



**HAL**  
open science

# Impact des caractéristiques tumorales mammaires sur la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne en préservation de fertilité

Fayçal Zeghari

► **To cite this version:**

Fayçal Zeghari. Impact des caractéristiques tumorales mammaires sur la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne en préservation de fertilité. Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01962829

**HAL Id: dumas-01962829**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01962829>**

Submitted on 20 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.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

ANNEE : 2017

N°2017ANTI0273/Thèse

**THESE  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**PRESENTE ET SOUTENUE  
LE 17 OCTOBRE 2017  
PAR**

Fayçal ZEGHARI

□  
**IMPACT DES CARACTERISTIQUES TUMORALES MAMMAIRES  
SUR LA RESERVE OVARIENNE ET  
LA REPONSE À LA STIMULATION OVARIENNE  
EN PRESERVATION DE FERTILITE**

JURY

Président : Professeur Michael GRYNBERG

Membres : Professeur Hervé FERNANDEZ  
Professeur Dominique De ZIEGLER  
Professeur Philippe KADHEL  
Docteur Charlotte SONIGO

## Remerciements

Au **Pr Grynberg** : Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Merci pour ton enseignement rigoureux, dynamique et pragmatique. Progresser dans ton service et à ton contact a été un réel privilège.

Au **Pr De Ziegler** : Ce fût un honneur et une chance d'apprendre à vos côtés. Chacun de vos conseils a été retenu et utile. Faire de la PMA était une évidence après avoir été interne dans votre unité.

Au **Pr Fernandez** : Merci de m'avoir permis d'organiser ma thèse dans votre service, de l'intérêt porté à mon sujet et de l'honneur que vous me faites en jugeant ce travail.

Au **Pr Kadhel** pour avoir accepté de faire partie mon jury de thèse.

Au **Dr Charlotte Sonigo**, Merci infiniment pour ta disponibilité, ton enseignement juste et tes conseils dans l'élaboration de cette thèse. Sois assurée de toute ma sincère reconnaissance.

Au **Dr Perrine Capmas**, pour ta disponibilité, ta pédagogie, ton enseignement chirurgical et ma première présentation à un congrès. Sois assurée de ma réelle gratitude.

Aux **Dr Xavier Dellis** et **Hélène Bénichou** dont le compagnonnage m'a permis de me former et de progresser à PàP. Je n'oublie pas avoir découvert l'AMP à 05H45 au CCMR.

À **mes parents** : Vous avez toujours cru en moi et m'avez permis de m'accomplir et de mener à bien ces longues études. Je ne vous remercierai jamais assez. Rien n'aurait été possible sans vos encouragements, votre confiance et votre présence. Merci Infiniment baba pour ton influence discrète mais certaine et Mama pour tous nos fous rires inestimables

À **Hindous** : Merci pour ta présence et ta bienveillance depuis toujours : de l'apprentissage de Brel à celui de la médecine, ton soutien n'a jamais fait défaut.

À **Mounir** : Merci pour tes conseils et encouragements dans mes choix les plus difficiles. De l'OM aux Antilles, on a partagé et on partagera, je l'espère, beaucoup de choses.

À **Laurent, Inès, Louisa** et **Alexandre**, pour nos souvenirs en commun, parfois trop courts.

Aux « **Copains d'abord** » : *Zizi, Soussan, Sami, Yassine, Benz, Salim* pour la tolérance à mes absences répétées : du primaire à la trentaine, vous avez toujours été présents !

À **Philippe** (et **Chloé** ;) ) la rencontre la plus improbable mais l'amitié la plus sincère !

À **Maxime** pour le souvenir impérissable d'avoir été en coloc' ensemble !

À **Marine** et **Aymeric** pour tous ces moments antillais et parisiens partagés : De Trois ilets à la rhumerie saint germain, je n'ai que des bons souvenirs avec vous !

À **Chloé** et **Jason** pour notre amitié « antillo-coorse »,

À **Perrine** et **Fabien** meilleurs co-internes ever !

À toi, *ma tornade*,

# Sommaire

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>I.</b>   | <b>Introduction.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>II.</b>  | <b>Matériels et méthodes.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>A.</b>   | <b>Population d'étude .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>B.</b>   | <b>Evaluation de la réserve ovarienne .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>C.</b>   | <b>Recueil des données.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>D.</b>   | <b>Protocole de stimulation.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>E.</b>   | <b>Variables recueillies et étudiées.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.          | Variables évaluées .....   | 11        |
| 2.          | Variables explicatives.....  | 12        |
| <b>F.</b>   | <b>Analyse statistique.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>III.</b> | <b>Résultats.....</b>  | <b>15</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Caractéristiques générales .....</b>  | <b>15</b> |
| 1.          | Caractéristiques démographiques .....  | 15        |
| 2.          | Caractéristiques tumorales.....  | 16        |
| 3.          | Réponse à la stimulation ovarienne.....  | 18        |
| <b>B.</b>   | <b>Association entre les caractéristiques personnelles et la réponse à la stimulation.....</b>                     | <b>19</b> |
| <b>C.</b>   | <b>Réserve ovarienne et résultats de la stimulation en fonction des caractéristiques générales du cancer .....</b> | <b>22</b> |
| <b>D.</b>   | <b>Association entre les facteurs pronostic et la réponse à la stimulation .....</b>                               | <b>24</b> |
| <b>IV.</b>  | <b>Discussion .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>V.</b>   | <b>Conclusion .....</b>  | <b>35</b> |
|             | <b>Références Bibliographiques .....</b>   | <b>36</b> |

## RESUME

**Introduction :** La présence et le degré d'expression de différents marqueurs tumoraux comme l'expression de HER2, le grade SBR ou le Ki67 prennent de plus en plus en place dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. En effet, ils influencent le pronostic de la maladie et guident le choix du traitement.

**Objectif :** L'objectif de ce travail était de déterminer l'impact des caractéristiques tumorales du cancer du sein sur la fonction ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne dans un contexte de préservation de fertilité.

**Matériels et méthodes :** Cent-cinquante et une patientes présentant un cancer du sein ayant eu recours à une préservation de fertilité par stimulation de l'ovulation et recueil d'ovocytes matures ont été incluses prospectivement dans l'étude. La stimulation a été débutée quelle que soit la phase du cycle avec un protocole antagoniste, parfois associé à un anti-oestrogène. Les ovocytes ponctionnés et/ou les embryons obtenus ont été vitrifiés. Les facteurs de mauvais pronostic du cancer étudiés étaient : Ki 67 > 20%, tumeur « triple négative », grade SBR III, surexpression de HER2. Des analyses univariées puis multivariées ont été réalisées afin de déterminer leur impact sur la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation par FSH exogène.

**Résultats :** Cent cinquante-quatre cycles de stimulations ovariennes ont été effectués et ont permis l'obtention de  $9.2 \pm 7.4$  ovocytes matures par cycles. Un Ki67>20%, comme le grade SBR III, le statut « triple négatif » et la surexpression HER2 ne semblaient pas avoir d'influence significative sur la réserve ovarienne le nombre d'ovocytes matures recueilli, le taux de maturation ou sur l'index de FORT (*Follicle Output RaTe*).

**Conclusion :** Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence d'impact des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein sur la réserve ovarienne ou sur la réponse à la stimulation. Des études, à plus forte puissance, seront nécessaires afin de confirmer ces résultats.

**MOTS CLES :** Préservation de la fertilité, cancer du sein, stimulation ovarienne, réserve ovarienne.

## I. Introduction

Alors que l'incidence du cancer du sein a connu, entre 1980 et 2012, une forte hausse en France (1), le pronostic des patientes est en perpétuelle amélioration (2)(3) avec une diminution de la mortalité de 1,5% par an entre 2005 et 2012 selon l'institut national du cancer (InCA, 2010). Grâce à des progrès majeurs en oncologie, la qualité de vie et les perspectives après rémission ne peuvent plus être considérées comme secondaires (10) et sont l'objet de recommandations nationales (11) et internationales (12).

Cependant, de nombreuses études ont montré un important risque, allant jusqu'à 80 %, d'aménorrhée secondaire dès l'initiation d'un traitement par chimiothérapie et d'autant plus si la réserve ovarienne était déjà altérée (4) (5) (6). Celle-ci est fréquemment résolutive avant 45 ans à l'arrêt des traitements (7). Si certaines patientes retrouvent une fonction ovarienne post chimiothérapie, les chances de grossesses spontanées ne sont pas comparables à celle de la population générale du même âge (8). Il est important de noter que ces grossesses semblent être sans risque carcinologique majoré (9) .

Ainsi, la préservation de fertilité (PF) est au centre de cette réflexion et différentes techniques peuvent être proposées (13). Assurer à ces patientes un accès à l'information et aux techniques de PF, avec une approche multidisciplinaire et complémentaire, devient donc primordial.

En situations carcinologiques, et dans le cas du cancer du sein en particulier, la PF doit être mise en œuvre au plus tôt, idéalement avant l'initiation de tout traitement gonado-toxique, en concertation avec les équipes d'oncologie, de chirurgie, et de médecine de la reproduction et cela sans induire de retard à la prise en charge (14)(15).

