la fin de la chimiothérapie ne garantit pas un retour des fonctions de reproduction à un niveau égal à celui de jeunes femmes non traitées. On estime que la réserve ovarienne subit un vieillissement d'environ dix ans par rapport à l'âge biologique des jeunes filles traitées(37)(38). L'apparition d'une insuffisance

ovarienne précoce ne peut être exclue et est même élevée chez les patientes de 35 ans et plus ayant dû prendre un traitement gonadotoxique (39).

2.7.2 Impact de la radiothérapie

La radiothérapie est régulièrement utilisée pour les cancers pédiatriques.

Chez l'adulte elle est surtout utilisée pour les cancers gynécologiques.

Ses effets dépendent du site d'irradiation, de la dose délivrée, du fractionnement et de l'âge au moment du traitement (40).

Même situés hors du champ d'irradiation, les organes sexuels reçoivent une certaine dose par rayonnement diffusé. Cette dose est d'autant plus faible que la distance de la zone irradiée est importante.

- Au niveau ovarien

La radiothérapie entraîne une déplétion du stock de follicules primordiaux contenant les ovocytes. Tous les stades d'atteintes ovariennes peuvent être observés, jusqu'à l'insuffisance ovarienne précoce définitive (41)(42).

En effet la diminution du stock ovocytaire est proportionnelle à la réserve d'ovocytes au moment de l'irradiation. Plus la patiente est jeune et moins le risque de développer une insuffisance ovarienne précoce est élevé.

En cas de traitement avant 18 ans, le risque d'insuffisance ovarienne précoce est estimé à 8%. Selon Wallace, la dose entraînant une insuffisance ovarienne précoce chez 97,5% des patientes est de 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,6 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans (43).

L'irradiation corporelle totale à doses myélo-ablatives (5 à 8 Gy corps entier) en vue d'une transplantation de moelle entraîne une insuffisance ovarienne précoce définitive dans la quasi-totalité des cas.

- Au niveau utérin

A la suite d'une irradiation pelvienne, des lésions au niveau de l'endomètre et du myomètre sont observées, ainsi que sur le volume utérin et la vascularisation. Lorsque l'irradiation pelvienne atteint 20 Gy, des lésions à type de fibrose peuvent apparaître. Elles sont d'autant plus importantes que la patiente est jeune au moment de l'irradiation. Ces lésions vont avoir

un impact sur le développement de l'utérus pendant une grossesse et favoriser les fausses-couches, les retards de croissance intra-utérin, les accouchements prématurés et les malplacentations (44).

Tableau 7: Impact des doses de radiothérapie sur les structures gynécologiques (45)(46)

Dose évaluée en Gray (Gy)	Contexte	CT risque inconnu
2 Gy	Dose délivrée aux ovaires	50% des ovocytes détruits
6 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Impact significatif sur la réserve ovarienne : indication de transposition ovarienne
14,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à 30 ans	98% de dysfonctionnement ovarien prématuré
20,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à la naissance	98% de dysfonctionnement ovarien prématuré
15 à 30 Gy sur l'utérus	Dose délivrée à l'utérus (impact plus fort si la femme est plus jeune)	Fibrose et remaniements vasculaires :
50 à 60 GY	Curie thérapie vaginale	Faible impact ovarien notamment après transposition ovarienne
Dose myélo ablative : 12 Gy en 6 fractions le plus souvent à mi-épaisseur de l'abdomen (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	Irradiation corporelle totale	~100% d'insuffisance ovarienne Défaut d'implantation Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)

2.8 Les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine

2.8.1 Les techniques de préservation « in situ »

2.8.1.1 Protection pharmacologique : oestroprogestatifs, macro progestatifs en continu ou analogues de la GnRH (injections mensuelles ou trimestrielles)

Population ciblée : patiente pubère.

Souvent prescrits dans le cadre des hémopathies malignes pour leurs effets contraceptifs, de limitation du risque hémorragique et d'anémies secondaires.

L'effet non thrombogène des progestatifs dans le contexte carcinologique est préférable.

En cas de pathologie hormono-dépendante, seuls les analogues de la GnRH peuvent être prescrits.

- Les analogues de la GnRH

Ils sont proposés en cours de chimiothérapie, afin de prévenir la survenue d'une insuffisance ovarienne. Le but est de bloquer la sécrétion hypophysaire de la FSH et de la LH pour limiter la croissance folliculaire en vue d'épargner aux follicules l'effet gonadotoxique de la chimiothérapie.

Mécanisme d'action : « Down-regulation » de l'hypophyse

- Inhibition de la sécrétion des gonadotrophines
- Inhibition de la stimulation ovarienne
- Réduction de la vascularisation ovarienne
- Diminution de l'apoptose et protection des cellules germinales

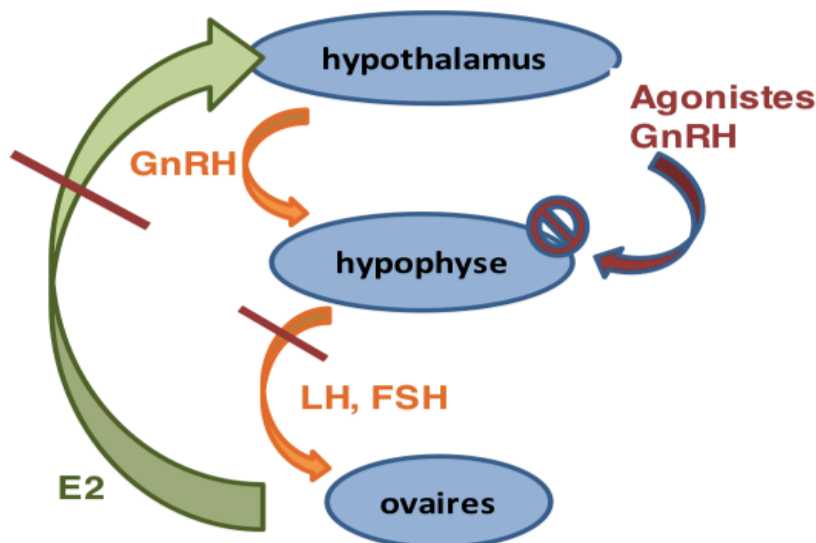


Figure 7: Mécanisme d'action des analogues de la GnRH

En 1996, Blumemfeld (47) a mis en évidence un effet protecteur des agonistes de la GnRH avec une diminution de 61% à 6% du taux d'insuffisance ovarienne après une chimiothérapie. D'autres études réalisées plus tard viendront contredire ses résultats, ne permettant pas de conclure à une efficacité réelle de ces traitements. L'effet protecteur de ces traitements est toujours une source active de controverse (48)(49)(50).

Avantages :

- Non invasif
- Pas de limite d'âge
- Effet protecteur probable sur la fonction ovarienne lors de la chimiothérapie
- Effet contraceptif et diminution des phénomènes hémorragiques
- Récupération spontanée de la fonction ovarienne

Inconvénients :

- Efficacité controversée, pas de recommandation
- Problème de tolérance : signes climatériques
- Risque d'ostéoporose si > 6 mois, sans adjonction d'œstrogènes

2.8.1.2 La transposition ovarienne

Elle est proposée en cas de radiothérapie devant délivrer plus de 6 Gy aux ovaires.

L'objectif est de placer les ovaires en dehors du champ de la radiothérapie, afin de diminuer la dose de rayonnement reçue. Il s'agit du seul moyen efficace de protection contre les radiations reçues par les ovaires (51).

Dans 88 % des cas, la transposition protège effectivement la fonction ovarienne ultérieure. Elle peut être réalisée par voie coelioscopique, en transposant l'ovaire au niveau rétro-utérin, rétro-iliaque ou latéro-colique.

On peut associer au geste chirurgical visant à transposer les ovaires, un prélèvement de fragments ovariens pour cryoconservation ovarienne.

L'intérêt est surtout important en cas de radiothérapie localisée. Cette technique n'a pas d'effet protecteur contre la chimiothérapie.

2.8.2 Les techniques de préservation avec « stimulation d'urgence »

2.8.2.1 Fécondation in vitro et cryoconservation embryonnaire

Population ciblée : patiente adulte pubère, en couple avec projet parental.

La cryoconservation embryonnaire est une préservation de la fertilité du couple. Par conséquent les deux membres doivent faire une demande conjointe d'aide médicale à la procréation et sont informés qu'en cas de séparation du couple ou de décès du conjoint, les embryons sont inutilisables.

Il s'agit d'une méthode impliquant une stimulation hormonale et donc un intervalle libre de 2 à 6 semaines avant le début du traitement oncologique, permettant l'induction de l'ovulation.

La stimulation ovarienne ne doit pas retarder le début du traitement oncologique local ou systémique. Il existe plusieurs protocoles de stimulation. Le protocole court antagoniste représente le protocole de choix.

La stimulation ovarienne consiste en l'administration de gonadotrophines exogènes (Gonal-F, Puregon par exemple, mimant la FSH) par voie sous-cutanée, débutée habituellement en phase folliculaire (2^{ème} ou 3^{ème} jour des règles), pendant 12 à 14 jours environ.

Au 6^{ème} jour, afin d'éviter une ovulation prématurée ou un syndrome d'hyperstimulation, un antagoniste de la GnRH est ajouté.

Lorsque la croissance folliculaire est considérée comme adéquate, on déclenche l'ovulation par une hCG recombinante (Ovitrelle 500 mg) en injection sous cutanée (ou gonadotrophines chorioniques 5 000 Unités) afin de mimer le pic de LH, puis on réalise une ponction folliculaire 36 heures plus tard.

Le recueil ovocytaire se fait par voie trans-vaginale, sous contrôle échographique, sous anesthésie locale ou générale.

La fécondation se fait par FIV ou ICSI selon les paramètres spermatiques, puis on vitrifie les embryons obtenus (52).

Il s'agit du protocole le plus court, mais il nécessite néanmoins d'attendre le début du cycle menstruel pour débuter la stimulation. Ceci induit un délai qui n'est pas toujours compatible avec l'urgence d'initier la chimiothérapie.

En cas d'urgence : (notamment dans les cancers hématologiques) la stimulation dite « *random start* » peut-être débutée, c'est-à-dire que la stimulation peut être commencée à n'importe quel moment du cycle (phase folliculaire tardive ou phase lutéale) et un cycle complet de stimulation ovarienne peut être effectué dans les 2 à 3 semaines dès la première consultation.

En 2013, Cakmak a effectué une étude rétrospective de cohorte (53) avec deux groupes de patientes souffrant de cancer et ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité par stimulation ovarienne. Le premier groupe débutait une stimulation conventionnelle et le deuxième une stimulation « *random start* ». Il n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de nombre d'ovocytes prélevés, de nombre d'ovocytes matures ou de taux de fécondation entre les deux groupes.

- ***Le problème des cancers hormono-dépendants***

En cas de cancer hormono-dépendant (sein par exemple) la possibilité d'une stimulation sera discutée.

En effet, on sait que la stimulation de l'ovulation entraîne une augmentation des taux d'œstradiol 2 à 3 fois supérieurs aux taux hormonaux retrouvés dans un cycle spontané. Compte tenu du rôle des œstrogènes dans la physiopathologie du cancer du sein (54), une réticence à la stimulation ovarienne standard est fréquente chez les praticiens (55)(56).

Une alternative est toutefois possible avec l'utilisation d'anti-aromatases tels que le Tamoxifène ou le Létrozole (pas d'AMM en France) associés à des gonadotrophines afin de diminuer l'exposition aux œstrogènes (57)(58)(59).

Avantages :

- Congélation embryonnaire bien maîtrisée : autorisation de vitrification en juillet 2011 avec meilleurs résultats que la congélation classique (60)
- Technique offrant le taux le plus élevé de grossesse (environ 30%) (61)
- Les chances de grossesse après transfert d'embryon congelé chez les patientes atteintes d'un cancer sont comparables aux chances d'une patiente non malade
- Accès large à tous les centres d'Aide Médicale à la Procréation

Inconvénients :

- Patiente post-pubère et nécessité de vivre en couple
- Possible retard dans le début de la thérapie anti-cancéreuse
- Problématique des cancers hormono-dépendants
- Possibilité d'une réponse médiocre à l'induction si antécédent de chimiothérapie
- Possibilité d'hyperœstrogénie
- Transfert des embryons conditionné par la pérennité du couple
- Peu de données et de suivi à long terme sur les résultats des FIV

2.8.2.2 Cryoconservation d'ovocytes matures

Population ciblée : patiente pubère.

Représente 8% des naissances par ovocytes congelés et 34% des naissances par embryons transférés (62).

Méthode impliquant une stimulation hormonale et, par conséquent, un intervalle libre de 2 à 6 semaines avant le début du traitement oncologique pour induire l'ovulation.

La possibilité d'une stimulation est discutée avec l'équipe oncologique en cas de pathologie hormono-dépendante.

La stimulation ovarienne ne doit pas retarder le début du traitement oncologique local ou systémique.

Il existe plusieurs protocoles de stimulation. Le protocole court antagoniste représente le protocole de choix.

Objectif : 8 à 15 ovocytes matures, soit 1 à 2 cycles de stimulation selon la réponse ovarienne.

Avantages :

- Pas de nécessité d'être en couple
- Pas de risque de dissémination de la maladie ou de réintroduction de maladie résiduelle
- Autorisation de vitrification en juillet 2011 avec meilleurs résultats que la congélation classique

Inconvénients :

- Possible retard dans le début de la thérapie anti-cancéreuse
- Problématique des cancers hormono-dépendants
- Possibilité d'une réponse médiocre à l'induction si antécédent de chimiothérapie
- Possibilité d'hyperoestrogénie
- Risque d'atrésie au réchauffement
- Risque d'échec de fécondation

2.8.2.3 *Congélation/vitrification*

- *La congélation lente*

Principe : La congélation lente des embryons se base sur un principe selon lequel la cinétique de refroidissement embryonnaire doit-être faible (0,2 à 1°C/min).

En effet, des vitesses trop élevées de congélation entraînent une diminution considérable du taux de survie embryonnaire (63).

La technique consiste en une déshydratation lente de l'embryon, à température ambiante, par l'utilisation de cryoprotecteurs à faibles concentrations et par une descente en température lente et contrôlée (64).