Dans cette situation, la technique de référence est la cryo-préservation ovocytaire après stimulation ovarienne contrôlée, quand elle est réalisable (16)(17)(18)(19). Les protocoles de stimulation de l'ovulation ont été adaptés afin de répondre aux contraintes liées à cette pathologie maligne potentiellement hormo-dépendante : démarrage à n'importe quel moment du cycle menstruel, utilisation d'anti-aromatase permettant de limiter une hyperestradiolémie supra-physiologique, déclenchement par des agonistes de la GnRH (20) .

Cependant, cette discipline étant encore relativement récente, il n'existe qu'un faible recul sur l'utilisation des ovocytes obtenus (21) et sur la réponse à la stimulation (22). En effet, l'éventuel impact de la pathologie cancéreuse sur les résultats de la stimulation de l'ovulation sont contradictoires dans la littérature(23) (24) (18) (25)

Ainsi, selon l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de prise en charge spécifique en fonction des caractéristiques tumorales. Seul un accord collégial de l'équipe d'oncologie suivant la patiente peut autoriser ce type de préservation.

En oncologie, les marqueurs tumoraux comme HER2, le grade SBR, le Ki67, ou le caractère triple négatif défini par l'absence d'expression de récepteurs hormonaux et de HER2, prennent une importance capitale comme indicateurs de prolifération et d'agressivité tumorale. Leur présence et leur degré d'expression influent sur le pronostic, le choix du traitement et le taux de survie.

L'objectif de cette étude était de déterminer si les spécificités anatomopathologiques, notamment d'agressivité tumorales du cancer du sein, impactaient la réponse à la stimulation ovarienne dans le contexte de PF.

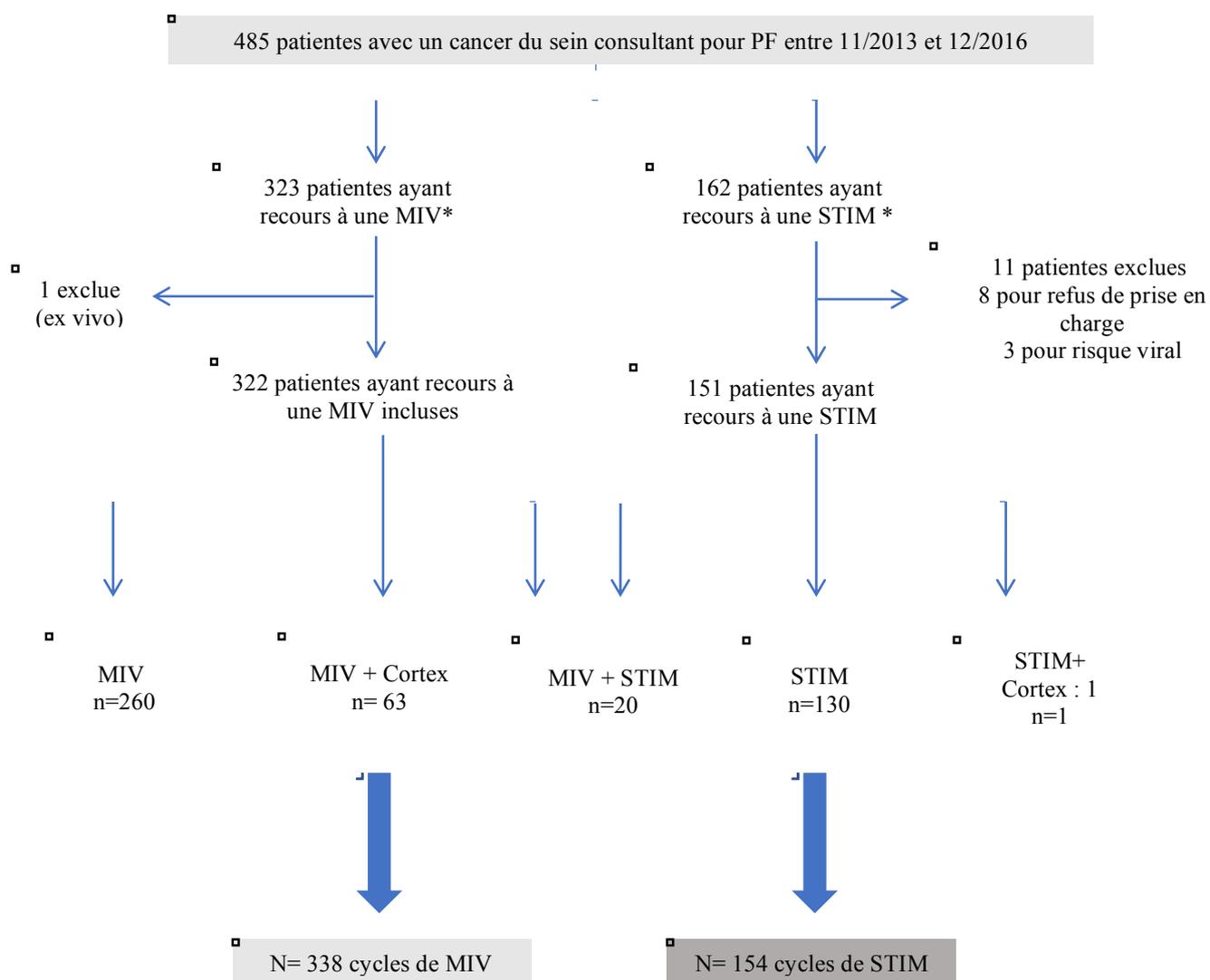
## II. Matériels et méthodes

### A. Population d'étude

Entre novembre 2013 et décembre 2016, un total de 485 patientes atteintes de cancer du sein, âgées de 18 à 41 ans, ont été orientées dans le service de Médecine de la reproduction et de préservation de fertilité du CHU Jean Verdier et ont eu recours à une technique de préservation de fertilité en urgence. Au cours de cette période, l'ensemble des données concernant les 480 patientes ont été collectées de manière prospective. Les patientes ayant obtenu l'accord de son oncologue référent pour une stimulation ovarienne et pour lesquelles une ponction ovarienne après stimulation menée à terme a été réalisée ont été incluses prospectivement dans l'étude. Les patientes non intéressées par une PF, ayant eu recours à une autre technique de PF, et/ou celles présentant un risque viral ont été exclues de l'étude. Trois cent vingt trois patientes n'ont pas obtenu, par décision collégiale et pluridisciplinaire, un accord de stimulation ovarienne tandis que 162 patientes l'ont obtenu. Onze patientes ont été exclues de ce protocole : 3 pour risque viral découvert au cours des sérologies obligatoires de sécurité sanitaire, elles ont alors été adressées à un autre centre disposant d'un circuit risque viral tandis que 8 autres ont refusé la prise en charge, après information claire complète et loyale sur l'état actuel des connaissances. Ainsi, un total de 151 patientes ont été incluses dans cette étude (Fig. 1).

Au cours de la consultation dédiée à la PF, les patientes ont rencontré un gynécologue, un biologiste et éventuellement un anesthésiste en fonction de leur choix de mode d'anesthésie. Par ailleurs, après discussion, les patientes en couples décidaient en accord avec leur conjoint, de congeler des ovocytes matures et/ou des embryons.

**Figure 1: Diagramme de Flux**



\*MIV : Maturation In Vitro : Recueil d'ovocytes immatures sans stimulation ovarienne préalable.

\*STIM: Recueil d'ovocytes matures post stimulation ovarienne.

Selon l'âge, la réserve ovarienne et le désir des patientes, certaines ont pu associer les techniques de préservation de fertilité :

- 20 patientes ont pu combiner une préservation par recueil ovocytaire immature avec maturation in vitro (MIV) sans stimulation préalable associée à un recueil d'ovocytes matures après stimulation par FSH exogène,
- 1 patiente a combiné une stimulation ovarienne à un prélèvement de cortex ovarien effectué dans les suites de la ponction,
- 1 patiente a cumulé 4 stimulations ovariennes, dans un contexte carcinologique mammaire limité, sans chimiothérapie indiquée,

- 130 patientes ont bénéficié d'une stimulation ovarienne unique dont une ponction blanche, non exclue pour une analyse en intention de traiter.

Il a ainsi été analysé une population de 151 patientes pour 154 cycles de stimulation ovarienne. Les données des 338 cycles de M.I.V pour 363 patientes ont fait l'objet d'un autre travail.

#### B. Evaluation de la réserve ovarienne

L'évaluation de la fonction et de la réserve ovarienne étaient réalisées lors de cette consultation par compte des follicules antraux (C.F.A.) par échographie pelvienne (sonde endo-vaginale de 5.0 - 9.0 MHz (Voluson 730 Expert, General Electric Medical Systems, Paris, France) et un prélèvement sanguin veineux pour dosages hormonaux de FSH, LH, 17 $\beta$ - estradiol (E2), progestérone (P4) déterminés par un système automatisé multi-analyse utilisant la technologie de la chimiluminescence (Advia-Centaur, Bayer Diagnostics, Puteaux, France) et A.M.H. par méthode immuno-enzymatique (AMH Gen II ELISA, Beckman Coulter, Etats-Unis). Cette évaluation était réalisée quelle que soit la phase du cycle menstruel.

#### C. Recueil des données

Le recueil de données s'est fait de manière prospective pour les données démographiques, les habits, les antécédents médico-chirurgicaux et gynécologiques. Les résultats de biopsie mammaire ont été complétés par la suite dès leur disponibilité.

Les données de réponse à la stimulation ovarienne ont été extraites à partir du dossier médical informatisé, dans le logiciel spécifique Médifirst© version 1.4.6.2, au fur et à mesure de leur déroulement.

#### D. Protocole de stimulation

Un protocole antagoniste a été prescrit à l'ensemble des patientes combinant l'apport d'une activité FSH et un blocage de l'ovulation jusqu'à maturation des follicules antraux pour atteindre le seuil pré-ovulatoire.

La dose de départ de FSH exogène recombinante (Gonal-F®, Merck-Serono Pharmaceuticals, France) était définie en fonction des caractéristiques de la patiente : âge, indice de masse corporelle (IMC) et CFA.

Certaines particularités de cette stimulation étaient liées à l'urgence de démarrage et au risque théorique d'une hyperestradiolémie supraphysiologique induite par la stimulation :

- La stimulation pouvait démarrer à n'importe quel moment du cycle menstruel (protocole dit « Random-Start »). Pour les patientes en phase folliculaire tardive, définie par un taux de progestérone sanguin  $< 1.5\text{ng/mL}$  et la présence d'un follicule  $> 12\text{ mm}$ , l'ovulation était déclenchée par un GnRHa (Triptoreline, Decapeptyl® 0.2 mg, Ipsen Pharma, France) afin d'induire une phase lutéale, avant le début de la stimulation. . Pour les patientes en phase lutéale, les injections d'antagonistes ont souvent été débutées en même temps que la gonadotrophine.

Un complément de traitement était proposé par anti-estrogène (Letrozole®) selon une posologie de 2,5mg, deux fois par jour jusqu'à la fin de la stimulation. Le choix final, laissé libre, était validé par la signature d'un consentement.

Si possible, dès que  $\geq 3$  follicules pré-ovulatoires (16-22 mm de diamètre) étaient observés, un déclenchement était réalisé par administration d'une activité LH par hCG recombinante (Ovitrelle® 250  $\mu\text{g}$ , Merck-Serono Pharmaceuticals, France), ou GnRHa (Triptoreline, Decapeptyl® 0.2 mg, Ipsen Pharma, France), dont l'efficacité était vérifiée par un dosage de LH le lendemain et si nécessaire complété par de l'hCG recombinante. Dans quelques situations de réserve ovarienne altérée, nous avons parfois été amenés à déclencher l'ovulation lorsque qu'un ou deux follicules pré-ovulatoires seulement étaient visualisés.

La ponction ovocytaire trans-vaginale écho-guidée était réalisée sous anesthésie générale ou locale selon le désir de la patiente, 36 h après le déclenchement. Les ovocytes matures, identifiés par la présence d'un globule polaire après décoronisation, étaient vitrifiés. Une partie ou la totalité de la cohorte pouvait être fécondée par ICSI. Les embryons obtenus étaient ensuite congelés au stade zygote.

## E. Variables recueillies et étudiées

### 1. Variables évaluées

Pour la population, les caractéristiques démographiques de fertilité classiques ont été recueillies. La réponse à la stimulation a été caractérisée par trois variables qui ont chacune été dichotomisée en fonction des données disponibles de la littérature :

- Nombre d'ovocytes matures récupérés ( $>8$  : réponse satisfaisante),
- Taux de maturation, défini par un rapport du nombre d'ovocytes matures sur le nombre total d'ovocytes ponctionnés ( $>70\%$  : réponse satisfaisante),

- Index de FORT (*Follicle Output RaTe*), défini par le rapport défini par le nombre de follicules pré-ovulatoires sur le C.F.A. de départ. (>35% réponse satisfaisante). Ce rapport permet d'évaluer la sensibilité des follicules antraux à la stimulation ovarienne.

Les facteurs de réponse ovarienne altérée ont été défini par un indice de FORT<35%, un nombre d'ovocytes matures recueillis inférieurs à 8 ou un taux de maturation final inférieur à 70%.

Les caractéristiques classiques de réponse à la stimulation ont également été recueillies. Les spécificités relatives à l'oncofertilité, l'utilisation de Letrozole® est également précisée. Pour caractériser le type de protocole antagoniste prescrit, ont été recueillis :

- Phase de début de stimulation (folliculaire, lutéale),
- Durée d'antagonistes (>4jours),
- Type de déclenchement (HCG, GnRHa),
- Dose totale de gonadotrophine (Gn >3000 UI),
- Traitement par Letrozole.

## 2. Variables explicatives

Les caractéristiques tumorales constituaient les variables dites explicatives. Les résultats usuels d'une biopsie tumorale ont été recherchés en définissant :

- Le type histologique codé en carcinome canalaire infiltrant (CCI) ou autre,
- Le foyer tumoral : unifocal ou multifocal,
- Quatre marqueurs d'agressivité :
  - o Le caractère triple négatif (absence de récepteurs à l'estrogène ou à la progestérone et absence de surexpression de HER2),
  - o La surexpression HER-2 (oui [++ et +++], non [0 et +]),
  - o Un index prolifération élevé avec un Ki67>20%,
  - o Un grade histo-pronostic SBR III catégorisé en oui/non (cf annexe 1),
- La présence d'embolies,
- Le statut TNM (cf. annexe 2),
- Le statut hormonal (RH) défini par la présence de récepteurs à l'œstrogène (RE) et/ou à la progestérone (RP),
- L'invasion ganglionnaire clinique ou anatomo-pathologique,
- L'indication du curage axillaire : indiqué/non indiqué,
- Le type de chirurgie : pas de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie,

- Présence d'une mutation prédisposant : BCRA  $\frac{1}{2}$  ou absence de mutation BRCA connue,
- Le stade UICC catégorisé en 2 :  $>2$  ou  $<2$
- La taille de la tumeur : la taille de la tumeur était celle retrouvée était la taille diagnostiquée au moment de la programmation de la stimulation. Elle est donc définie en imagerie pour les stimulations dites « tumeurs en place » ou en anatomopathologie pour les stimulations programmées entre la chirurgie et la chimiothérapie.

## F. Analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons procédé à des analyses descriptives afin de décrire la population de l'étude. Pour les variables quantitatives, les statistiques descriptives prennent en compte : nombre de valeurs manquantes, nombre des valeurs observées, minimum, maximum, médiane, quartiles, moyenne et écart type. Pour les variables qualitatives, elles prennent en compte : le nombre de valeurs manquantes, le nombre de valeurs observées, fréquence et pourcentage par modalités. Aucun remplacement des valeurs manquantes n'a été planifié. De ce fait, le nombre de patientes incluses dans les analyses peut varier selon la disponibilité du paramètre considéré. Dans les tableaux exposés dans la partie résultats, nous avons choisi de présenter uniquement la moyenne enrichie de la déviation standard avec le « range » (minimum, maximum) pour les variables quantitatives et les fréquences et pourcentage pour l'ensemble des variables qualitatives.

Afin d'évaluer un lien potentiel entre les quatre marqueurs d'agressivité tumorale choisis (SBR III HER2, Triple négatif, Ki67 $<20\%$ ), les caractéristiques individuelles (âge, IMC, tabagisme, statut, gestité, antécédent de chirurgie pelvienne, antécédent de traitement gonadotoxique, compte de follicules antraux, AMH) et les résultats de la stimulation ovarienne (nombre d'ovocytes matures, taux de maturation, index de FORT), des analyses univariées ont été réalisées via le test du  $\chi^2$  de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable) pour les analyses qualitatives et un test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les analyses quantitatives.

Dans un second temps, des analyses multivariées ont été effectuées via un modèle de régression logistique avec sélection descendante afin d'identifier les facteurs associés à une réponse ovarienne altérée. Les facteurs associés en analyse uni-variée avec un  $p \leq 0,15$  ont été sélectionnés pour entrer dans le modèle, sauf en cas d'un manque de données  $> 20\%$ .

Le seuil de significativité était défini à 5% ( $p \leq 0,05$ ) au vu d'un effectif de 151 patientes. L'odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC 95%) ont été déterminés pour chaque facteur identifié dans les analyses multivariées.

Les données ont été recueillies grâce au logiciel Excel et les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel Statistical Analysis System Version 9.4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques générales

##### 1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 1. L'âge moyen était de  $33.4 \pm 4.1$  ans. Au moment de la consultation de PF, 77.3% étaient célibataires. Le C.F.A. moyen était de  $20.2 \pm 14.3$  follicules et l'A.M.H. moyenne était de  $3.2 \pm 4.5$  ng/mL. Pour ces deux variables la distribution était étendue.