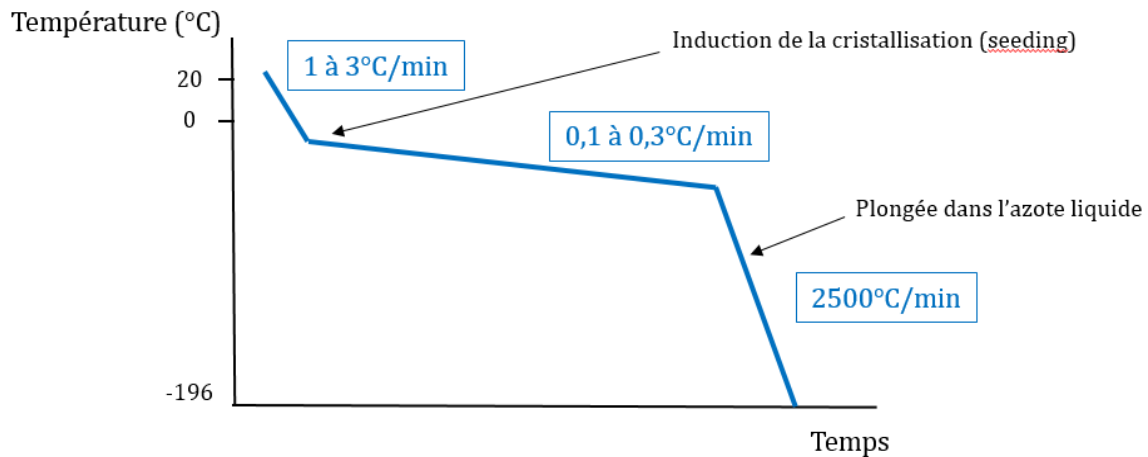


Figure 8: Représentation graphique du processus de congélation lente

Les cryoprotecteurs : Le 1,2-propanediol associé au sucrose pour la cryopréservation de l'embryon humain a permis de réduire les durées de congélation/décongélation en permettant une déshydratation intracellulaire (65).

Décongélation : La décongélation se fait à température ambiante. Un passage progressif des embryons dans des milieux avec des concentrations décroissantes de cryoprotecteurs pénétrants et non pénétrants est effectué. L'objectif est d'éviter une réhydratation trop rapide lors du réchauffement.

- *La vitrification*

Principe : La vitrification est une procédure de congélation permettant de transformer un liquide en phase vitreuse grâce à des cryoprotecteurs associés à une vitesse de refroidissement extrêmement rapide ($2\ 000 \text{ à } 30\ 000^\circ\text{C}/\text{min}$).

Contrairement à la phase cristalline (congélation lente), l'état vitreux est caractérisé par un arrangement moléculaire désordonné.

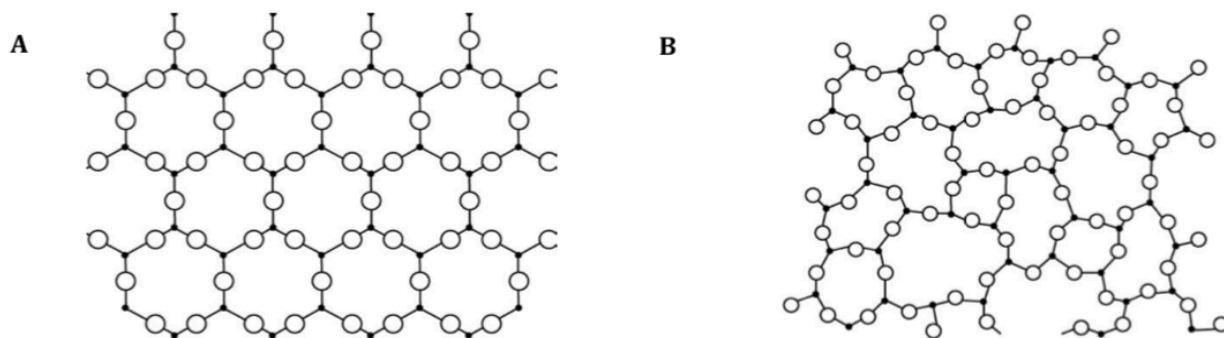


Figure 9: Représentation des arrangements moléculaires au cours de la congélation lente (A) et de la vitrification (B)

La plupart des protocoles de vitrification se réalise en deux étapes (66) :

- Exposition des embryons à des concentrations croissantes en cryoprotecteurs
- Mise sur le support de vitrification et immersion directe dans l'azote liquide à -196°C

Les cryoprotecteurs : Ceux habituellement utilisés pour la vitrification sont des agents pénétrants (DMSO, éthylène glycol) et non pénétrants (sucrose). Deux cryoprotecteurs pénétrants peuvent être associés afin d'utiliser les propriétés de chacun sans augmenter leur toxicité.

L'éthylène glycol et le DMSO sont fréquemment associés à concentration égale dans les solutions de vitrification (67).

L'utilisation de concentrations importantes de cryoprotecteurs très pénétrants (éthylène glycol) et très visqueux (DMSO) permet une déshydratation embryonnaire rapide mais peut également être toxique pour les embryons. Une courte durée d'exposition est indispensable pour éviter leurs effets délétères.

Les cryoprotecteurs non pénétrants sont aussi utilisés afin de limiter la concentration intracellulaire des cryoprotecteurs pénétrants (68).

Vitesse de refroidissement : Saragusty et Arav ont mis en évidence l'effet bénéfique d'une augmentation significative de la vitesse de refroidissement sur la survie embryonnaire (69).

Les vitesses de refroidissement dépendent du type de dispositif et du volume de la solution de vitrification contenant les embryons à congeler. Actuellement les volumes sont inférieurs à 1 μL et on utilise des supports spécifiques (ouverts : Cryoloop, Cryotop, héli-pailletes ou

fermés : Cryotip, paillettes haute sécurité) permettant d'atteindre des vitesses de refroidissement proche des 20 000°C/min (70)(71).

Réchauffement : Le réchauffement rapide et la réhydratation sont réalisés par immersion des embryons dans des solutions de concentrations décroissantes en sucre.

- *Congélation lente versus vitrification*

Tableau 8: Principales différences entre techniques de congélation lente et de vitrification

	Congélation lente	Vitrification
1ères grossesses/naissances chez l'homme	1983 Trounson 1984 Zeilmaker	1990 Gordts
Concentration en cryoprotecteurs	0,5-1,5 M	5-15 M
Temps d'expositions aux cryoprotecteurs	+++	+
Système de congélation	Appareil de congélation	Azote liquide
Dispositifs	Paillettes	Dispositifs ouverts ou fermés
Savoir faire	Déjà acquis	Apprentissage nécessaire
Coût	+	+++

Des méta-analyses ont comparé congélation lente et vitrification pour la congélation embryonnaire (72)(73)(74) et ont retrouvé une augmentation significative du taux de survie des embryons après vitrification.

En revanche, leurs résultats discordaient pour le taux d'implantation et les taux de grossesse clinique et évolutive. En effet AbdelHafez et al., en 2010, retrouvaient une supériorité de la vitrification alors que Kolibianakis et al., en 2009, n'avaient pas mis en évidence de différence significative entre vitrification et congélation lente pour le taux de grossesse clinique.

Certaines études comparant les deux méthodes de cryoconservation des embryons au stade clivé (J2/J3) ont retrouvé une différence significative en faveur de la vitrification, en termes de survie et d'implantation (75)(76)(77), et d'autres non (78)(79).

2.8.2.4 *Cryoconservation d'ovocytes immatures et maturation in vitro*

Population ciblée : patiente pubère ayant une bonne réserve ovarienne, lorsque le traitement anti-cancéreux doit être débuté rapidement ou en cas de cancer hormono-dépendant.

A noter que le prélèvement d'ovocytes immatures peut être réalisé chez la patiente pré-pubère ayant eu recours à une cryoconservation de tissu ovarien. Dans ce cas-là, le prélèvement se fera sur la pièce ovarienne, ex vivo (80).

Le recueil des ovocytes antraux se fait principalement pendant la phase folliculaire, mais peut en cas d'urgence être réalisé pendant la phase lutéale.

Le recueil ovocytaire se fait par voie trans-vaginale, sous contrôle échographique, sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale.

Les ovocytes seront secondairement maturés au laboratoire de PMA pendant 24 à 48 h, en vue d'une cryopréservation d'ovocytes matures ou d'une fécondation in vitro avant congélation (si conjoint présent) (81).

Cette technique ne nécessite pas de stimulation ovarienne et peut être réalisée en urgence quel que soit la phase du cycle (82)(83).

On estime à 5 000 le nombre de naissances après maturation in vitro dans le cadre du traitement d'infertilité en lien avec le syndrome des ovaires polykystiques et au nombre de 3 dans le cadre de la préservation de la fertilité.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que le potentiel des ovocytes maturés in vitro est plus bas que celui des ovocytes obtenus après stimulation ovarienne (84).

La première naissance mondiale après une maturation in vitro a eu lieu en 1991 en Corée (85) et en juin 2003 en France.

Avantages :

- Pas de nécessité d'être en couple
- Pas de délai lié à la stimulation ovarienne donc pas d'hyperoestrogénie
- Pas de problème en cas de cancer oestrogéno-dépendant
- Pas de risque de réintroduction de maladie résiduelle
- Possibilité de l'associer à une cryoconservation de tissu ovarien

Inconvénients :

- Problématique de la maturation in vitro (MIV)
- Absence de recul concernant les chances de grossesses après MIV puis vitrification de l'ovocyte mature ainsi obtenu

2.8.2.5 La cryopréservation de tissu ovarien

Population ciblée : Patiente pubère seule ou en couple, patiente pré-pubère (seule technique pour les enfants), patiente ayant une bonne réserve ovarienne (<35 ans), consentement des parents nécessaire.

Pratiquée en France depuis 1995 et largement répandue dans le monde (86).

Cette technique permet la conservation d'un contingent important de follicules primordiaux contenant chacun un ovocyte immature, présent dans le cortex ovarien.

La prise en charge doit débuter par un bilan de réserve ovarienne (bilan hormonal et échographique). En effet, la procédure de prélèvement puis de congélation et de réutilisation dans le cadre d'une greffe orthotopique, entraîne une perte de follicules antraux d'origine ischémique. Il n'est donc pas recommandé de proposer cette technique à une patiente dont la réserve ovarienne est altérée.

Méthode : prélèvement par coelioscopie d'un ovaire entier, d'un demi-ovaire ou d'un fragment ovarien, respectant le hile ovarien et la trompe (87).

Le prélèvement est transporté au laboratoire de PMA dans un container à 4°C (88)(89). On réalise alors le retrait de la médullaire que l'on sectionne en fragments de 1 à 2 mm de cortex ovarien, puis l'examen anatomopathologique du cortex et de la médullaire pour comptage des follicules antraux, en classifiant les follicules et en recherchant des cellules tumorales (90). Puis descente lente en température et stockage dans l'azote liquide.

Avantages :

- Réalisable quel que soit l'âge de la patiente
- Pas de nécessité d'être en couple
- Peut être exclusive ou en complément d'autres techniques de cryoconservation ovocytaires chez les patientes pubères

- Délais rapides, préserve un grand nombre de follicules primordiaux sans stimulation ovarienne préalable donc pas d'hyperoestrogénie induite
- Peut-être proposée après le début de la chimiothérapie, car les follicules primordiaux, préservés lors de cette technique sont les moins sensibles à la chimiothérapie
- Le cortex ovarien contenant de nombreux ovocytes immatures, il est moins sensible à la cryoconservation
- Permet de restaurer la fonction endocrine entre quatre à six mois après la greffe

Inconvénients :

- Acte chirurgical
- Risque de réintroduction de cellules cancéreuses résiduelles (leucémies) (91)(92)

A noter que la première naissance après greffe de tissu ovarien a été rapportée en 2004 par Donnez et al en Belgique (93).

Depuis plus de 60 naissances ont été rapportées après des greffes orthotopiques à travers le monde (94).

Les données récentes néerlandaises montrent dans leur étude que 31% des 32 femmes présentant un cancer et désirant une grossesse ont eu un enfant après réimplantation de cortex. Trois rechutes sont survenues, sans mise en évidence d'un lien avec la greffe de cortex ovarien (95).

Tableau 9: Tableau synthétique des différentes techniques de cryoconservation

Cryoconservation	Résultats	Limites
Embryon	30% de naissances par embryon congelé	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente pubère - Partenaire stable Stimulation ovarienne : (<i>délai de 2 semaines</i>) - Hyperoestrogénie - Ponction ovarienne
Ovocytes matures	8% de naissances par ovocyte congelé 34% de naissances par embryon transféré (62)	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente pubère - Stimulation ovarienne : (<i>délai de 2 semaines</i>) - Hyperoestrogénie - Ponction ovarienne
Ovocytes immatures et maturation in vitro	5000 naissances dans le monde (96)	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente pubère - Ponction ovarienne - Fragilité cytoplasmique et de fuseau
Cortex ovarien	60 naissances dans le monde 21% de grossesses en moyenne	<ul style="list-style-type: none"> - Laparoscopie - Micro-métastases - Risque de réintroduction de la maladie

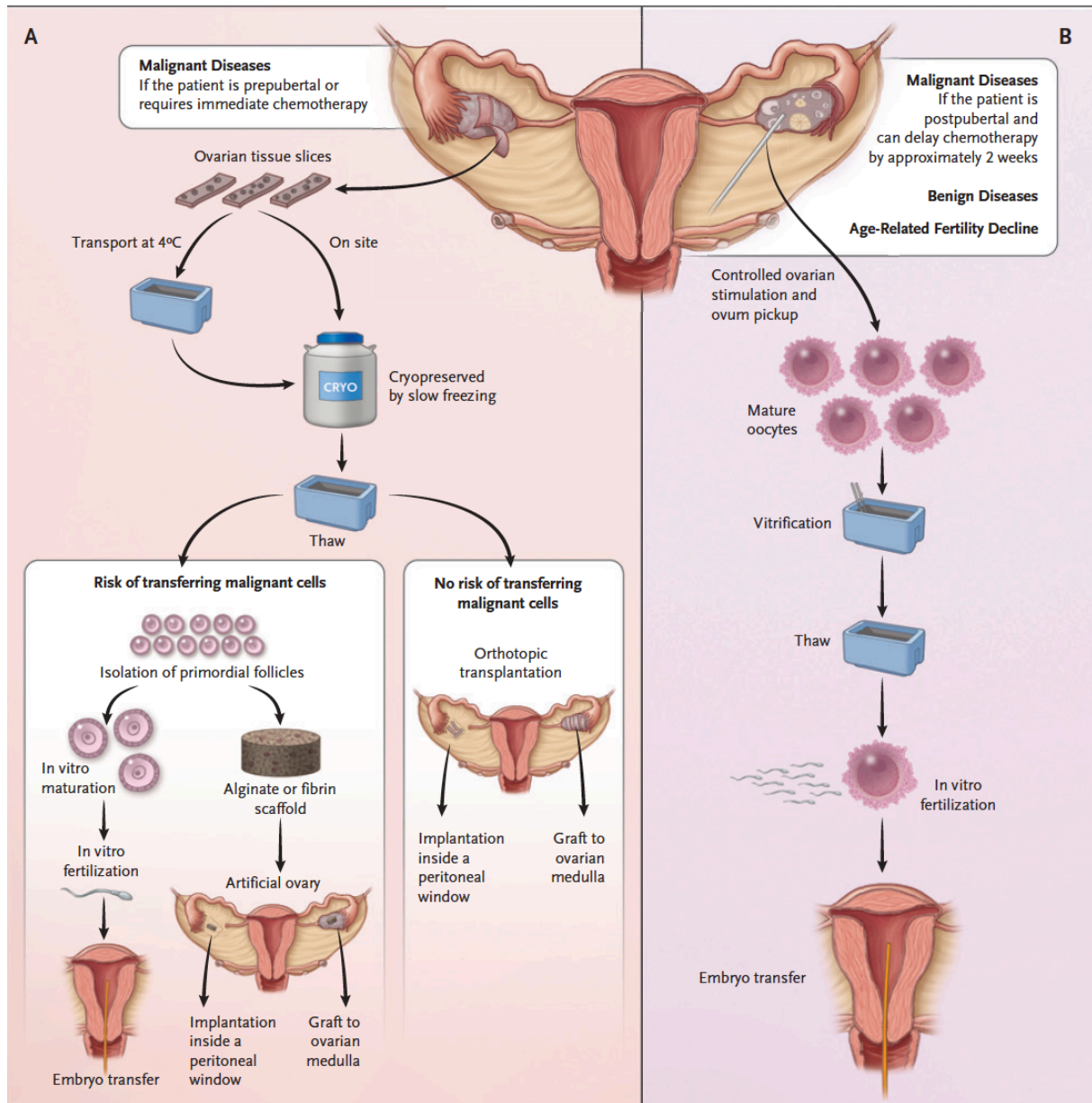


Figure 10: Différentes méthodes de la préservation de la fertilité et leurs indications

2.9 Justification de l'étude

Une femme consulte son médecin généraliste en moyenne 3,6 fois par an pour des questions gynécologiques (3).