**Tableau 1: Caractéristiques de la population**

| N=151 Patientes  | Caractéristiques de la population |             |
|--|-----------------------------------|-------------|
|  | n (%) ou $\mu^a \pm DS^b$         | Min ; Max   |
| <b>Age (années)</b>  | $33.4 \pm 4.1$                    | 20.0 ; 41.3 |
| <b>Index de Masse Corporelle (I.M.C.) (kg/m<sup>2</sup>)</b> | $22.7 \pm 4.2$                    | 16.8 ; 40.9 |
| <b>Tabac</b>   |                                   |             |
| Oui  | 30 (19.9)                         |             |
| Non  | 121 (80.1)                        |             |
| <b>Statut</b>  |                                   |             |
| Célibataire  | 34 (77.3)                         |             |
| En Couple  | 116 (22.7)                        |             |
| <b>Gestité</b>   |                                   |             |
| Nulligeste   | 70 (46.4)                         |             |
| Multigeste   | 81 (53.6)                         |             |
| <b>Antécédent de chirurgie pelvienne</b>                     |                                   |             |
| Oui  | 20 (13.4)                         |             |
| Non  | 129 (86.6)                        |             |
| <b>Antécédent de traitement gonado-toxique</b>               |                                   |             |
| Oui  | 2 (1.3)                           |             |
| Non  | 149 (98.7)                        |             |
| <b>Compte de follicules antraux (n)</b>                      | $20.2 \pm 14.3$                   | 4.0 ; 100.0 |
| <b>Anti-Müllerian hormone (A.M.H) (ng/ml)</b>                | $3.2 \pm 4.5$                     | 0.1 ; 40.0  |

<sup>a</sup>  $\mu$  : Moyenne

<sup>b</sup> Déviation Standard

## 2. Caractéristiques tumorales

Les principales caractéristiques des tumeurs sont représentées dans le Tableau 2. Les tumeurs étaient quasi-exclusivement des C.C.I. qui se présentaient le plus souvent par un foyer unique. La taille moyenne était  $23.7\pm 16.9$ mm. Une invasion ganglionnaire, clinique ou anatomopathologique, était présente dans la moitié des cas et la majorité présentait un stade UICC >2. Nous avons noté une surexpression HER-2 dans 18,9% des cas, et la présence de récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) dans 34.7% des cas. Un statut triple négatif, était retrouvé pour 25% des tumeurs ayant eu une autorisation de stimulation. L'index de prolifération, Ki67 était en moyenne à  $36.3\pm 22.7\%$ .

Le grade histo-pronostic SBR était considéré comme péjoratif pour un stade III, retrouvé dans environ la moitié des cas. Une mutation BRCA1/2 a été documentée chez 22.4% des patientes.

D'un point de la prise en charge, quasiment toutes les patientes avaient une chirurgie programmée et associée à une chimiothérapie.

Pour l'ensemble des patientes ponctionnées, le délai entre le moment du diagnostic et le recueil ovocytaire était de  $68.8\pm 38$  jours. Ce délai était très variable car dépendant des autorisations oncologiques : en effet, la stimulation ovarienne a parfois été programmée après la chirurgie et avant le traitement gonado-toxique. Il a pu être réduit à 12 jours pour les patientes rapidement adressées, avec une autorisation du cancérologue.

**Tableau 2: Caractéristiques du Cancer**

| N=151 Patientes                       | Caractéristiques de la tumeur mammaire |              |
|---------------------------------------|--|--------------|
|                                       | n (%) ou $\mu^a \pm DS^b$              | Min ; Max    |
| <b>Type histologique</b>              |  |              |
| CCI*                                  | 135 (91.8)                             |              |
| Autre                                 | 12 (8.2)                               |              |
| <b>Foyer tumoral</b>                  |  |              |
| Unifocal                              | 106 (77.4)                             |              |
| Multifocal                            | 31 (22.6)                              |              |
| <b>Statut Surexpression HER2</b>      |  |              |
| Oui                                   | 26 (18.1)                              |              |
| Non                                   | 118 (81.9)                             |              |
| <b>Statut Récepteurs Hormonaux</b>    |  |              |
| Non                                   | 50 (34.7)                              |              |
| Oui                                   | 94 (65.3)                              |              |
| <b>Taille tumorale (mm)</b>           | 23.7±16.9                              | 0.0; 102.0   |
| <b>Invasion ganglionnaire</b>         |  |              |
| Oui                                   | 61 (50.4)                              |              |
| Non                                   | 60 (49.6)                              |              |
| <b>Taux de triple négatif</b>         |  |              |
| Oui                                   | 36 (25)                                |              |
| Non                                   | 108 (75)                               |              |
| <b>Taux Ki67(%)</b>                   | 36.3± 22.7 <sup>a</sup>                | 1.0; 95.0    |
| <b>Présence d'emboles</b>             |  |              |
| Oui                                   | 14 (18.7)                              |              |
| Non                                   | 61 (81.3)                              |              |
| <b>Grade SBR</b>                      |  |              |
| I                                     | 5 (3.8)                                |              |
| II                                    | 56 (42.7)                              |              |
| III                                   | 70 (53.4)                              |              |
| <b>Stade UICC</b>                     |  |              |
| I                                     | 47 (43.1)                              |              |
| II                                    | 53 (48.6)                              |              |
| III                                   | 9 (8.3)                                |              |
| IV                                    | 0 (0)                                  |              |
| <b>Mutations BRCA1/2</b>              |  |              |
| Présentes                             | 15 (22.4)                              |              |
| Absentes                              | 52 (77.6)                              |              |
| <b>Délai Biopsie Ponction (Jours)</b> | 68.8 ± 38.0                            | 12.0 ; 327.0 |
| <b>Type de Chirurgie</b>              |  |              |
| Tumorectomie                          | 84 (64.1)                              |              |
| Mastectomie                           | 44 (33.6)                              |              |
| Aucune                                | 3 (2.3)                                |              |
| <b>Chimiothérapie envisagée</b>       |  |              |
| Aucune                                | 3 (2.0)                                |              |
| Néo-adjuvante                         | 17 (11.3)                              |              |
| Adjuvante                             | 130 (86.7)                             |              |

\*CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

<sup>a</sup>  $\mu$  : Moyenne

<sup>b</sup> Déviation Standard

### 3. Réponse à la stimulation ovarienne

Les données de la réponse à la stimulation sont rapportées dans le Tableau 3. La majorité des stimulations ont été débutées en phase lutéale. Près de la moitié des patientes ont accepté le traitement complémentaire par anti-estrogène (Letrozole).

Les injections de FSH ont duré en moyenne  $10 \pm 2.2$  jours avec un traitement concomitant par des antagonistes pendant  $4.9 \pm 3.2$  jours pour une dose totale moyenne de gonadotrophines de  $3072.8 \pm 1666.4$  UI.

Le jour du déclenchement,  $5.7 \pm 3.9$  follicules de plus 16 mm étaient visibles à l'échographie et en moyenne  $12.9 \pm 9.4$  ovocytes ponctionnés. Un nombre moyen de  $9.2 \pm 7.4$  ovocytes matures ont été obtenus. Le taux de maturation moyen était de  $71.2 \pm 21.7\%$ .

**Tableau 3 : Caractéristiques de la Stimulation Ovarienne**

| N=154 cycles                                      | Caractéristiques de la stimulation ovarienne |                 |
|---|--|-----------------|
|   | n (%) ou $\mu^a \pm DS^b$                    | Min ; Max       |
| <b>Phase de démarrage</b>                         |  |                 |
| Folliculaire                                      | 31 (27.9)                                    |                 |
| Lutéale   | 80 (72.1)                                    |                 |
| <b>Durée de la stimulation (Jours)</b>            | $10.0 \pm 2.2$                               | 5.0 ; 19.0      |
| <b>Durée de traitement d'antagonistes (Jours)</b> | $4.9 \pm 3.2$                                | 0.0 ; 15.0      |
| <b>Dose totale de Gonadotrophine (UI)</b>         | $3072.8 \pm 1666.4$                          | 150.0 ; 15000.0 |
| <b>Type de déclenchement</b>                      |  |                 |
| HCG   | 86 (55.8)                                    |                 |
| GnRHa   | 68 (44.2)                                    |                 |
| <b>Nombre de follicules &gt;16 mm</b>             | $5.7 \pm 3.9$                                | 1.0 ; 28.0      |
| <b>Traitement par Letrozole</b>                   |  |                 |
| Oui   | 73 (48.3)                                    |                 |
| Non   | 78 (51.7)                                    |                 |
| <b>Nombre d'ovocytes ponctionnés</b>              | $12.9 \pm 9.4$                               | 0.0 ; 55.0      |
| <b>Nombre d'ovocytes matures</b>                  | $9.2 \pm 7.4$                                | 0.0 ; 45.0      |
| <b>Taux de maturation</b>                         | $71.2 \pm 21.7$                              | 0.0 ; 100.0     |
| <b>FORT*</b>                                      | $34.5 \pm 22.0$                              | 5.5 ; 140.0     |

\*F.O.R.T. Follicle Output RaTe

<sup>a</sup>  $\mu$  : Moyenne

<sup>b</sup> Déviation Standard

## B. Association entre les caractéristiques personnelles et la réponse à la stimulation

Les données concernant l'association entre les caractéristiques personnelles et la réponse à la stimulation ovarienne sont rapportées dans les Tableaux 4a (analyses univariées) et 4b (analyses multivariées).