Le médecin traitant de la patiente est au centre de la prise en charge globale. Il peut être à l'origine du diagnostic oncologique (ou de sa suspicion) en étant confronté aux premiers symptômes. Il doit posséder les compétences dans le domaine de la préservation de la fertilité afin de répondre aux questions de ses patientes, elles-mêmes confrontées à de multiples intervenants et à de nombreuses informations médicales parfois indigestes ou peu compréhensibles pour le grand public.

Face à la diminution du nombre de gynécologues médicaux, essentiellement en zones rurales, l'activité gynécologique obstétrique tend à être progressivement transférée aux médecins généralistes (4).

2.10 Objectif de l'étude et originalité

Ce travail de thèse a pour objectif d'évaluer les connaissances et pratiques actuelles des médecins généralistes et internes en spécialité de médecine générale exerçant dans le département des Alpes-Maritimes concernant la préservation de la fertilité féminine.

Aucune étude permettant d'évaluer le degré d'information des médecins généralistes concernant la préservation de la fertilité féminine n'est pour autant retrouvée dans la littérature actuelle.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

3. Matériel et Méthodes

3.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle de type descriptive, transversale et quantitative auprès d'un panel de médecins généralistes des Alpes-Maritimes, au moyen d'un questionnaire de type « sondage » sur une période de 15 jours, du 20 août 2018 au 03 septembre 2018 inclus.

3.2 La population

Un questionnaire a été adressé par mail à 560 médecins généralistes thésés ou internes en spécialité de médecine générale du département des Alpes-Maritimes, sans restriction d'âge.

3.3 Critères d'inclusion

La population d'étude incluait les médecins généralistes thésés et les internes en spécialité de médecine générale du département des Alpes-Maritimes ayant une adresse mail valide, sans restriction d'âge.

3.4 Critères d'exclusion

Nous avons exclus les médecins généralistes n'exerçant plus, ainsi que les médecins généralistes ou les internes dont l'adresse mail n'était pas valide.

Les réponses reçues après le 3 septembre 2018 n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de nos résultats.

3.5 Le questionnaire

Nous avons réalisé un questionnaire avec des questions fermées et des réponses à choix unique ou multiple.

Le logiciel utilisé pour la rédaction du questionnaire et le recueil des résultats était « Google Forms ». Il s'agit d'un logiciel de sondage en ligne, avec envoi du questionnaire directement via un lien s'affichant dans l'e-mail adressé au destinataire.

Le questionnaire comportait 30 questions au total. Il s'articulait selon les quatre axes suivants :

- **situation du médecin** (sexe, tranche d'âge, docteur en Médecine ou interne, type d'activité, lieu d'activité, ville d'exercice)
- **pratique clinique du médecin** (pratique de la gynécologie, suivi de patientes atteintes de cancer ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques)
- **connaissances du médecin sur la préservation de la fertilité féminine** (questions diverses sur les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine, auto-évaluation de la connaissance concernant ces techniques, connaissance du centre de référence sur la préservation de la fertilité féminine de la région PACA)
- **point de vue du médecin généraliste sur la préservation de la fertilité féminine** (implication des médecins généralistes dans l'information concernant la préservation de la fertilité féminine, outils à disposition concernant l'information des patientes, opinion du médecin concernant l'information des différentes possibilités de préservation de la fertilité féminine chez les patientes ayant recours à un traitement gonadotoxique)

3.6 Le recueil et l'analyse des données

Les données ont été recueillies via le logiciel de « Google Forms » et retranscrites dans une « base de données Excel » afin de réaliser les calculs statistiques correspondant à chaque rubrique du questionnaire.

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages de tout ou partie des réponses.

3.7 La recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée essentiellement par le biais d'Internet :

- **sites institutionnels** : ANAES, HAS, OMS, INVS, CNOM, CNAM, santé.gouv.fr, OncoPACA, INSEE, INSERM, WONCA
- **Moteurs de recherche** : MEDLINE, PUBMED, Google, BIUM, MEDSCAPE

- **Sites des principaux périodiques :** *Revue du praticien, Journal of Gynecologic Oncology, Revue Médicale Suisse*
- **Mots-clés utilisés :** « *Préservation, Fertilité féminine, Médecine générale, Gynécologie, Oncologie, Évaluation* »

RÉSULTATS

4. Résultats

4.1 Caractéristiques de la population

- Nombre et sexe

560 questionnaires ont été envoyés par e-mail, 18 adresses mails étaient invalides et les médecins concernés ont donc été exclus de l'étude.

Sur les 542 questionnaires envoyés sur des adresses mails valides, 160 médecins ont répondu (29,5 %) dont 121 médecins thésés (75,6 %) et 39 internes en spécialité de médecine générale (24,4 %).

71,3 % (n = 114) des médecins répondants au questionnaire étaient des femmes, 28,7 % (n = 46) étaient des hommes.

- Âge

La tranche d'âge entre 30 et 40 ans était la plus représentée, avec 61,3 % des répondants (n = 98), puis la tranche d'âge inférieure à 30 ans qui représentait 21,3 % des répondants (n = 34), viennent ensuite les 51 à 60 ans avec 9,4 % des répondants (n = 15), puis les 41 à 50 ans avec 4,4 % des répondants (n = 7).

Enfin, les plus de 60 ans étaient les moins représentés avec 3,7 % des répondants (n= 6).

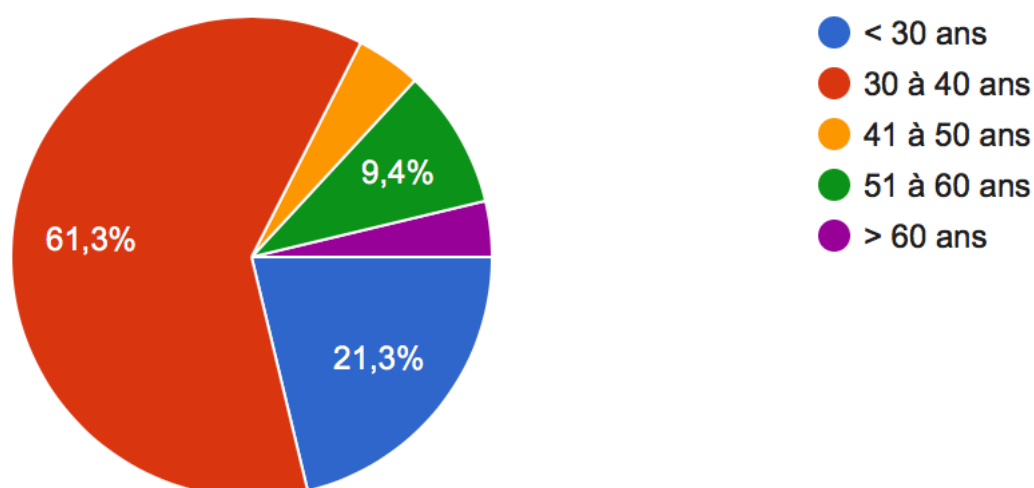


Figure 11: Effectifs par tranche d'âge

- ***Statut du médecin répondant***

Les trois quarts (75,6 %) des médecins répondants étaient des médecins thésés (DES de médecine générale, n = 121). Un quart des médecins répondants était internes en spécialité de médecine générale (24,4 %, n = 39).

- ***Type de pratique***

La part des médecins répondants exerçant en libéral strict, à leur compte, et celle des médecins remplaçants était similaire (37,5 % vs 36,9 % respectivement). Un quart des médecins répondants avaient une activité mixte ou multiple (25,6 %).

- ***Zone d'activité***

La très grande majorité des médecins répondants exerçait en milieu urbain (68,8 % ; n = 110), venait ensuite l'exercice en semi-rural (29,4 % ; n = 47).
Seulement trois médecins exerçaient en milieu rural (1,9 %).

- ***Ville d'activité***

La très grande majorité des médecins répondants exerçait à Nice (43,8 % ; n = 70). Vient ensuite Cagnes-sur-Mer (10,6 % ; n = 17) puis, à parts égales, Antibes et Cannes (8,8 % ; n = 14), et enfin Grasse (7,5 % ; n = 12) puis Le Cannet (1,9 % ; n = 3).

Il est à noter que plus de la moitié des médecins répondants (54,4 % ; n = 87) exerçaient dans d'autres villes que celles précitées, et 22,5% (n = 36) dans plusieurs villes.

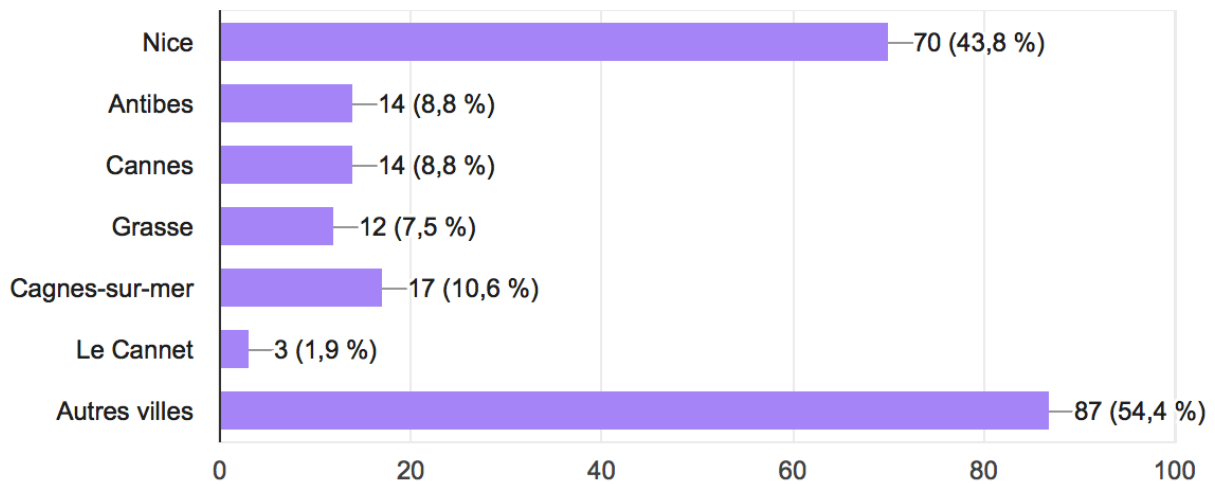


Figure 12: Effectifs par ville d'activité

4.2 Pratique clinique des médecins répondants

- Pratique clinique régulière

90 % (n = 144) des médecins répondants pratiquaient régulièrement la pédiatrie, 46,9 % (n = 75) pratiquaient régulièrement la gynécologie et 40 % (n = 64) pratiquaient régulièrement l'oncologie.

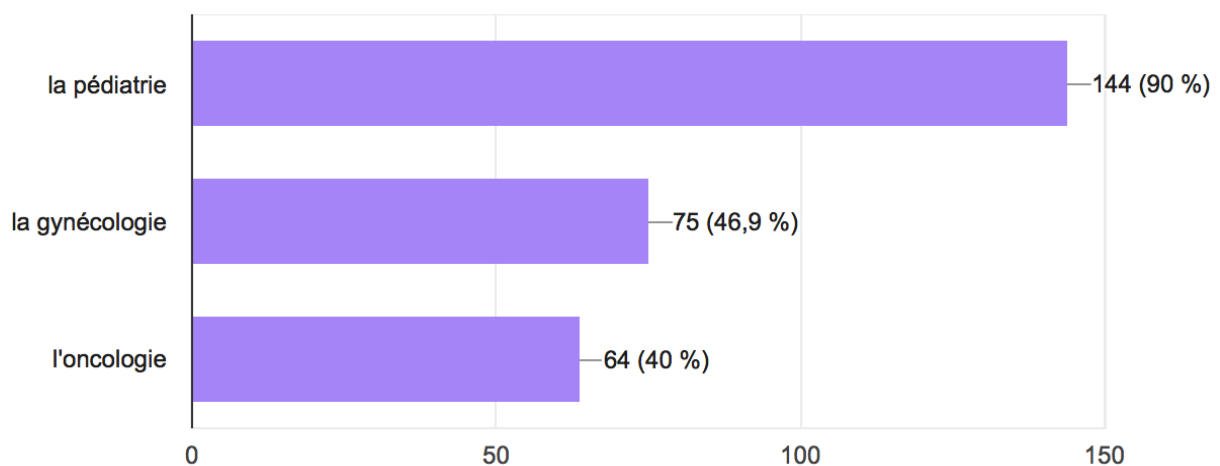


Figure 13: Type d'activité exercée

- ***Diplôme inter-universitaire de gynécologie adressé aux médecins généralistes***

20 % (n = 32) des médecins répondants ont obtenu ce DIU.

24,4 % (n = 29/114) des femmes ayant répondu au questionnaire avait obtenu le DIU contre 6,5 % des hommes (n = 3/46).

La répartition des femmes ayant obtenu le DIU par tranche d'âge était comme telle:

- 10,7 % (n=3/28) des moins de 30 ans
- 26,1 % (n = 18/69) de 30 à 40 ans
- 33,3 % (n = 1/3) de 41 à 50 ans
- 63,6 % (n = 7/11) de 51 à 60 ans
- 0 % (n = 0/3) de plus de 60 ans

Concernant les hommes : la répartition se déclinait comme telle:

- 0 % (n = 0/6) des moins de 30 ans
- 0 % (n = 0/29) de 30 à 40 ans
- 25 % (n = 1/4) des 41 à 50 ans
- 0 % (n = 0/4) des 51 à 60 ans
- 66,7 % (n = 2/3) des plus de 60 ans

- ***Suivi de patientes (de tout âge) atteintes de cancer ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques***

11,3 % (n = 18) des médecins répondants suivaient ce type de patientes régulièrement (> 5 fois par mois) et 21,9 % (n = 35) occasionnellement (1 à 5 fois par mois).

Un tiers des médecins répondants (33,8 % ; n = 54) ne suivaient jamais ce type de patientes et un autre tiers ne le faisaient que très rarement (< 1 fois par mois).

Les trois quarts des répondants avaient déjà discuté des différentes techniques de préservation de la fertilité féminine avec leurs patientes (77,5 % ; n = 124).

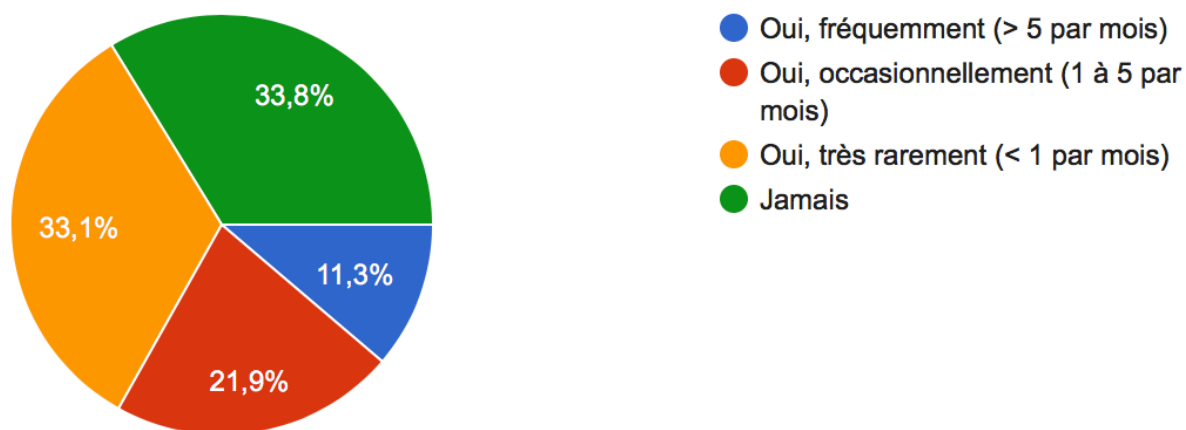


Figure 14: Nombre de patientes atteintes de cancer ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques suivies par leur médecin généraliste

- ***Principales méthodes de préservation de la fertilité féminine abordées avec les patientes***

Parmi les 124 médecins ayant abordé les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine avec leurs patientes :

- 36,3 % (n = 45) ont évoqué la cryoconservation d'ovocytes matures
- 27,4 % (n = 34) ont évoqué la cryoconservation embryonnaire
- 20,2 % (n = 25) ont évoqué les analogues de la GnRH
- 12,9 % (n = 16) ont évoqué la cryoconservation d'ovocytes immatures
- 3,2 % (n = 4) ont évoqué toutes ces techniques
- 0% (n = 0) ont évoqué la cryoconservation de tissu ovarien

- ***Raisons médicales pouvant dissuader de parler de préservation de la fertilité féminine avec les patientes***

La principale raison médicale retrouvée parmi les répondants était le mauvais pronostic de survie de la patiente au regard de sa pathologie et de son état général (40 % ; n = 64).

Venaient ensuite :

- l'absence de demande d'information de la part de la patiente (37,5 % ; n = 60)
- La nécessité d'un traitement urgent concernant un cancer agressif (36,9 % ; n = 59)
- Le sentiment du médecin généraliste de ne pas être concerné par le sujet (25,6 % ; n = 41)

- La présence d'un cancer hormonosensible (13,8 % ; n = 22)
- La patiente est mineure (10,6 % ; n = 17)
- La patiente est célibataire (6,9 % ; n = 11)
- Les traitements d'aide médicale à la procréation peuvent présenter un risque pour une patiente atteinte d'un cancer (4,4 % ; n = 7)
- Le taux de succès faible (3,1 % ; n = 5)
- Un antécédent de cancer contre-indique une grossesse (1,3 % ; n = 2)

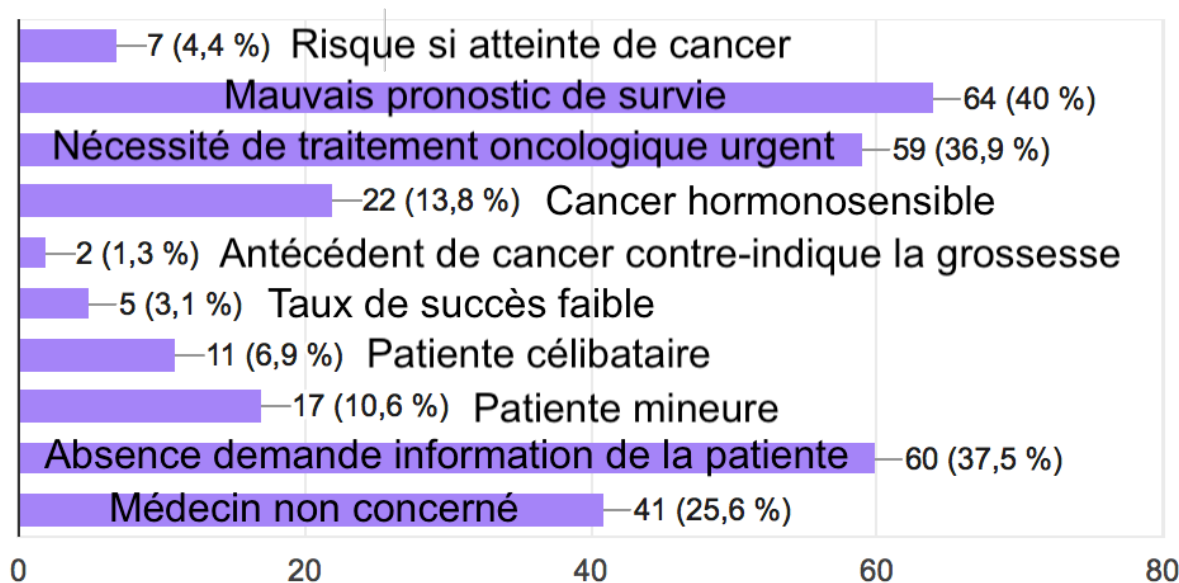


Figure 15: Freins à l'évocation de la préservation de la fertilité féminine

- *Avez-vous déjà adressé l'une de vos patientes à un médecin responsable de la fertilité ?*

Plus de la moitié des médecins répondants (55 % ; n = 88) n'ont jamais adressé leur patiente à un médecin responsable de la fertilité, tandis que 45 % (n = 72) lui ont déjà adressé au moins une patiente.

- *Vos patientes ont-elles déjà bénéficié d'une méthode de préservation de la fertilité féminine ?*

La majeure partie des médecins répondants (62,5 % ; n = 100) n'ont pas eu de patiente dans cette situation, tandis que 37,5 % (n = 60) ont eu au moins une patiente y ayant eu recours.

- ***Les patientes ayant bénéficié d'une méthode de préservation de la fertilité féminine vous ont-elles demandé des conseils ou des explications au préalable ?***

53,3 % (n = 32/60) des médecins répondants ont été sollicités pour des conseils ou des explications avant que leur patiente ne bénéficie d'une technique de préservation de la fertilité féminine.

46,7 % (n = 28) n'ont pas été consultés par cette dernière avant qu'elle ne bénéficie d'une technique de la préservation féminine.

4.3 Connaissances sur la préservation de la fertilité féminine

- ***Connaissez-vous les différentes options en terme de préservation de la fertilité féminine ?***

76,3 % (n = 122) des répondants affirment connaître en partie ces différentes options.

19,4 % (n = 31) ne les connaissent pas, tandis que 4,4 % (n = 7) affirment les connaître toutes.

- ***Si oui, comment avez-vous connu ces différentes options ?***

Sur les 153 médecins (95,6%) répondants affirmant connaître tout ou partie des techniques de préservation de la fertilité féminine, plus de la moitié (58,8% ; n = 90) en ont été informés par des enseignements à la faculté de Médecine lors de leur cursus de formation.

Environ un tiers (36,6 % ; n = 56) l'ont été par des recherches personnelles dans le cadre de leur activité de médecin généraliste, environ un quart (21,6 % ; n = 33) l'ont été par l'inscription à des formations supplémentaires (DU, DIU, congrès), 12,4 % (n = 19) l'ont été par les médias et 4,6 % (n = 7) par d'autres moyens.

- ***Selon vous, à quelle(s) population(s) s'adresse la fécondation in vitro et la cryoconservation embryonnaire ?***

- Patiente pubère en couple : 91,3 % (n = 146) des répondants.

- Patiente pubère célibataire : 0,7 % (n = 1) des répondants.
- Patiente pré-pubère : 0 % (n = 0) des répondants.
- Je ne sais pas : 8,1 % (n = 13) des répondants.

- ***Concernant la cryoconservation d'ovocytes matures, est-il nécessaire d'être en couple pour en bénéficier ?***

81,3 % (n = 130) des médecins répondants pensaient qu'il n'est pas nécessaire d'être en couple pour bénéficier de la cryoconservation d'ovocytes matures.

3,8 % (n = 6) pensaient l'inverse, 15 % (n = 24) ne connaissaient pas la réponse.

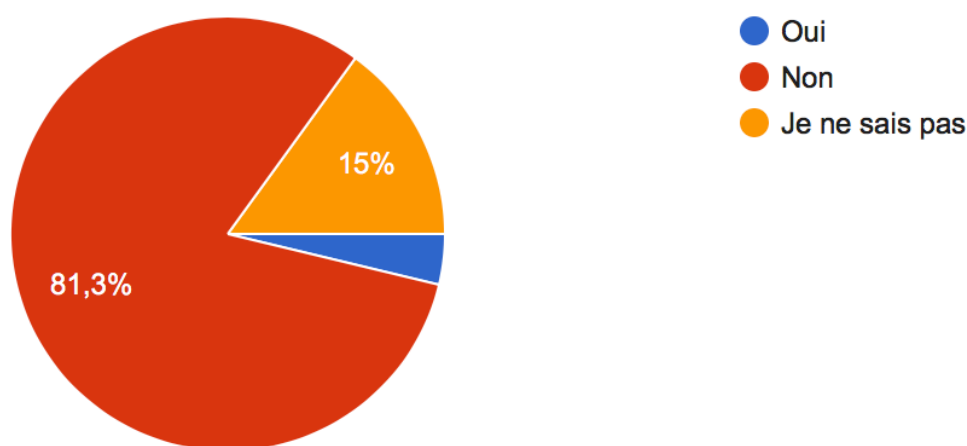


Figure 16: Nécessité d'être en couple pour la cryoconservation d'ovocytes matures

- ***Existe-t-il un risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle à la suite d'une cryoconservation d'ovocytes matures ?***

La majorité des médecins répondants ne connaissait pas la réponse (56,3 % ; n = 90), tandis que 35 % (n = 56) ont répondu non et 8,8 % (n = 14) pensaient que ce risque existe.

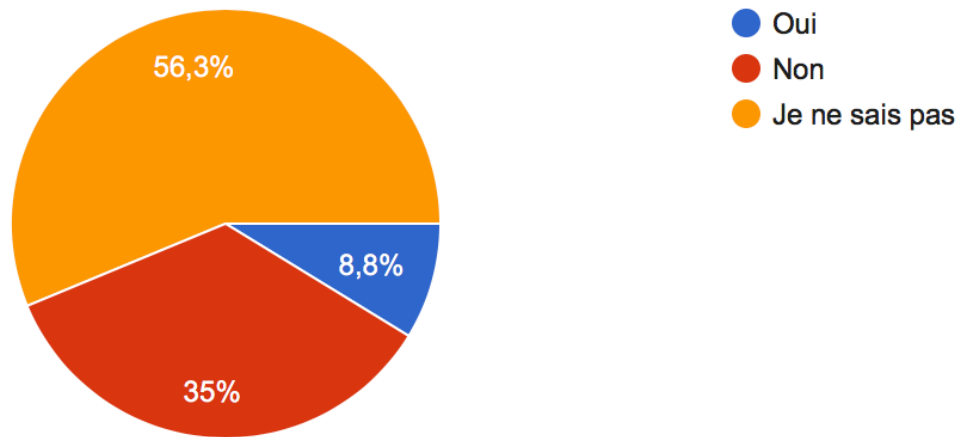


Figure 17: Risque estimé de dissémination/réintroduction de maladie résiduelle après cryoconservation d'ovocytes matures

- ***La cryoconservation d'ovocytes immatures peut-elle être proposée aux patientes pré-pubères ?***

La majorité des répondants ne connaissait pas la réponse (52,5 % ; n = 84), tandis que 36,9 % (n = 59) ont répondu oui et 10,6 % (n = 17) pensaient qu'elle ne peut pas être proposée dans ce cas.

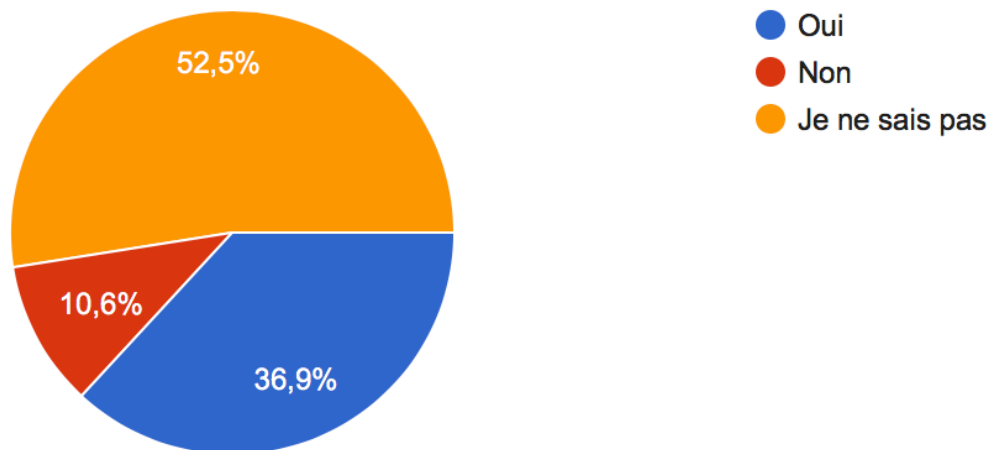


Figure 18: Avis sur la cryoconservation d'ovocytes immatures proposée aux patientes pré-pubères

- ***La cryoconservation de tissu ovarien peut-elle être proposée après le début d'une chimiothérapie ?***

La majorité des médecins répondants ne connaissait pas la réponse (58,8 % ; n = 94), tandis que 25 % (n = 40) pensaient que cela est possible et 16,2 % (n = 26) ont répondu non.

- ***Existe-t-il un risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle suite à une cryoconservation de tissu ovarien ?***

Près de deux tiers des répondants (69,4 % ; n = 111) ne connaissaient pas la réponse, tandis que le reste des répondants se répartissaient équitablement entre l'affirmative (15,6% ; n = 25) et la négative (15% ; n = 24).