L'âge était significativement lié au nombre d'ovocytes matures récupérés : le risque d'obtenir un nombre d'ovocytes strictement inférieur à 8 augmentait significativement avec l'âge. Le taux de maturation et l'indice de FORT n'étaient, quant à eux, pas significativement liés à l'âge dans cette population mais diminué par l'antécédent de chirurgie pelvienne, analyse confirmée en multivariée.

Le C.F.A et l'AMH étaient significativement associés au nombre d'ovocytes matures mais aucune association entre ces paramètres de la réserve ovarienne et le taux de maturation ou la sensibilité à la FSH n'ont été mis en évidence.

Par ailleurs, aucune association significative n'a été retrouvée entre le tabagisme, l'IMC ou la gestité et les paramètres de réponses à la stimulation étudiés. En analyse multivariée, l'AMH, le CFA et un tabagisme actif sont significativement liés au nombre d'ovocytes matures.

**Tableau 4a : Caractéristiques personnelles et réponse ovarienne (analyses univariées)**

| N = 151 Patientes                        | Nombre d'ovocytes matures < 8 |                   |       | Maturation <70% |                   |      | FORT<35 % |                   |       |
|--|-------------------------------|-------------------|-------|-----------------|-------------------|------|-----------|-------------------|-------|
|  | %                             | OR IC95%          | P     | %               | OR IC95%          | P    | %         | OR IC95%          | p     |
| <b>Âge (ans)</b>                         |                               |                   | <0.01 |                 |                   | 0.72 |           |                   | 0.50  |
| < 30                                     | 38,7                          | 1                 |       | 45.2            | 1.10 [0.46;2.61]  |      | 61.3      | 1                 |       |
| ≤ 30-35<                                 | 54,7                          | 1.91 [0.80;4.58]  |       | 42.9            | 1                 |      | 62.5      | 1.05 [0.44;2.54]  |       |
| ≥ 35                                     | 72,9                          | 4.26 [1.69;10.71] |       | 37.3            | 0.79 [0.38;1.64]  |      | 52.5      | 0.70 [0.29;1.69]  |       |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>            |                               |                   | 0.31  |                 |                   | 0.24 |           |                   | 0.26  |
| < 20                                     | 60.5                          | 1.10 [0.51;2.34]  |       | 34.9            | 0.67 [0.31;1.45]  |      | 51.2      | 0.54 [0.26;1.16]  |       |
| ≤ 20-25<                                 | 58.2                          | 1                 |       | 44.4            | 1                 |      | 65.8      | 1                 |       |
| ≤ 25-30<                                 | 66.7                          | 1.43[0.52 ;3.95]  |       | 55              | 1.54 [0.57;4.12]  |      | 57.1      | 0.69 [0.26;1.85]  |       |
| ≥ 30                                     | 30                            | 0.31 [0.07;1.28]  |       | 20              | 0.31 [0.06-1.58]  |      | 40        | 0.35 [0.09;1.33]  |       |
| <b>C.F.A.</b>                            |                               |                   | <0.01 |                 |                   | 0.96 |           |                   | <0.01 |
| <12                                      | 86                            | 4.11 [1.53;11.02] |       | 39.5            | 0.92 [0.43;2.01]  |      | 32.6      | 0.36 [0.16;0.8]   |       |
| ≤12-24<                                  | 60                            | 1                 |       | 41.4            | 1                 |      | 57.1      | 1                 |       |
| ≥ 24                                     | 26.8                          | 0.24 [0.11;0.57]  |       | 42.5            | 1.04 [0.48;2.30]  |      | 87.8      | 5.40 [1.89;15.41] |       |
| <b>A.M.H.</b>                            |                               |                   | <0.01 |                 |                   | 0.63 |           |                   |       |
| <1,5 ng/mL                               | 17.9                          | 1                 |       | 42.9            | 1                 |      | 50        | 1                 |       |
| >1,5 ng/ml                               | 56                            | 0.17 [0.08;0.38]  |       | 38.9            | 0.85 [0.43;1.67]  |      | 62.6      | 1.68 [0.85;3.29]  |       |
| <b>Gestité</b>                           |                               |                   | 0.31  |                 |                   | 0.44 |           |                   | 0.98  |
| Nulligeste                               | 45.8                          | 1                 |       | 44.4            | 1                 |      | 58.3      | 1                 |       |
| Multigeste                               | 62.2                          | 1.39 [0.73;2.65]  |       | 38.3            | 0.78 [0.41;1.48]  |      | 58.5      | 1.01 [0.53;1.92]  |       |
| <b>Tabac</b>                             |                               |                   | 0.06  |                 |                   | 0.58 |           |                   | 0.15  |
| Non                                      | 62.1                          | 1                 |       | 42.3            | 1                 |      | 61.3      | 1                 |       |
| Oui                                      | 43.3                          | 0.47 [0.21;1.05]  |       | 36.7            | 1.44 [0.20;10.52] |      | 46.7      | 0.55 [0.25;1.23]  |       |
| <b>Antécédent de Chirurgie Pelvienne</b> |                               |                   | 0.89  |                 |                   | 0.97 |           |                   | 0.01  |
| Non                                      | 58.3                          | 1                 |       | 41.7            | 1                 |      | 53.8      | 1                 |       |
| Oui                                      | 60                            | 1.07 [0.41;2.80]  |       | 42.1            | 1.02 [0.38;2.70]  |      | 85        | 4.87 [1.36;17.40] |       |

**Tableau 4b : Caractéristiques personnelles et réponse ovarienne (analyses multivariées)**

| N = 151 Patientes                        | Nombre d'ovocytes matures < 8 |        | Maturation < 70% |   | FORT < 35%         |      |
|--|-------------------------------|--------|------------------|---|--------------------|------|
|  | OR IC95%                      | P      | OR IC95%         | p | OR IC95%           | P    |
| <b>Âge (ans)</b>                         |                               | 0.12   |                  |   |                    |      |
| < 30                                     | 0.49 [0.17;1.42]              |        | -                |   | -                  |      |
| ≤ 30-35<                                 | 1                             |        | -                |   | -                  |      |
| ≥ 35                                     | 1.6 [0.64 ;4.02]              |        | -                |   | -                  |      |
| <b>C.F.A.</b>                            |                               | <0.01  |                  |   |                    |      |
| <12                                      | 3.45 [1.53 ;9.70]             |        | -                |   | -                  |      |
| ≤12-24<                                  | 1                             |        | -                |   | -                  |      |
| ≥ 24                                     | 0.22 [0.09;0.62]              |        | -                |   | -                  |      |
| <b>A.M.H.</b>                            |                               | < 0.01 |                  |   |                    | 0.13 |
| <1,5 ng/mL                               | 1                             |        | -                |   | 1                  |      |
| >1,5 ng/Ml                               | 0.18 [0.07;0.43]              |        | -                |   | 2.10 [0.8;5.52]    |      |
| <b>Tabac</b>                             |                               | 0.04   |                  |   |                    | 0.08 |
| Non                                      | 1                             |        | -                |   | 1                  |      |
| Oui                                      | 0.34 [0.12;0.94]              |        | -                |   | 0.29 [0.08;1.14]   |      |
| <b>Antécédent de chirurgie pelvienne</b> |                               |        |                  |   |                    | 0.03 |
| Non                                      | -                             |        | -                |   | 1                  |      |
| Oui                                      | -                             |        | -                |   | 11.03 [1.26;96.36] |      |

*Régression logistique avec sélection descendante*

### C. Réserve ovarienne et résultats de la stimulation en fonction des caractéristiques générales du cancer

Les données concernant la réserve ovarienne en fonction des marqueurs d'agressivité tumorale sont rapportées dans le Tableau 5.

Les paramètres de la réserve ovarienne n'étaient pas significativement différents en fonction du grade SBRIII, de la surexpression HER 2, du Ki67 < 20% ou du statut triple négatif de la tumeur.

Les données concernant la réponse à a stimulation en fonction des marqueurs d'agressivité tumorale sont rapportées dans le Tableau 6.

Aucune différence significative concernant le nombre d'ovocytes ponctionnés, le nombre d'ovocyte matures, le taux de maturation ou le FORT en fonction des marqueurs d'agressivité tumorale n'a été retrouvée.