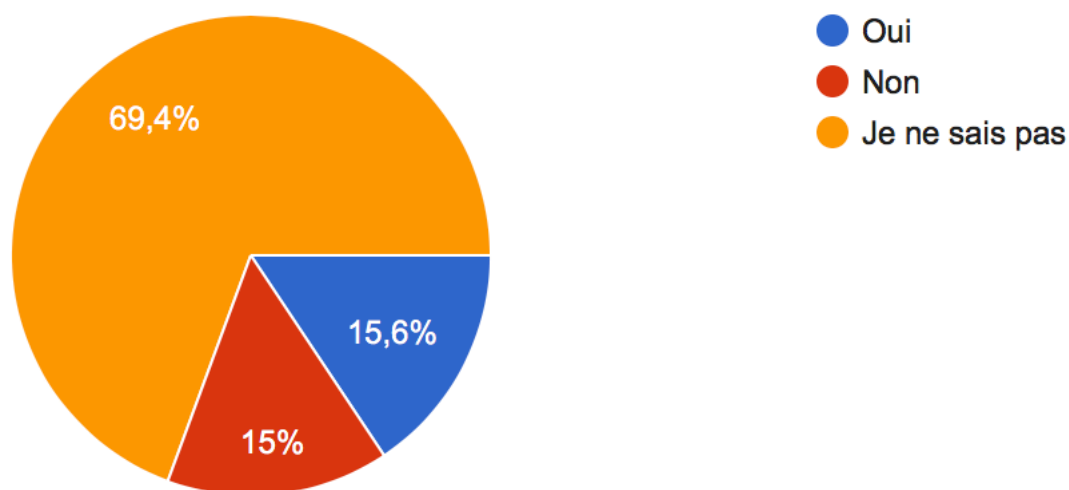


Figure 19: Risque estimé de dissémination/réintroduction d'une maladie résiduelle suite à une cryoconservation de tissu ovarien

- ***Donnez vous une note sur 10 concernant vos connaissances sur les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine***

Plus de la moitié des répondants (58,3% ; n = 90) se sont donnés une note inférieure ou égale à 3/10.

14,4 % (n = 23) se sont donnés la note de 4/10, 15 % (n = 24) se sont donnés la note de 5/10 et 10% (n = 16) se sont attribués la note de 6/10.

Seulement 4,4 % (n = 7) se sont donnés une note supérieure ou égale à 7/10 et aucun médecin répondant ne s'est donné les notes de 9/10 ou de 10/10.

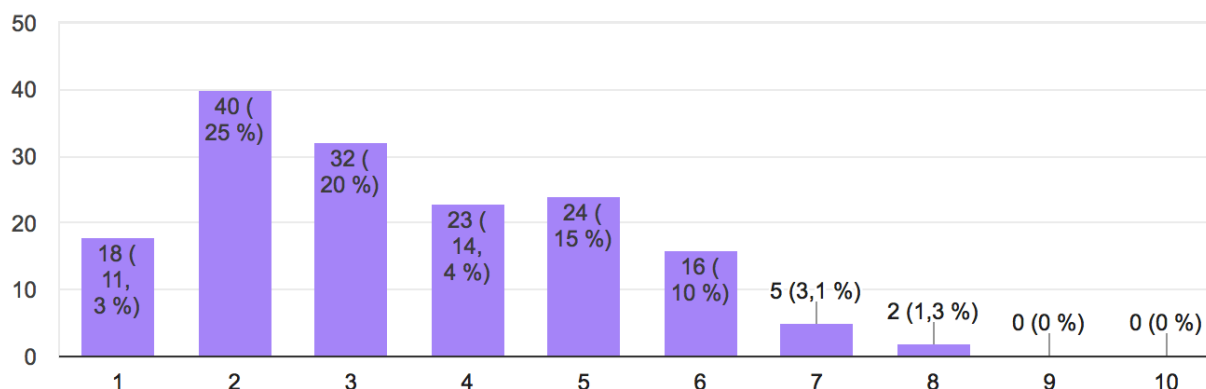


Figure 20: Auto-évaluation des connaissances concernant les techniques de préservation de la fertilité

- *Savez-vous qu'il existe un centre de référence sur la préservation de la fertilité féminine dans votre région ?*

La majeure partie des médecins répondants (66,9 % ; n = 107) connaissait ce centre de référence, tandis qu'un tiers d'entre eux (33,1% ; n = 53) n'en avait pas entendu parler.

- *Si oui, avez-vous les coordonnées de ce centre ?*

57,9 % (n = 62/107) des médecins connaissant ce centre de référence n'en avaient pas les coordonnées.

- *Pensez-vous que les médecins généralistes devraient être plus impliqués dans l'information concernant la préservation de la fertilité féminine ?*

Près de quatre médecins répondants sur cinq (81,3 % ; n = 130) pensaient que les médecins généralistes devraient être plus impliqués, tandis que 12,5 % (n = 20) n'en voyaient pas l'intérêt et que 6,3 % (n = 10) n'avaient pas d'avis tranché sur la question.

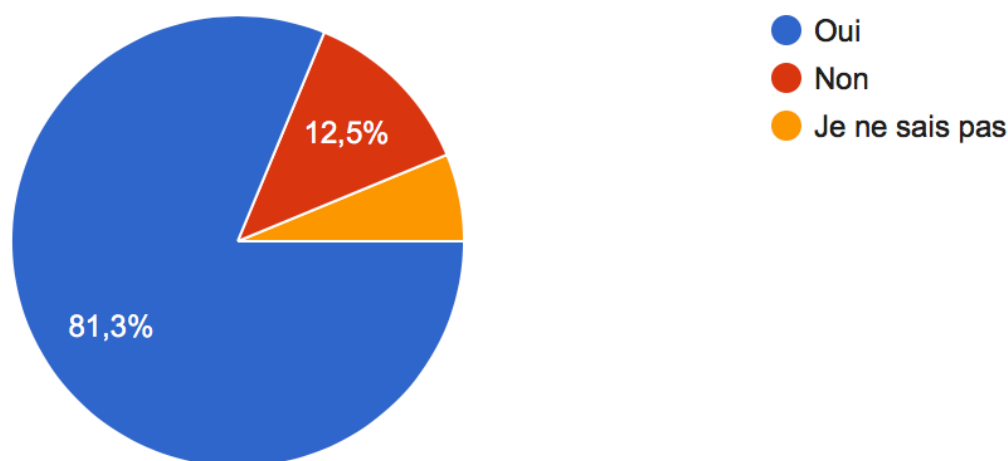


Figure 21: Avis sur l'implication des médecins généralistes concernant la préservation de la fertilité féminine

- ***Quels éléments à votre disposition pourraient vous aider à informer les patientes sur la préservation de la fertilité féminine ?***

Près de quatre médecins répondants sur cinq (80,6 % ; n = 129) optaient pour une documentation d'information à remettre aux patientes (plaquette, brochure).

61,9 % (n = 99) pensaient qu'une collaboration avec un centre d'aide médicale à la procréation serait d'une aide précieuse.

Près de la moitié (49,4 % ; n = 79) des répondants pensaient qu'une formation complémentaire faciliterait l'information aux patientes nécessitant une préservation de la fertilité.

- ***Je considère que toute patiente ayant recours à un traitement gonadotoxique devrait être informée au préalable des différentes possibilités de préservation de la fertilité féminine***

L'immense majorité des médecins répondants (87,5 % ; n = 140) était « totalement d'accord » avec cette affirmation. 11,3 % (n = 18) étaient « plutôt d'accord », et seulement 1,2 % (n = 2) n'avaient pas d'avis sur la question. Aucun des médecins répondants n'était « plutôt pas d'accord » ou « pas du tout d'accord » avec cette affirmation.

- ***Conseilleriez-vous une aide à la préservation de la fertilité à l'une de vos proches, le cas échéant ?***

L'immense majorité des répondants (92,5 % ; n = 148) conseilleraient une telle aide à l'une de leurs proches. Un seul médecin (0,6 %) ne le ferait pas, et 6,9 % (n = 11) n'avaient pas d'avis sur la question.

- ***Si oui, quelle méthode conseillerez-vous à votre proche ?***

81,1 % (n = 120/148) des médecins répondants conseilleraient la cryoconservation d'ovocytes matures, puis vient ensuite la cryoconservation embryonnaire (43,9 % ; n = 65/148).

41,9 % (n = 62/148) conseilleraient la cryoconservation d'ovocytes immatures, et seulement 16,2 % (n = 24/148) conseilleraient l'administration d'analogues de la GnRH.

Enfin, 12,8 % (n = 19) des médecins répondants ne conseilleraient aucune de ces techniques citées.

DISCUSSION

5. Discussion

5.1 Le questionnaire et le choix de la période d'envoi des e-mails

Le questionnaire et le mode de transmission du questionnaire (e-mail) ont été optimisés pour obtenir un taux de réponse maximale (temps de remplissage pour l'enquête d'environ cinq minutes, questions fermées, annonce du temps de remplissage dans l'e-mail d'information).

La durée de l'enquête (15 jours) était volontairement courte, afin d'éviter que les médecins ne diffèrent leur réponse et ne finissent par oublier de donner suite à l'enquête.

La période d'envoi des e-mails a été choisie à cheval entre les vacances d'été et la rentrée scolaire, afin d'éviter au maximum que les médecins interrogés soient absents pour congés, tout en leur laissant le temps de remplir le questionnaire si toutefois ils recevaient leurs e-mails durant leurs congés.

5.2 Caractéristiques de la population étudiée

La proportion de médecins ayant répondu au questionnaire était de 29,5 %, avec environ trois fois plus de médecins thésés que d'internes en spécialité de médecine générale. Ce taux de réponse est relativement élevé, eu égard à l'emploi du temps chargé des médecins et des internes en médecine générale et en comparaison à d'autres études de la littérature (97).

Il est à noter que deux tiers des répondants étaient des femmes (71,3 %) alors qu'elles représentaient environ 55 % des médecins sondés (542 adresses mails valides). Les hommes quant à eux ont répondu avec un taux de 28,7 % seulement. Il est possible que les médecins femmes se soient senties plus concernées par le sujet de notre étude sur la préservation de la fertilité féminine. Une autre hypothèse serait que les hommes répondent moins aux enquêtes de sondage par mail.

Les jeunes médecins ont été les plus nombreux à répondre à l'étude (61,3 % des répondants) de même que la tranche d'âge encore plus jeune (inférieur à 30 ans, 21,3 % des répondants). Ceci peut s'expliquer par le fait que les moins de 30 ans sont représentés par les internes en spécialité de médecine générale pour la plupart, et que les médecins de moins de 40 ans ont

passé leur thèse au cours des 10 dernières années, se sentant ainsi plus concernés par la réalisation d'une thèse.

Une autre hypothèse pourrait être que les jeunes médecins ont été plus sensibilisés, du fait de leur cursus plus récent à la faculté de Médecine, aux dernières techniques de préservation de la fertilité féminine.

On observe un pourcentage similaire et important de répondants exerçant en libéral strict à leur compte et de répondants exerçant en remplacements, ce qui correspond à la tendance actuelle d'un nombre toujours plus important de médecins ne s'installant pas en cabinet (à leur compte) mais pratiquant des remplacements réguliers.

De même, la très grande majorité des répondants exerçaient en milieu urbain (68,8 %), ce qui peut correspondre à une tendance de concentration des médecins généralistes en ville, au détriment des milieux rural ou semi rural. Seulement trois médecins sur les 160 répondants exerçaient en milieu rural (1,9 %).

Près de la moitié des médecins sondés exerçaient dans une ville de plus de 40 000 habitants (Le Cannet est la plus petite ville proposée dans le questionnaire : 42 953 habitants en 2014 selon l'INSEE).

Concernant la pratique clinique régulière des médecins généralistes et internes en médecine générale sondés, presque la moitié exerçait régulièrement la gynécologie (46,9 %), presque la totalité exerçait la pédiatrie (90 %) et 40 % pratiquaient régulièrement l'oncologie.

En combinant ces trois spécialités, on peut en déduire que la plupart (si ce n'est la très grande majorité) d'entre eux ont eu et/ou auront à traiter/à suivre des jeunes filles, des adolescentes, des femmes en âge de procréer, éventuellement atteintes de pathologies touchant à la fonction de la reproduction, et pouvant être concernées par des techniques de préservation de la fertilité féminine, afin d'envisager dans le futur une éventuelle grossesse.

Par ailleurs, un tiers des médecins répondants (33,1 %) suivaient des patientes atteintes de cancers ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques et les trois quarts des répondants avaient déjà discuté de différentes techniques de préservation de la fertilité féminine avec leur patiente (77,5 %).

Dans ces circonstances et au vu de ces statistiques, une bonne connaissance des dernières techniques de la préservation de la fertilité féminine apparaît comme primordiale afin de proposer une information claire et loyale et de pouvoir répondre aux éventuelles questions des patientes.

20 % des médecins répondants ont obtenu le DIU de gynécologie adressé aux médecins généralistes. Il est à noter que ce DIU semble plus intéresser les médecins de sexe féminin (24,4 % des femmes répondant le questionnaire contre 6,5 % des hommes) et que deux tiers (72,4 %) des femmes ayant obtenu ce DIU avaient moins de 40 ans, sous réserve que cette catégorie était surreprésentée par rapport aux autres. Cette analyse va dans le sens de la tendance actuelle ou une majorité de médecins généralistes accepterait de faire davantage de gynécologie, dont 60 % serait motivé par une formation pratique de la gynécologie (98).

Concernant les principales méthodes de préservation de la fertilité féminine abordées avec les patientes, plus d'un tiers des médecins répondant ont évoqué la cryoconservation d'ovocytes matures (36 %) et 27,4 % la cryoconservation embryonnaire. Ces deux techniques ressortent comme étant les mieux connues et les plus répandues surtout pour la vitrification ovocytaire, comme en atteste les chiffres du rapport « Indicateurs 2016 » du réseau OncoPACA-Corse.

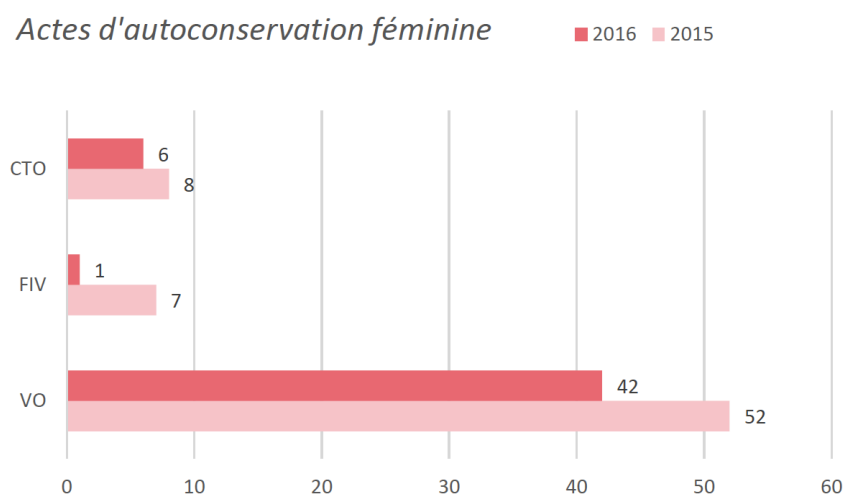


Figure 22: Evolution du nombre d'actes de préservation féminine en PACA Corse en 2015 et 2016

La vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne constitue la technique la mieux établie et devrait de ce fait être systématiquement envisagée (96).