**Tableau 5 : Réserve ovarienne en fonction des caractéristiques tumorales**

| Caractéristiques tumorales et réserve ovarienne   | SBR III     |             |      | Surexpression HER2 |             |      | Triple négatif |             |      | Ki67<20%    |             |   |
|---|-------------|-------------|------|--------------------|-------------|------|----------------|-------------|------|-------------|-------------|---|
|   | Oui         | Non         | p    | Oui                | Non         | p    | Oui            | Non         | p    | Oui         | Non         |   |
| Anti-Müllerian Hormone (AMH) (ng/ml) <sup>a</sup> | 2.6 (2.9)   | 3.6 (6.1)   | 0.88 | 2.2 (1.5)          | 3.2 (4.7)   | 0.66 | 2.6 (2.4)      | 3.3 (5.1)   | 0.61 | 2.7 (2.9)   | 3.9 (7.0)   | 0 |
| Compte de follicules antraux (n) <sup>a</sup>     | 17.9 (13.5) | 20.0 (14.1) | 0.55 | 18.0 (10.4)        | 19.6 (13.4) | 0.77 | 17.0 (9.9)     | 20.8 (15.6) | 0.30 | 17.8 (12.2) | 20.5 (14.7) | 0 |

<sup>a</sup> moyenne ± DS

DS: déviation standard

*Test de Wilcoxon Mann-Whitney*

**Tableau 6 : Réponse ovarienne en fonction des caractéristiques tumorales**

| Caractéristiques tumorales et réserve ovarienne     | SBR III       | p    | Surexpression HER2 |                 | p    | Triple négatif  |                 | p    | Ki67<20%        |                 | p    |
|---|---------------|------|--------------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|------|
|   |               |      | Oui                | Non             |      | Oui             | Non             |      | Oui             | Non             |      |
| Nombre d'Ovocytes recueillis <sup>a</sup>           | 12.5 (8.5)    | 0.89 | 13.3 (9.4)         | 12.2 (8.7)      | 0.61 | 12.7 (9.2)      | 12.5 (8.9)      | 0.90 | 11.8 (7.7)      | 14.0 (11.4)     | 0.56 |
| Nombre d'ovocytes matures <sup>a</sup>              | 8.7 (6.7)     | 0.61 | 9.6 (7.9)          | 8.8 (7.1)       | 0.77 | 9.1 (7.7)       | 8.9 (7.1)       | 0.86 | 8.5 (6.3)       | 10.6 (9.0)      | 0.39 |
| Taux de Maturation (%) <sup>a</sup>                 | 69.9 (23.1)   | 0.27 | 74.4 (22.3)        | 70.5 (21.4)     | 0.30 | 66.5 (24.1)     | 72.2 (21.0)     | 0.24 | 71.2 (21.6)     | 76.8 (18.5)     | 0.18 |
| Index de FORT (%) <sup>a</sup>                      | 34.2 (19.4)   | 0.69 | 41.4 (30.1)        | 33.7 (19.9)     | 0.30 | 32.8 (21.5)     | 35.5 (22.6)     | 0.44 | 37.8 (24.4)     | 30.6 (17.5)     | 0.13 |
| Dose Nécessaire de Gonadotrophine (UI) <sup>a</sup> | 3160.4 (1356) | 0.24 | 3295.1 (1453)      | 3043.8 (1713.9) | 0.27 | 3416.0 (1323.7) | 2959.9 (1766.7) | 0.04 | 3330.9 (2025.5) | 2743.2 (1248.6) | 0.11 |

<sup>a</sup> moyenne ± DS

DS: déviation standard

F.O.R.T. Follicle Output RaTe

*Test de Wilcoxon Mann-Whitney*

#### D. Association entre les facteurs pronostic et la réponse à la stimulation

La recherche d'une association entre les caractéristiques de la tumeur et un risque de réponse altérée à la stimulation sont rapportés dans les Tableaux 7a (analyses univariées) et 7b (analyses multivariées).

En analyse univariée, aucun lien statistiquement significatif n'a été retrouvé dans l'analyse du statut hormonal, la présence de récepteurs à estrogène ou progestérone, la surexpression de HER-2 ou la classification UICC, évaluant le stade global de la maladie. Aucun de ces paramètres n'a été retrouvé comme influent dans les résultats de réponse ovarienne à la stimulation sur les trois critères choisis.

La présence d'embolies (n=109) était retrouvée comme étant significativement associé à plus de risque de récupérer moins de 8 ovocytes matures (OR. 3.81 [0.99;14.70], p=0.05) et à moins de risque de présenter un FORT < 35% (0.29 [0.09;0.93], p=0.04). Néanmoins ces résultats n'ont pas pu être confirmés en analyses multivariées, probablement par manque de puissance (n= 109).

En analyses univariées, lorsque le Ki67 était >20 %, les patientes (n=107) présentaient une tendance, à la limite de la significativité, d'avoir moins de 8 ovocytes matures (OR 2.04 [0.93 ;4.47], p = 0.08). Cette donnée, étant parfois absentes de certaines biopsies non standardisées selon les centres adresseurs, ce qui a engendré un manque de puissance afin de permettre une analyse multivariée interprétable. De même, le risque de présenter un taux de maturation < 70% était également à la limite de la significativité (OR 1.8 [0.77;4.18], p = 0.17).

Bien que non significatif, nous avons noté que les patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2 avaient une tendance à avoir moins d'ovocytes matures congelés (2.85 [0.81;10.06], p= 0.1). Ce statut n'avait pas d'impact significatif sur le taux de maturité ou la sensibilité à la FSH. Cependant, les analyses multivariées ne révèlent aucune association significative.

À cause soit du manque de données, soit de l'absence de significativité lors des analyses multivariées, seule le type de chirurgie a pu être analysé en analyse multivariée (Tableau 7b).

**Tableau 7a : Association entre les facteurs pronostics tumoraux et la réponse à la stimulation (Analyses univariées)**

| N = 151 Patientes                  | Nombre d'ovocytes matures < 8 |                   |      | Maturation <70% |                  |      | FORT<35 % |                  |      |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|------|-----------------|------------------|------|-----------|------------------|------|
|                                    | %                             | OR IC95%          | P    | %               | OR IC95%         | P    | %         | OR IC95%         | P    |
| <b>Type Histologique</b>           |                               |                   | 0.98 |                 |                  | 0.54 |           |                  | 0.56 |
| C.C.I.                             | 58.7                          | 1                 |      | 40.9            | 1                |      | 58        | 1                |      |
| Autre                              | 58.3                          | 0.99 [0.30;3.26]  |      | 50              | 1.45 [0.44;4.72] |      | 66.7      | 1.45 [0.85;3.29] |      |
| <b>Foyer Tumoral</b>               |                               |                   | 0.53 |                 |                  | 0.18 |           |                  | 0.65 |
| Unifocal                           | 60.7                          | 1                 |      | 43.4            | 1                |      | 56.1      | 1                |      |
| Multifocal                         | 54.5                          | 0.78 [0.35;1.70]  |      | 30.3            | 0.57 [0.25;1.31] |      | 60.6      | 1.21 [0.54;2.67] |      |
| <b>Surexpression HER2</b>          |                               |                   | 0.66 |                 |                  | 0.64 |           |                  | 0.30 |
| Non                                | 58.3                          | 1                 |      | 42              | 1                |      | 59.2      | 1                |      |
| Oui                                | 63                            | 1.21 [0.51;2.87]  |      | 37              | 0.81 [0.34;1.92] |      | 48.1      | 0.64 [0.28;1.48] |      |
| <b>Statut Récepteurs Hormonaux</b> |                               |                   | 0.70 |                 |                  | 0.59 |           |                  | 0.46 |
| Non                                | 62                            | 1                 |      | 44.9            | 1                |      | 62        | 1                |      |
| Oui                                | 58.8                          | 0.87 [0.43;1.76]  |      | 40.2            | 0.83 [0.41;1.65] |      | 55.7      | 0.77 [0.38;1.55] |      |
| <b>Statut Triple Négatif</b>       |                               |                   | 0.83 |                 |                  | 0.25 |           |                  | 0.65 |
| Non                                | 60.4                          | 1                 |      | 39.1            | 1                |      | 56.8      | 1                |      |
| Oui                                | 58.3                          | 0.92 [0.43;1.97]  |      | 50              | 1.56 [0.73;3.32] |      | 61.1      | 1.20 [0.56;2.58] |      |
| <b>Statut Ki67</b>                 |                               |                   | 0.08 |                 |                  | 0.17 |           |                  | 0.84 |
| <20%                               | 46.3                          | 1                 |      | 26.8            | 1                |      | 58.5      | 1                |      |
| >20%                               | 63.8                          | 2.04 [0.93;4.47]  |      | 39.7            | 1.8 [0.77;4.18]  |      | 56.5      | 0.92 [0.42;2.01] |      |
| <b>Emboles</b>                     |                               |                   | 0.05 |                 |                  | 0.22 |           |                  | 0.04 |
| Absentes                           | 53.2                          | 1                 |      | 41.9            | 1                |      | 61.3      | 1                |      |
| Présentes                          | 81.3                          | 3.81 [0.99;14.70] |      | 25              | 0.46 [0.13;1.59] |      | 31.3      | 0.29 [0.09;0.93] |      |
| <b>Grade</b>                       |                               |                   | 0.80 |                 |                  | 0.44 |           |                  | 0.26 |
| SBR I-II                           | 57.8                          | 1                 |      | 34.9            | 1                |      | 54.7      | 1                |      |
| SBR III                            | 60                            | 1.09 [0.55;2.18]  |      | 41.4            | 1.32 [0.65;2.66] |      | 58.6      | 1.17 [0.59;2.32] |      |