Seulement 3,2 % des répondants connaissaient toutes ces techniques, tandis que 96,8 % n'avaient jamais abordé la cryoconservation de tissu ovarien avec leurs patientes.

Tableau 10: Résultats par technique

FIV en urgence + Congélation embryonnaire	Résultats a priori comparables aux transferts d'embryons congelés réalisés dans un contexte hors oncofertilité (sauf si antécédent de radiothérapie qui diminue l'implantation embryonnaire). Source GRECOT/ FFER 2011
Conservation des ovocytes matures	Plus de 900 enfants nés après cryoconservation ovocytaire dans un contexte hors oncofertilité. Technique de vitrification ovocytaire qui fera prochainement partie de la pratique médicale courante en France (autorisation en Juillet 2011) Noyes et al., 2009; Grifo et Noyes, 2010
Conservation des ovocytes immatures	Quelques naissances décrites après MIV et cryoconservation ovocytaire (Tucker et al., 1988, Chian et al., 2009). Technique encore peu proposée dans ce contexte (Grynberg et coll., 2011)
Conservation de tissu ovarien	Première greffe en 2000 (Oktay and Karlikaya, 2000) Technique prometteuse. A ce jour : ≥ 15 naissances répertoriées après greffe orthotopique, avec grossesses spontanées ou FIV. (Donnez et al., 2010)

Les deux principales raisons médicales qui dissuadent les médecins généralistes de parler de préservation de la fertilité féminine avec leurs patientes étaient tout d'abord le mauvais pronostic de survie de la patiente au regard de sa pathologie et de son état général (40 %) puis l'absence de demande d'information de la part de la patiente (37,5 %).

Un rapport de l'agence de la biomédecine et de l'institut national du cancer (novembre 2017) pointe le fait que l'accès à la préservation de la fertilité est garanti par la loi relative à la bioéthique. Cette dernière prévoit 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 » (5).

Le plan cancer 2014 - 2019 (99) a pour but d'assurer l'accès à la préservation de la fertilité en systématisant l'information des patientes concernées, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique concernant les possibilités actuelles de préservation de la fertilité. Cette information doit être réalisée, y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant.

Le plan cancer a aussi pour but d'assurer un accès égal des patientes aux différents centres de préservation de la fertilité (100).

La troisième raison évoquée était le sentiment du médecin généraliste de ne pas être concerné par le sujet de la préservation de la fertilité féminine (25,6 %). On observe cependant une nette tendance à l'augmentation des consultations de gynécologie auprès des médecins généralistes, en premier recours, en raison d'une diminution du nombre de gynécologues et de l'augmentation de la population, ainsi que du délai important pour obtenir une consultation chez son gynécologue, et ce malgré le fait que les patientes peuvent consulter leur gynécologue directement sans passer par le médecin traitant (4)(101).

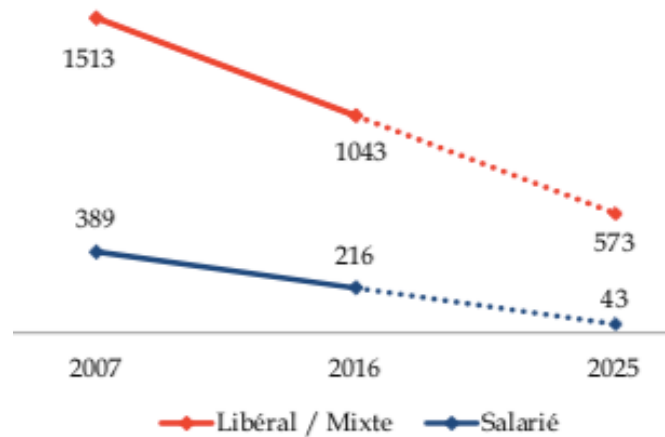


Figure 23: Évolution du mode d'exercice des Gynécologues-Obstétriciens en France (102)

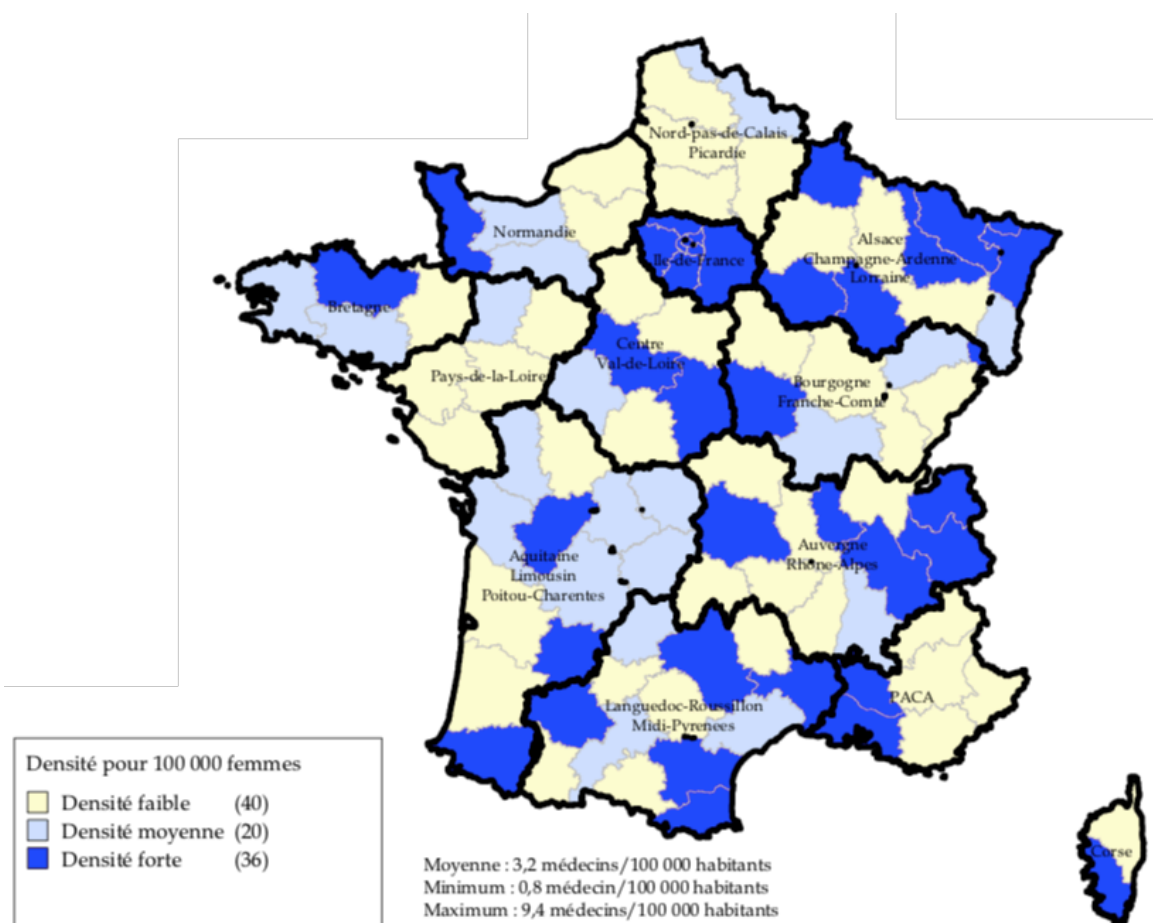


Figure 24: Densité et variations de densité des Gynécologues-Obstétriciens en France en 2016 (102)

Le fait que la patiente soit mineure représentait une raison médicale suffisante pour ne pas parler de la préservation de la fertilité féminine pour 10,6 % des médecins répondants.

Cependant, même si la patiente est mineure, le projet de grossesse peut-être réel, et la cryoconservation du tissu ovarien peut lui être proposée. Ainsi, les patientes mineures devraient bénéficier d'une information sur la préservation de la fertilité féminine.

L'institut national du cancer (INCa) a inscrit en 2010 (21), dans ses recommandations de prise en charge, que tout adolescent devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informé des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité. La patiente, le titulaire de l'autorité parentale (s'il s'agit d'un mineur) ou le tuteur (si la personne est placée sous tutelle) donne par écrit son consentement en cas de décision de réaliser une cryoconservation de tissu ovarien.

Une faible proportion des médecins répondants (6,9 %) estime que le fait que la patiente soit célibataire est une raison suffisante pour les dissuader de discuter de la préservation de la fertilité féminine. Il est à noter que toutes les techniques peuvent être proposées à une patiente célibataire, excepté la cryoconservation embryonnaire.

Tableau 11: Techniques de préservation de la fertilité en fonction de l'âge de la patiente

<i>Classe d'âge</i>	<i>Techniques de préservation de la fertilité féminines</i>
Jeune enfant	Cryoconservation de tissu ovarien
Adolescent postpubère	Cryoconservation de tissu ovarien
Adulte non en couple	Cryoconservation d'ovocytes
	Cryoconservation de tissu ovarien
Adulte en couple	Stimulation ovarienne et vitrification des ovocytes matures
	Maturation ovocytaire in vitro et vitrification
	Cryoconservation de tissu ovarien
	Stimulation ovarienne et vitrification des ovocytes matures
	Maturation ovocytaire in vitro et vitrification
	Stimulation ovarienne pour FIV et conservation embryonnaire

Le fait que la patiente présente un cancer hormonosensible et que l'aide médicale à la procréation puisse représenter un risque pour une patiente atteinte d'un cancer ne paraissait pas être un obstacle important à l'information sur la préservation de la fertilité féminine (respectivement 13,8 % et 4,4 %).

Effectivement, on sait que la stimulation de l'ovulation entraîne une augmentation du taux d'oestradiol deux à trois fois supérieure aux taux hormonaux retrouvés dans un cycle spontané. Compte tenu du rôle des œstrogènes dans la physiopathologie du cancer du sein notamment, une réticence à la stimulation ovarienne standard est fréquente chez les praticiens. Ces risques ne doivent pas être un obstacle à l'information de la patiente (55)(56).

Seulement 3,1 % des médecins répondants considéraient que le taux de succès faible des techniques de préservation de la fertilité était un obstacle à la discussion et à l'information. L'amélioration des techniques de conservation a permis d'augmenter les taux de réussite (grossesses menées à terme).

Pour l'accès aux conservations d'ovocytes matures par exemple, on obtient un taux de naissance de 8 %, allant même jusqu'à 34 % par transfert des embryons (62).

En 2016, on dénombrait 5 000 naissances à l'échelle mondiale concernant la technique de cryoconservation d'ovocytes immatures et de maturation in vitro (96).

La cryoconservation de cortex ovarien représente quant à elle un nombre assez faible de naissances au niveau mondial (60 naissances) avec un taux de 21 % de grossesse en moyenne.

Dans une étude de 2013 établissant un bilan des pratiques concernant la préservation de la fertilité en oncologie en région PACA-Corse, L. Préaubert et al. (97) ont mis en évidence que 46 % des médecins participant aux réunions de concertation pluridisciplinaire n'informaient que rarement leurs patientes sur les risques de stérilité après traitement contre le cancer. Les raisons mentionnées étaient le manque d'information sur les techniques et les indications à la préservation de la fertilité (58 %) mais aussi la difficulté à adresser leurs patientes en consultation d'onco-fertilité (30 %), de même que la difficulté à contacter les spécialistes en onco-fertilité dans 43 % des cas.

Dans notre étude, seulement 45 % des médecins répondants avaient déjà adressé l'une de leurs patientes à un médecin responsable de la fertilité. Ce chiffre paraît toutefois cohérent si on le compare au nombre de médecins généralistes qui suivaient des patientes atteintes de cancers ou de maladies chroniques nécessitant des traitements gonadotoxiques (33,1 %), et au nombre de médecins généralistes pratiquant régulièrement la gynécologie et l'oncologie (respectivement 46,9 % et 40 %).

Un peu plus d'un tiers des médecins répondants (37,5 %) avaient déjà pris en charge des patientes ayant bénéficié d'une méthode de préservation de la fertilité féminine. Ces patientes pouvaient donc être amenées à échanger avec leur médecin généraliste, à des fins d'information (peut-être plus abordable avec leur médecin traitant habituel) ou d'explications concernant les tenants et aboutissants de la technique utilisée.

53,3 % des médecins répondants ont été amenés à répondre aux questions de leurs patientes sur le sujet, soit plus d'un médecin sur deux, ce qui prouve que la demande d'information des patientes concernant la préservation de la fertilité est bien réelle et peut débiter au cabinet du médecin généraliste.

Par ailleurs, en 2016, 469 patients ont été adressés à la plate-forme OncoPACA-Corse, dont 192 femmes, soit une augmentation de 163 % par rapport à 2013 (73 patientes). Les spécialités des médecins adressant ces patientes étaient par ordre décroissant : les hématologues, les oncologues puis les urologues.

On note une diminution de la participation des gynécologues, bien qu'il y ait une augmentation des cas de gynécologie adressés à la plate-forme. Les médecins généralistes ont donc clairement un rôle à jouer dans la préservation de la fertilité de ces patientes et dans l'orientation de ces dernières à la plate-forme OncoPACA-Corse.