| N = 151 Patientes        | Nombre d'ovocytes matures < 8 |                   |       | Maturation <70% |                   |       | FORT<35 % |                   |       |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------|-------|-----------------|-------------------|-------|-----------|-------------------|-------|
|                          | %                             | OR IC95%          | P     | %               | OR IC95%          | P     | %         | OR IC95%          | P     |
| <b>TNM</b>               |                               |                   | 0.44  |                 |                   | 0.81  |           |                   | 0.94  |
| T 0                      | 0                             | <0.01 [NE]        |       | 0               | <0.01 [NE]        |       | 0         | <0.01 [NE]        |       |
| T 1                      | 57.4                          | 1                 |       | 35.2            | 1                 |       | 59.3      | 1                 |       |
| T 2                      | 53.3                          | 0.85 [0.38;1.88]  |       | 33.3            | 0.92 [0.40;2.12]  |       | 55.6      | 0.86 [0.39;1.91]  |       |
| T 3                      | 88.9                          | 5.94 [0.69;50.84] |       | 55.6            | 2.30 [0.55;9.61]  |       | 55.6      | 0.86 [0.21;3.56]  |       |
| T 4                      | 33.3                          | 0.37 [0.03;4.34]  |       | 33.3            | 0.92 [0.08;10.83] |       | 33.3      | 0.34 [0.03;4.03]  |       |
| <b>N</b>                 |                               |                   | 0.95  |                 |                   | 0.82  |           |                   | 1.00  |
| N 0                      | 56.7                          | 1                 |       | 35.6            | 1                 |       | 57.8      | 1                 |       |
| N 1                      | 50                            | 0.76 [0.31;1.89]  |       | 25              | 0.60 [0.22;1.68]  |       | 58.3      | 1.02 [0.41;2.55]  |       |
| N 2                      | 0                             | >100 [NE]         |       | 100             | >100 [NE]         |       | 50        | 0.73 [0.04;12.06] |       |
| N 3                      | 0                             | >100 [NE]         |       | 100             | >100 [NE]         |       | 100       | >100 [NE]         |       |
| <b>M</b>                 |                               |                   | <0.01 |                 |                   | <0.01 |           |                   | <0.01 |
| M0                       | 59.3                          | 1                 |       | 41              | 1                 |       | 58.6      | 1                 |       |
| M1                       |                               |                   |       |                 |                   |       |           |                   |       |
| <b>Type de chirurgie</b> |                               |                   | 0.97  |                 |                   | 0.57  |           |                   | 0.08  |
| Pas de chirurgie         | 66.7                          | 1                 |       | 66.7            | 1                 |       | 33.3      | 1                 |       |
| Tumorectomie             | 59.8                          | 0.74 [0.06;8.51]  |       | 36.8            | 0.29 [0.03;3.34]  |       | 54        | 2.35 [0.21;26.89] |       |
| Mastectomie              | 59.1                          | 0.72 [0.06;8.58]  |       | 40.9            | 0.35 [0.03;4.11]  |       | 72.7      | 5.33 [0.44;64.36] |       |
| <b>Curage axillaire</b>  |                               |                   | 0.23  |                 |                   | 0.97  |           |                   | 0.13  |
| Non indiqué              | 55.1                          | 1                 |       | 38.5            | 1                 |       | 53.8      | 1                 |       |
| Indiqué                  | 65.5                          | 1.54 [0.76;3.15]  |       | 38.2            | 0.99 [0.49;2.01]  |       | 69.1      | 1.92 [0.93;3.95]  |       |
| <b>Mutation BRCA ½</b>   |                               |                   | 0.10  |                 |                   | 0.26  |           |                   | 0.59  |
| Absentes                 | 49.1                          | 1                 |       | 43.6            | 1                 |       | 54.5      | 1                 |       |
| Présentes                | 73.3                          | 2.85 [0.81;10.06] |       | 60              | 1.94 [0.61;6.20]  |       | 46.7      | 0.73 [0.23;2.29]  |       |
| <b>Stade UICC</b>        |                               |                   | 0.55  |                 |                   | 0.21  |           |                   | 0.46  |
| >2                       | 66.7                          | 1                 |       | 55.6            | 1                 |       | 44.4      | 1                 |       |
| <2                       | 56.3                          | 0.64 [0.15;2.72]  |       | 34              | 0.41 [0.10;1.63]  |       | 57.3      | 1.68 [0.43;6.61]  |       |

<sup>a</sup> moyenne ± DS

DS: déviation standard

C.C.I. : Carcinome Canalaire Infiltrant

NE : Non Exploitable.

**Tableau 7b : Association entre les facteurs pronostics tumoraux et la réponse à la stimulation (Analyses multivariées)**

| N = 151 Patientes        | Nombre d'ovocytes matures < 8 |   | Maturation < 70% |   | FORT < 35%        |      |
|--------------------------|-------------------------------|---|------------------|---|-------------------|------|
|                          | OR IC95%                      | P | OR IC95%         | p | OR IC95%          | p    |
| <b>Type de chirurgie</b> |                               |   |                  |   |                   | 0.08 |
| Pas de chirurgie         | -                             |   | -                |   | 1                 |      |
| Tumorectomie             | -                             |   | -                |   | 0.67 [0.03;13.98] |      |
| Mastectomie              | -                             |   | -                |   | 2.08 [0.10;45.01] |      |

*Régression logistique avec sélection descendante*

## IV. Discussion

Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer si certains facteurs pronostics du cancer du sein impactait également la réserve ovarienne et les résultats de la stimulation de l'ovulation. Nous n'avons pas mis en évidence d'influence des critères d'agressivité tumorale sur les marqueurs de réserve ovarienne (A.M.H. et C.F.A). Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre le stade global de la pathologie évalué par la classification UICC et la réponse ovarienne à la stimulation. Nous avons retrouvé que le nombre d'ovocytes matures obtenus était influencé de manière significative par la présence d'embolies. Par ailleurs, lorsque la tumeur présentait un Ki67>20% le risque d'obtenir moins de 8 ovocytes matures était proche de la significativité. Enfin, les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2 avaient également une tendance à avoir moins d'ovocytes matures congelés.

L'impact de la maladie cancéreuse sur la réserve ovarienne fait débat dans la littérature (26)(18). Si elle semble altérée dans les pathologies hématologiques, les données concernant le cancer du sein ne semblent pas retrouver d'impact de ce cancer, lorsqu'il est localisé, sur la réserve ovarienne (25). Cependant, une association entre l'agressivité de la tumeur et la réserve ovarienne de base a rarement été évaluée. Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les marqueurs de la réserve ovarienne en fonction des principaux facteurs d'agressivité du cancer évalués (grade SBRIII, tumeur triple négative, surexpression HER2 ou Ki67> 20%). Cependant, il est important de noter que les patientes ayant eu l'autorisation de réaliser une stimulation de l'ovulation pour PF ont en général un cancer de meilleur pronostic et une pathologie en générale peu étendue et très localisée. Ainsi, ces résultats, bien qu'intéressants, ne peuvent être généralisés. Des études évaluant la réserve ovarienne de toutes les patientes, en âge de procréer, atteintes de cancer du sein, seraient nécessaires afin de rechercher réellement un éventuel impact de l'agressivité de la maladie sur la réserve ovarienne de base. Cependant, les résultats de la stimulation de l'ovulation permettent d'évaluer, en partie, la fonction ovarienne des patientes.

La technique de vitrification ovocytaire a permis d'améliorer considérablement les taux de survie ovocytaire après décongélation sans en altérer la qualité (27)(28).

Ainsi, les taux de grossesse obtenus grâce à ces ovocytes vitrifiés sont identiques à ceux obtenus avec des ovocytes «frais» (29,30). Depuis 1986 et la première grossesse obtenue par dévitrification (31), de très nombreuses naissances dans le monde ont été rapportées. Par ailleurs, les données concernant la santé des enfants sont rassurantes (32,33) mais elles reposent essentiellement sur les résultats des programmes de don d'ovocytes (34), qu'il faut extrapoler avec précaution dans une population de femmes atteintes de cancer. Dans le cadre de la PF, la vitrification ovocytaire est la technique recommandée en première intention (35,36). Néanmoins, probablement à cause d'un manque de recul et du nombre limité de réutilisation de ces ovocytes congelés, moins de 20 naissances ont été décrites lorsque les ovocytes avaient été préservés dans le cadre d'une PF pour pathologie maligne (37–43). Dans l'attente de plus de données concernant les taux de naissances, les caractéristiques des stimulations sont les seules données analysables aujourd'hui.