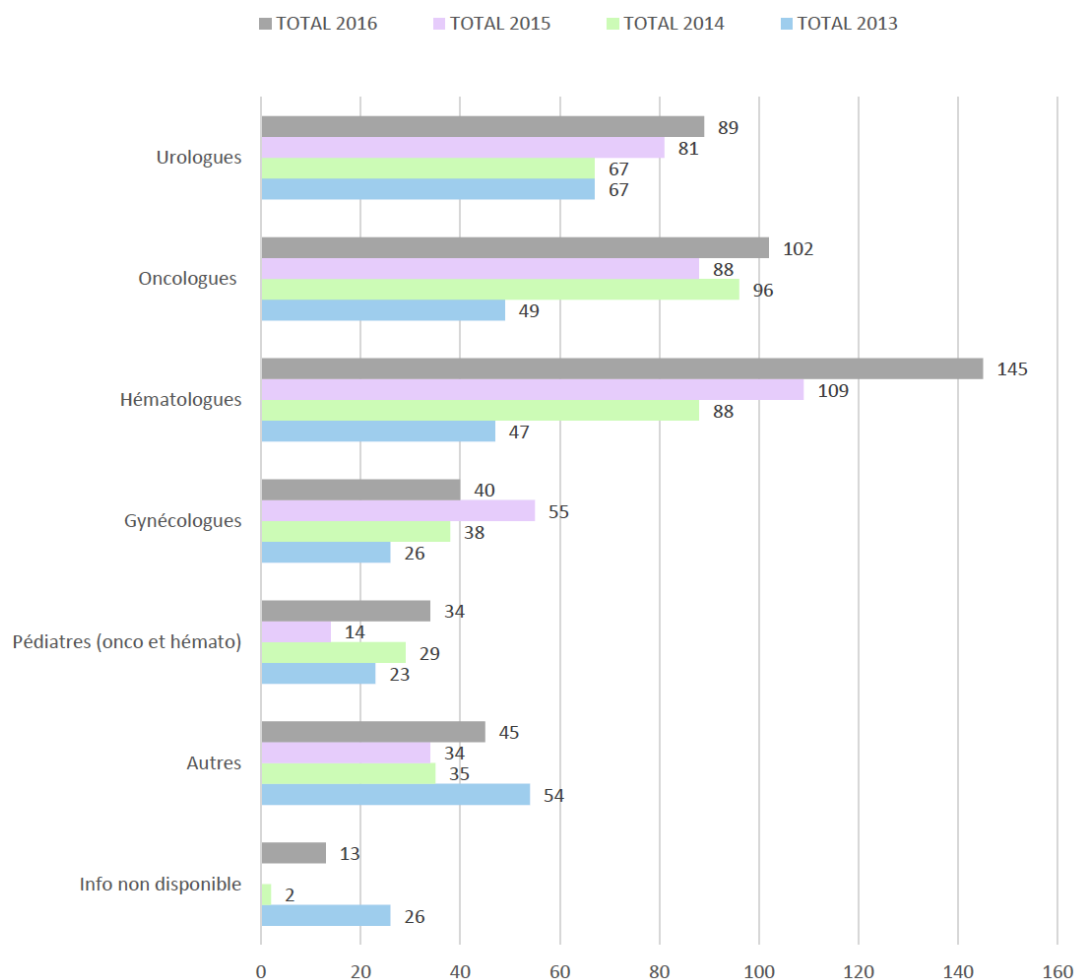


Figure 25: Évolution de la spécialité des médecins adresseurs à la plateforme OncoPACA-Corse de 2013 à 2016

5.3 Connaissances sur la préservation de la fertilité féminine

Environ un médecin répondant sur cinq (19,4 %) affirme ne pas connaître les différentes options en termes de préservation de la fertilité féminine, tandis que les trois quarts (76,3 %) pensent les connaître en partie. Seulement 4,4 % semblent connaître toutes les options dans ce domaine.

Parmi les 95,6 % des répondants affirmant connaître tout ou partie des techniques de préservation de la fertilité féminine, plus de la moitié (58,8 %) en ont été informé lors des enseignements à la faculté de médecine pendant leur cursus de formation. Dans la mesure où 80,6 % des répondants avaient moins de 40 ans, on peut émettre l'hypothèse que les connaissances acquises sur le sujet sont plutôt récentes. Cependant l'évolution des techniques ces 10 dernières années nécessite une mise à jour et une actualisation régulières des connaissances sur le sujet.

Un peu plus d'un tiers des répondants (36,6 %) ont été informés par des recherches personnelles, ce qui suggère un intérêt particulier pour ce sujet.

Les formations complémentaires (DU, DIU, congrès) jouent un rôle non négligeable dans l'acquisition des connaissances sur le sujet et représentent un quart des répondants (21,6 %). Ces formations nécessitent toutefois une implication particulière (frais de déplacement, fermeture du cabinet, organisation d'un remplacement, etc.) qui peuvent être un frein à leur recours.

On notera cependant l'obligation du médecin praticien à la formation médicale continue qui pourrait être axée dans ce domaine si le praticien le souhaite.

Concernant la fécondation in vitro et la cryoconservation embryonnaire, 8,1 % des médecins répondants ne connaissaient pas la réponse, tandis que 91,3 % pensaient qu'elles s'adressaient à une patiente pubère en couple, ce qui est le cas. Le niveau de connaissance des répondants sur l'âge de réalisation de ces techniques semble donc excellent.

Concernant l'accès à la cryoconservation d'ovocytes matures, 81,3 % des répondants ont donné une réponse correcte en affirmant qu'il n'est pas nécessaire d'être en couple pour en bénéficier. 15 % ne se prononçaient pas. Le taux d'erreur était faible (3,8 %).

Concernant le risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle à la suite d'une cryoconservation d'ovocytes matures, plus de la moitié des médecins répondants (56,3 %) ne connaissaient pas la réponse, et 8,7 % pensaient à tort que le risque existe. À l'inverse, un tiers (35 %) ont répondu juste en estimant que ce risque était inexistant.

Concernant la proposition de cryoconservation d'ovocytes immatures aux patientes pré-pubères, plus d'un médecin répondant sur deux ne connaissait pas la réponse (52,5 %) et ils étaient plus d'un tiers (36,9 %) à penser à tort que cela était possible. Seulement 10,6 % ont donné la bonne réponse.

Concernant la proposition de cryoconservation du tissu ovarien après le début d'une chimiothérapie, 58,8 % des répondants ne connaissaient pas la réponse et un quart (25 %) ont répondu juste en affirmant qu'elle peut être proposée après le début d'une chimiothérapie. 16,3 % ont donné la mauvaise réponse.

Concernant la possibilité d'un risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle suite à une cryoconservation de tissu ovarien, la très grande majorité des répondants ne connaissait pas la réponse (69,4 %) ce qui met en exergue la méconnaissance de cette technique. Le reste se partageait entre bonnes et mauvaises réponses (15,6 % de réponses justes en affirmant que le risque est bien présent contre 15 % de mauvaises réponses).

À la lecture de ces résultats, les médecins généralistes sondés semblent mieux connaître la cryoconservation d'ovocytes matures que la cryoconservation de tissu ovarien ou d'ovocytes immatures. Plus de la moitié d'entre eux semblent aussi ne pas connaître les techniques de préservation de la fertilité évoquées.

Ce constat est appuyé par les réponses à la question suivante (auto-évaluation) des médecins répondants concernant leurs connaissances sur les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine, étant donné que plus de la moitié d'entre eux (56,3 %) se sont donnés une note inférieure ou égale à 3/10. Aucun médecin n'a estimé qu'il possédait les connaissances suffisantes pour obtenir une note supérieure ou égale à 9/10.

Par ailleurs, 66,9 % des répondants connaissaient l'existence du centre de référence sur la préservation de la fertilité féminine de la région PACA, bien que 57,9 % n'en avaient pas les coordonnées.

Au total, près de quatre médecins répondants sur cinq (80,3 %) pensaient que les médecins généralistes devraient être plus impliqués dans l'information concernant la préservation de la fertilité féminine, contre 12,5 % qui n'en voyaient pas l'intérêt.

Ainsi, les médecins généralistes sondés, tout en étant conscients de leurs lacunes dans le domaine des techniques de préservation de la fertilité féminine, semblent mettre le médecin traitant au centre de la prise en charge de la patiente en souhaitant participer à l'information et à la compréhension de cette dernière.

La plupart d'entre eux ont d'ailleurs déjà été confrontés à une demande d'information sur le sujet par leurs patientes.

Dans cette optique, une grande partie (80,6%) opérerait pour une documentation d'information à remettre aux patientes. Une majorité (61,9 %) souhaiterait améliorer la collaboration avec un centre d'aide médicale à la procréation et près de la moitié d'entre eux pencherait pour une formation complémentaire.

L'immense partie des répondants (87,5%) considérait que toute patiente ayant recours à un traitement gonadotoxique devrait être informée au préalable des différentes possibilités de préservation de la fertilité féminine, ce qui implique d'en avoir les connaissances de base.

Ils étaient aussi très nombreux (92,5 %) à avoir confiance en ces techniques, suffisamment pour conseiller à l'une de leurs proches une aide à la préservation de la fertilité, avec une nette préférence pour la cryoconservation d'ovocytes matures (81,1%). Ceci est probablement lié au fait qu'ils semblent mieux connaître cette technique. La méthode la moins conseillée était l'administration d'analogues de la GnRH (16,2%).

CONCLUSION

6. Conclusion

L'incidence des cancers chez la femme et l'enfant est en augmentation et touche de nombreuses patientes qui sont ou seront en âge de procréer. Un grand nombre d'entre elles ont ou auront un désir de grossesse. L'effet potentiellement gonadotoxique de certains traitements met encore plus en exergue l'importance de la préservation de la fertilité.

Bien que le nombre de patientes adressées par les gynécologues et autres spécialistes impliqués dans la prise en charge oncologique soit en augmentation, trop d'entre elles ne sont pas assez informées des différentes techniques de la préservation de la fertilité, et ne sont pas adressées en consultation dans un centre spécialisé ou le sont tardivement, alors qu'un traitement oncologique a déjà été débuté. Ce droit est pourtant inscrit dans la loi française et fait partie intégrante du plan cancer 2014-2019.

Dans ce contexte, le médecin généraliste qui est souvent à l'initiative du diagnostic peut jouer un rôle central dans l'information et l'orientation des patientes, sans perdre de temps. Pour cela, il se doit de connaître les bases concernant les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine, ainsi que les coordonnées d'un centre proposant une offre de soins adaptée.

Notre étude a montré que, même si les médecins généralistes et internes en spécialité de médecine générale étaient en accord avec la nécessité de bien connaître ces techniques dans le but de mieux informer et orienter leurs patientes, une grande majorité d'entre eux ne se considérait pas comme suffisamment informée sur le sujet. En ce sens, une brochure d'information adressée aux médecins généralistes ainsi qu'une collaboration avec un centre de référence de la préservation de la fertilité pourraient les aider à la prise en charge de leurs patientes.

BIBLIOGRAPHIE

7. *Bibliographie*

- 1- La situation du cancer en France en 2011. Institut National du Cancer, collection rapports et synthèses. Octobre 2011
- 2- <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
- 3- Cohen J., Madelenat P., Levy-Toledano R. Gynécologie et santé des femmes, quel avenir en France ? Etat des lieux et perspective en 2020. Paris : éditions ESKA, Juin 2000, 188p
- 4- Article dans « Le Monde » du 27 décembre 2017 : « Consulter un gynécologue : la grande galère »
- 5- <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469>
- 6- Arrêté du 3/8/2010, modifiant l'arrêté du 11/4/2008, relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, extrait de l'Article 1-III-4.1. Information et consentement du patient
- 7- Institut de veille sanitaire, www.invs.sante.fr
- 8- Grynberg et coll, CNGOF 2011
- 9- <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
- 10- Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, structures de gestion du dépistage
- 11- Partenariat Francim, HCL, Santé publique France, INCa, Binder-Foucard F., 2013
- 12- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>
- 13- Survie des personnes atteintes des cancers en France métropolitaine de 1989-2013
- 14- Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, dépistage
- 15- <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/avant-propos.html>
- 16- http://www.arcagy.org/infocancer/doc/3_livret-infocancer-ovaire-web-021312.pdf
- 17- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-colon-rectum>
- 18- <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- 19- Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, structures de gestion du dépistage
- 20- Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

- 21- Institut nationale du cancer, www.e-cancer.fr, janvier 2013
- 22- Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003, 51, 1, 3-30
- 23- Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 43(7), 749-57
- 24- Sommelet, spécificités des cancers de l'enfant et de l'adolescent, 2017
- 25- Institut national du cancer, « les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres », 2015
- 26- Courbière B, Perrin J, Conte-Devoix B, Brue T. 2013, Contrôle génétique du capital folliculaire, Encyclopédie médico-chirurgicale, 5-A-40
- 27- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS. 2008, A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non growing follicle number from birth to menopause, *Hum Reprod* 23: 699-708
- 28- Wallace WH, Kelsey TW. 2010, Human ovarian reserve from conception to the menopause
- 29- Te Velde, Molecular et cellular endocrinology 1998 ;145 Madankuman, Prim Care Update Obstet/Gynecol 2003,10(6)
- 30- De Ziegler D, Streuli I, Decanter C, This P, Chapron C. Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach, *Fertility and Sterility*, 2009 93 : 3 (691-6)
- 31- Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in Female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum reprod Update* 2005; 11:69-89
- 32- Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP. Amenorrhea in premenopausal women on the dexamethasone-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113 :315-20
- 33- Wunder D, Perey L, Ahtari C, Ambrosetti A, Bellavia M. Gonadotoxicité des agents chimiothérapeutiques, Fertility preservation in cancer patients: Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations, *Swiss Medical Weekly, The European Journal of Medical Sciences*, 2012. 142: w13645
- 34- Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The International Breast Cancer Study Group. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 1990; 1: 183-8.
- 35- Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR. Early menopause in long- term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166, 3, 788-93

- 36- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977, 39, 4, 1403-9
- 37- Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechner C, Nyboe Andersen A. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 11, 5307-14
- 38- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003, 18, 11, 2368-74
- 39- Van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012, 30, 3, 291-9
- 40- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered ? *Lancet Oncol* 2005, 6, 209-18
- 41- Green MD, Kawashima T, Stovall M, Leisring W, Sklar CA. Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009, 27, 14, 2374-81
- 42- Chiarelli AM, Loraine D, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999, 150(3), 245-54
- 43- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncol Bio Phys* 2005, 62, 3, 738-44
- 44- Letur-Kornisch H, Lefaix JL, Delanian S. Uterus after irradiation. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, 33, 9, 605-9
- 45- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human reproduction* 2003;18: 117-21
- 46- Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human reproduction update* 2006;12: 519-35
- 47- Blumenfeld Z, Avivi I, Epelbaum R, Be-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996, 11, 1620-6

- 48- Badaway A. et al., Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009, 91, 3, 694-7
- 49- Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin- releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007, 12, 1055-66
- 50- Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin- releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 11
- 51- Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993, 49, 206-14
- 52- Inserm « Assistance médicale à la procréation ». Dossier réalisé en collaboration avec Michael Grynberg, gynécologue obstétricien, maître de conférence, praticien hospitalier- Service de médecine de la reproduction, Hôpital Jean Verdier, Bondy/Université Paris XIII/Unité Inserm 782, Clamart (Septembre 2013). <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp>
- 53- Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. *Effective method for emergency fertility preservation : Random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril* 2013 (100)
- 54- Yager J.D, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer *N Engl J Med* 2006; 354 : 270-282
- 55- Ayhan A. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer and childhood cancers *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83/1104-1111
- 56- Sonmeze M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy *oncologist* 2006; 11: 422-434
- 57- 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* 2010; 19 : e47-e55
- 58- 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* 2003 ; 18 : 90-95
- 59- Reddy J, Oktay K. 2012, Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril* 98 : 1363-9

- 60- Sifer, C, Sermondade N, Dupont C, Poncelet C, Cédric-Durnerin I. Issue de la vitrification des embryons précoces versus congélation lente. Rapport de la première naissance française
- 61- Enquête nationale GRECOT – 2011
- 62- Minasi M. ESHRE – 2009
- 63- Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to -196 degrees and -269 degrees C. *Science*. 1972 Oct 27;178(4059):411–4
- 64- Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science*. 1970 May 22;168(3934):939–49
- 65- Lassalle B, Testart J, Renard JP. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1,2 propanediol. *Fertil Steril*. 1985 Nov;44(5):645–51
- 66- Saragusty J, Arav A. Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *Reprod Camb Engl*. 2011 Jan;141(1):1–19
- 67- Liebermann J. Vitrification of Oocytes and Embryos. In: Katkov I, editor. *Current Frontiers in Cryobiology*. InTech. 2012; 169–84
- 68- Kasai M, Mukaida T. Cryopreservation of animal and human embryos by vitrification. *Reprod Biomed Online*. 2004 Aug;9(2):164–70
- 69- Saragusty J, Arav A. Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *Reprod Camb Engl*. 2011 Jan;141(1):1–19
- 70- Camus A, Clairaz P, Ersham A, Van Kappel AL, Savic G, Staub C. The comparison of the process of five different vitrification devices. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006 Sep;34(9):737–45
- 71- Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of human embryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):608–14
- 72- Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008 Jul; 90(1):186–93
- 73- AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb; 20(2):209–22
- 74- Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: which one is better ? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Jun; 21(3):270–4

- 75- Uranga-Chauvel J. Comparaison des résultats de la vitrification et de la congélation lente des embryons au stade clive précoce (j2-j3): étude rétrospective cas-témoin. Sciences pharmaceutiques. 2016
- 76- Rezazadeh Valojerdi M, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Hassani F, Movaghar B. Vitrification versus slow freezing gives excellent survival, post warming embryo morphology and pregnancy outcomes for human cleaved embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jun; 26(6): 347–54
- 77- Rama Raju GA, Haranath GB, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K. Vitrification of human 8-cell embryos, a modified protocol for better pregnancy rates. *Reprod Biomed Online.* 2005 Oct;11(4):434–7
- 78- Li Y, Chen ZJ, Yang HJ, Zhong WX, Ma SY, Li M. Comparison of vitrification and slow- freezing of human day 3 cleavage stage embryos: post-vitrification development and pregnancy outcomes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007 Nov; 42(11):753–5
- 79- Wilding MG, Capobianco C, Montanaro N, Kabili G, Di Matteo L, Fusco E, Dale B. Human cleavage-stage embryo vitrification is comparable to slow-rate cryopreservation in cycles of assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Sep; 27(9–10): 549–54
- 80- Boquet B. Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein chez la femme jeune, Faculté de médecine Paris Descartes, 2011
- 81- Fasano G, Demeestere I, Englert Y. 2012 - In Vitro Maturation of human ovocytes : before or after vitrification ? *J Assist Reprod Genet* 29 : 507-12
- 82- Smitz JE, Thompson JG, Glichrist RB. The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med* 2011, 29, 1, 24-37
- 83- Rao GD, Chian RC, Son WS, Gilbert L, Tan SL. Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet* 2004, 363, 1829-30
- 84- A. Seroka. Fertility and fertility preservation in digestive oncology, 2016
- 85- Cha – 1991
- 86- Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, Pellicer A, Dolmans MM. (2011) Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med* 43: 437-50
- 87- Dorez M. 2013 - Laparoscopic single-site ovariectomy : an indication of choice for ovariectomian cryopreservatiion. *Grand Round* 13: 1-3
- 88- Courbière B. 2007 - comment faire pour réaliser une ovariectomie pour cryoconservation ovarienne en vue d'une autogreffe de cortex ovarien. *Gynecol Obstet Fertil* 35/ 684-5

- 89- Jadoul P, Donnez J, Dolmans MM, Squifflet J, Lengele B, Martinez-Madrid B. - 2007- Laparoscopic ovariectomy for whole human ovary cryopreservation : technical aspects. *Fertil Steril* 87: 971-5
- 90- Courbière B. 2010 - Tumor cell contamination in ovarian tissue cryopreserved before gonadotoxic treatment : should we systematically exclude an ovarian autograft in a cancer survivor ? *Bone Marrow transplant* 45: 1247-8
- 91- Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. 2010 - Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 116: 2908-14
- 92- <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/autogreffe-tissu-ovarien-nouvelle-technique-pour-evaluer-securite-implant>
- 93- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A. (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364 : 1405-50
- 94- Donnez J, Dolmans MM. Ovarian Cortex transplantation : 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *Journal of assisted reproduction and genetics* (2015) 32: 1167-70
- 95- Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human reproduction* 2015;30: 2838-45
- 96- Référentiel préservation de la fertilité féminine avril 2016
- 97- Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, Courbière B. Fertility preservation among patients with cancer : Report of a French regional practical experience, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 246-251
- 98- Iris Bonhomme, Carole Moretti. Etat des lieux de la pratique gynécologique des médecins généralistes installés en Savoie et Haute-Savoie : une étude quantitative. *Médecine humaine et pathologie*. 2017.
- 99- Plan cancer 2014 – 2019, février 2014
- 100- Préservation de la fertilité et cancer, estimation de la population concernée, fiche d'analyse, collection les données, institut national du cancer/agence de la biomédecine, novembre 2017.
- 101- loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/13/SANX0400122L/jo/texte>

102- CNOM : atlas de la démographie médicale en France : situation au 1^{er} janvier 2016

ANNEXES

8. Annexes



Proposition de prescriptions (ALD) pour les patientes adressées en préservation de la fertilité **féminine** avant traitement potentiellement stérilisant

Bilan de la réserve ovarienne : A prescrire quand cela est possible dès la consultation d'oncologie pour permettre d'accélérer la prise en charge de la patiente.

ORDONNANCE 1 : Bilan sanguin

- **Œstradiol, FSH, LH : A faire de préférence en début de cycle (J2-J3)**
- **AMH (Hormone antimüllérienne) : peut se faire INDEPENDAMMENT du CYCLE mais prévenir la patiente que non remboursée SS : coût 40 €**

ORDONNANCE 2 : Echographie CFA (échographie par voie vaginale pour compte des follicules antraux).

A faire de préférence en début de cycle (J2-5).

En cas d'impossibilité, l'échographie sera effectuée par l'équipe de préservation

Sérologies règlementaires : Prescrire ce bilan dès la consultation d'oncologie pour répondre aux exigences légales et sanitaires.

ORDONNANCE 3 :

Sérologies HIV, Hépatite B (Ag Hbs, Ac HbC Ac HbS), Hépatite C, Syphilis

La prise de rendez-vous doit être accompagnée de l'envoi par fax de la fiche de liaison (téléchargeable sur le portail Cancer & Fertilité du site internet www.oncopaca.org)





FICHE DE LIAISON
En vue d'une Consultation de Préservation de la Fertilité



A faxer : au Centre de Marseille (CHU) Fax 04 91 38 29 10 ou au Centre de Nice (CHU) Fax 04 92 03 64 24

Demande : Date ___ / ___ / ____ Médecin : Téléphone :

Etablissement / Service (préciser) :

Cabinet (préciser) :

Patient(e) : Nom : Epouse : Prénom :

Date de naissance : ___ / ___ / ____ Poids / taille ou surface corporelle : m / kg ou m²

Sexe : M ou F - Patiente réglée : oui non / Traitement hormonal en cours (type) :

En couple : Oui Non / Projet parental : Oui Non / Parité : G P

DIAGNOSTIC oncologique : Stade :

Sérologies prescrites (Date ___ / ___ / ____): HIV Hépatite B Hépatite C Syphilis

Pour les femmes : AMH prescrite : OUI NON

Un traitement anti-cancéreux a-t-il été reçu **AVANT** la préservation de la fertilité ? NON OUI

Si oui, précisez ci-dessous le type de traitement :

Chimiothérapie	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début : ___ / ___ / ____ Date de fin : ___ / ___ / ____ Protocole : Nombre de cures : Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) reçues : : : :	<input type="checkbox"/> Gonadique : Date : ___ / ___ / ____ <input type="checkbox"/> Autre : Date : ___ / ___ / ____	Date de début : ___ / ___ / ____ Date de fin : ___ / ___ / ____ Dosimétrie : Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse / hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre :

Quel traitement est prévu **APRES** la préservation de la fertilité ?

Chimiothérapie	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début envisagée : ___ / ___ / ____ Date de fin envisagée : ___ / ____ Protocole : Nombre de cures prévues : Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) prévues : : : : <input type="checkbox"/> Allogreffe <input type="checkbox"/> Autogreffe	<input type="checkbox"/> Gonadique : Date : ___ / ___ / ____ <input type="checkbox"/> Autre : Date : ___ / ___ / ____	Date de début : ___ / ___ / ____ Date de fin : ___ / ___ / ____ Dosimétrie : Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse / hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> TBI

Est-il envisageable de reculer la date de démarrage de ce traitement d'une douzaine de jours ? OUI NON

ACCORD de votre RCP pour stimulation ovarienne éventuelle : OUI NON En cours de demande Sans objet

Questionnaire

A) *Votre situation*

1° Sexe

Un seul choix possible

- *Je suis un homme*
- *Je suis une femme*
- *Je ne souhaite pas préciser*

2° Votre âge

Un seul choix possible

- *< 30 ans*
- *30-40 ans*
- *41-50 ans*
- *51-60 ans*
- *>60 ans*

3° Je suis

Un seul choix possible

- *Interne*
- *Médecin thésé*

4° Votre activité

Un seul choix possible

- *Libérale stricte (à votre compte)*
- *Activité multiple (SSR, hospitalier)*
- *Remplacement*

5° Votre lieu d'activité ?

Un seul choix possible

- *Rural*
- *Semi rural*
- *Urbain*

6° Votre ville d'exercice

Plusieurs choix possibles

- *Nice*
- *Antibes*
- *Cannes*
- *Grasse*
- *Cagnes-sur-mer*
- *Le Cannet*

- *Autres villes*

B) Votre pratique clinique

7° Pratiquez-vous régulièrement :
Plusieurs choix possibles

- *La pédiatrie*
- *La gynécologie*
- *L'oncologie*

8° Si vous pratiquez régulièrement la gynécologie, avez-vous passé le DIU de gynécologie proposé aux médecins généralistes ?

- *Oui*
- *Non*

9° Suivez-vous des patientes (enfants, ados, adultes) atteintes de cancer ou de maladie chronique, nécessitant des traitements gonadotoxiques ?
Un seul choix possible

- *Oui, fréquemment (> 5 par mois)*
- *Oui, occasionnellement (1 à 5 par mois)*
- *Oui, très rarement (< 1 par mois)*
- *Jamais*

10° Avez-vous discuté avec ces patientes des différentes techniques de préservation de la fertilité féminine ?
Un seul choix possible

- *Oui*
- *Non*

11° Quelles méthodes principales, abordez-vous avec ces patientes ?
Plusieurs choix possibles

- *Cryoconservation d'ovocytes matures*
- *Cryoconservation d'ovocytes immatures*
- *Cryoconservation embryonnaire*
- *Congélation de Tissu ovarien*
- *Analogues de la GnRH*
- *Toutes ces techniques*
- *Je ne discute jamais de la préservation de la fertilité féminine*

12° Quelles raisons médicales pourraient vous dissuader de parler de préservation féminine avec vos patientes ?

Plusieurs choix possibles

- *Les traitements d'aide médicale à la procréation peuvent présenter un risque pour une patiente atteinte d'un cancer*
- *Mauvais pronostic de survie de la patiente*
- *Cancer agressif nécessitant un traitement en urgence*
- *Cancer hormonosensible*
- *Un antécédent de cancer contre-indique une grossesse*
- *Le taux de succès faible*
- *La patiente est célibataire*
- *La patiente est mineure*
- *La patiente ne demande aucune information sur la préservation de la fertilité féminine*
- *Je ne me sens pas concerné par le sujet*

13° Avez-vous déjà adressé l'une de vos patientes à un médecin responsable de la fertilité ?

- *Oui*
- *Non*

14° Avez-vous des patientes ayant bénéficié d'une méthode de la préservation de fertilité féminine ?

- *Oui*
- *Non*

15° Ces patientes vous ont-elles demandé des conseils ou explications avant d'en bénéficier ?

- *Oui*
- *Non*
- *Je n'ai aucune patiente qui a bénéficié d'une méthode de préservation de la fertilité féminine*

C) Connaissances sur la préservation de la fertilité féminine

16° Connaissez-vous les différentes options en termes de préservation de la fertilité féminine ?

- *Oui*
- *Oui, en partie*
- *Non*
-
-
-
-

-
-

17° Comment les avez-vous connues ?
Plusieurs choix possibles

- **Médias**
- **Enseignements à la faculté de Médecine**
- **Formations supplémentaires (DU, DIU, Congrès...)**
- **Recherches personnelles pour votre activité professionnelle**
- **Autre moyen**
- **Je ne connais pas les différentes options de préservation de la fertilité féminine**

18° Selon vous, à quelle population s'adresse la fécondation in vitro et la cryoconservation embryonnaire ?

- **Patiente pubère, en couple**
- **Patiente pubère célibataire**
- **Patiente pré pubère**
- **Je ne sais pas**

19° Concernant la cryoconservation d'ovocytes matures, est-il nécessaire d'être en couple pour en bénéficier ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

20° Existe-t-il un risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle à la suite d'une cryoconservation d'ovocytes matures ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

21° La cryoconservation d'ovocytes immatures peut-elle être proposée aux patientes pré-pubères ?

- **Oui**
 - **Non**
 - **Je ne sais pas**
-

22° La cryoconservation de tissu ovarien peut-elle être proposée après le début d'une chimiothérapie

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

23° Existe-t-il un risque de dissémination ou de réintroduction d'une maladie résiduelle à la suite d'une cryoconservation de tissu ovarien ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

24° Donnez-vous une note sur 10 concernant vos connaissances sur les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine

25° Savez-vous qu'il existe un centre de référence sur la préservation de la fertilité féminine dans notre région ?

- **Oui**
- **Non**

26° Si oui, possédez-vous les coordonnées de ce centre ?

- **Oui**
- **Non**

D) **Votre point de vue**

-

27° Pensez-vous que les médecins généralistes devraient être plus impliqués dans l'information concernant la préservation de la fertilité féminine ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

28° Quels éléments à votre disposition pourraient vous aider à informer vos patientes sur la préservation de la fertilité féminine ?

- **Documentation à remettre aux patientes (brochures, plaquettes...)**
- **Une formation complémentaire**
- **Une collaboration avec un centre d'aide médicale à la procréation**
- **Autre**

29° Je considère que toute patiente ayant recours à un traitement gonadotoxique devrait être informée au préalable des différentes possibilités de préservation de la fertilité féminine

- **Totalement d'accord**
- **Plutôt d'accord**
- **Plutôt pas d'accord**
- **Pas du tout d'accord**
- **Je n'ai pas d'avis sur la question**

-

30° Conseilleriez-vous une aide à la préservation de la fertilité à l'un de vos proches le cas échéant ?

- ***Oui***
- ***Non***
- ***Je ne sais pas***

31° Si oui, quelle méthode conseilleriez-vous à votre proche ?

- ***Analogues de la GnRH***
- ***Cryoconservation d'ovocytes immatures***
- ***Cryoconservation d'ovocytes matures***
- ***Cryoconservation embryonnaire***
- ***Aucune de ces techniques***

Serment d'Hippocrate

9. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