Dans un premier temps, nous avons retrouvé une association significative de l'âge, du CFA et de l'AMH avec le nombre d'ovocyte matures congelés. Ces résultats sont tout à fait connus et concordent avec la littérature que ce soit dans le cadre de la stimulation ovarienne pour FIV (44)(45) ou dans le cadre de la PF (46). En effet, ces trois paramètres sont reconnus comme étant des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation ovarienne (47)(48) et comme un marqueur de l'altération de la réserve ovarienne secondaire à la chimiothérapie (49). Cependant, il est intéressant de noter que nous n'avons pas retrouvé d'association entre ces facteurs le taux de maturation ou la sensibilité à la FSH, évalué par le FORT. Ainsi, ces paramètres ne semblent pas être des marqueurs de la qualité ovocytaire.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si certains facteurs d'agressivité du cancer du sein étaient également des facteurs de risque de moins bonne réponse à la stimulation. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le risque de réponse altérée à la stimulation, le statut HER2, le grade SBRIII ou le statut triple négatif de la tumeur.

Découvert en 1987 (50), HER-2 est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille HER, sous-catégorie des récepteurs de facteurs de croissances épidermiques (ErbB). Ces récepteurs sont impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la

différenciation de la cellule (51). HER-2 tient un rôle singulier dans cette cascade de signalisation, par sa position en amont et a une importance particulière dans la prolifération cellulaire. Dans le cancer du sein, le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 15 à 25 % des patientes (52). Cette mutation est souvent accompagnée d'autres plus ponctuelles menant à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule. Ce phénomène s'accompagne alors d'une prolifération plus importante des cellules cancéreuses et d'une majoration du potentiel métastatique, dès le stade 2+ (53). La littérature scientifique a montré une association statistique franche, indépendamment d'autres facteurs pronostiques, entre une surexpression d'HER2 et une diminution de la survie sans rechute ( $p < 0,0001$ ) et de la survie globale ( $p = 0,0011$ ) (50)(54). Cet état de surexpression d'HER2 est donc mauvais pronostic pour la patiente. Cependant, ce mauvais pronostic est désormais très bien corrigé par une immunothérapie ciblée. Ce facteur n'est pas exclusivement réservé au cancer du sein : une surexpression commence à être recherchée dans d'autres types de cancers, comme le cancer de l'estomac, de l'ovaire, de la vessie et du poumon (55). Ainsi, notre questionnement sur le fonctionnement ovarien était basé sur cette possible expression ovarienne concomitante à la pathologie mammaire et sur son rôle essentiel dans la prolifération et la spécialisation cellulaire.

La classification SBR est plus spécifiquement utilisée pour les carcinomes canaux infiltrants et est, à l'origine, définie par Scarff, Bloom et Richardson (56). Basée sur trois critères histologiques différents, elle a été modifiée, en 1999, par Elston et Ellis (57) et adoptée de façon plus générale dans le cadre des critères de Nottingham (58). Elle permet d'aboutir, par addition de trois scores évaluant le pleiomorphisme nucléaire, l'anisocaryose, le nombre de mitoses et les caractéristiques histologiques architecturales, à un degré de différenciation de la tumeur classé de I à III. Le grade SBR a été critiqué du fait que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II; or, ce grade regroupe des patientes qui évoluent très différemment. Pour répondre à cette critique, nous nous sommes partiellement affranchis du seuil grade II en analysant les tumeurs considérées comme indifférenciées versus les deux autres et nous n'avons pas retrouvé de lien entre une tumeur agressive SBRIII et une altération de la réponse à la stimulation.

Le cancer du sein triple négatif est formé de cellules tumorales qui n'ont pas de récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas HER 2. Ce sous-type ne dispose pas encore de thérapie spécifique mais plusieurs cibles potentielles sont en cours

d'évaluation pour ce type distinct de cancer. (59). Nous n'avons pas mis en évidence une influence de la présence ou absence de récepteurs hormonaux indépendamment de HER-2 sur la réserve ovarienne.

Si nous n'avons pas mis en évidence une réelle association significative entre le Ki67 et les risques de mauvaises réponses à la stimulation, nous avons retrouvé une tendance proche de la significativité à une congélation de moins de 8 ovocytes matures et un taux de maturation < 70 % lorsque le Ki67 était > 20% sur la tumeur. L'antigène Ki-67 est une protéine nucléaire reconnue comme marqueur de prolifération tumorale. En pratique, l'index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67, en immunohistochimie et en immunofluorescence. Il semble prévoir la sensibilité d'une tumeur aux agents cytotoxiques (60). Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un taux élevé de cellules marquées par Ki 67 (61) un impact pronostique non discutable de ce facteur, à la fois sur la survie globale et sur la survie sans rechute ( $p < 0,0001$ ). Il est associé de façon significative à la survie moyenne dans plusieurs essais randomisés et 2 méta-analyses (62) (63), avec un hazard ratio d'environ 1,7 (IC95% 1,56 - 1,98) (63). Le principal problème posé par l'utilisation du Ki-67 comme facteur pronostic est le choix du seuil au-delà duquel une tumeur est considérée comme étant de mauvais pronostic. Un seuil arbitraire de 14% avait été retenu initialement dans la conférence de consensus de St Gallen (64), mais il ne reposait que sur une seule étude (65). Dans la revue de Luporsi *et al* (65), les seuils choisis pour la décision de traitement adjuvant étaient, selon les études, compris entre 5% et 34% avec, pour une majorité d'entre elles, un niveau fixé à 10% ou 20%. Des procédures de standardisation de lecture et du seuil de positivité restent à réaliser pour définir la place exacte de ce marqueur et à définir le seuil le plus pertinent. Dans notre étude, nous avons choisi le seuil le plus élevé et le plus fréquemment retrouvé dans la littérature, à savoir 20%, car nous nous sommes intéressés à une influence à distance du primitif. En effet, son expression n'est pas exclusivement mammaire, elle se retrouve également au niveau ovarien. Ki67 est un marqueur pronostique potentiel dans plusieurs tumeurs ovariennes (66) et notamment le carcinome séreux de haut grade de l'ovaire où sa faible expression est associée de manière significative à la résistance au traitement à base de platine et à une survie moindre (67). Notre analyse nous oriente vers une influence potentielle de ce statut sur

la réponse à la stimulation et le choix d'un seuil différent, caractérisant une tumeur plus proliférative, aurait peut-être mis en évidence une différence significative.

Dans notre cohorte, 15 patientes étaient porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2 et 52 patientes n'avaient pas de mutations trouvées et le statut était inconnu ou en cours d'exploration pour 84 patientes. Ainsi, nous avons également recherché si les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2 avaient plus de risque de moins bien répondre à la stimulation. Ces patientes sont à haut risque de développer des cancers du sein et tubo-ovariens (68)(69). Un risque d'insuffisance ovarienne prématurée chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2 a été évoqué. En effet, certaines études ont constaté une avance de l'âge de la ménopause ou une baisse de la réserve ovarienne chez les patientes mutées (70)(71) (72). Plusieurs hypothèses physiopathologiques soutiennent cette altération de réserve ovarienne, comme l'implication des gènes BRCA dans le maintien de la longueur des télomères (73), les anomalies de la réparation de l'ADN favorisant l'apoptose ovocytaire ou encore des différences de génotype de FMR1(74).

Les données concernant la réponse à la stimulation de l'ovulation chez ces patientes sont contradictoires. Alors que certains auteurs mettent en évidence une moins bonne réponse à la stimulation (75), d'autres ne retrouvent pas ces résultats(76). Dans notre cohorte, nous retrouvons que les patientes chez qui la mutation a été recherchée et trouvée ont une tendance, non significative, à avoir moins de 8 ovocytes matures. Le choix du seuil à 8 ovocytes matures ou le faible nombre de patientes mutées pourrait expliquer que ces résultats ne sont pas réellement significatifs.

Aujourd'hui, les indications de recherche génétique sont croissantes et élargies (p53, par exemple) seront dans l'avenir une source précieuse d'analyse pour peaufiner la compréhension des mécanismes physiopathologiques.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le grade de la tumeur UICC et un risque de moins bonne réponse à la stimulation selon les marqueurs choisis. À notre connaissance, une seule étude a, à ce jour, évalué les résultats de la stimulation en fonction du stade et a retrouvé des résultats concordants (25). En effet, Quinn et al ne retrouve aucune différence significative concernant les résultats de la stimulation ovarienne entre 191 patientes présentant un cancer du sein et une population classique d'assistance médicale à la procréation. Par ailleurs, dans cette étude, il est mentionné qu'il n'y avait pas d'altération de la réponse ovarienne en

fonction des différents stades de cancer mais les données ne sont pas publiées et les marqueurs pronostiques analysés non mentionnés.

Notre étude présente les résultats d'une cohorte de plus de 150 patientes atteintes de cancer du sein et ayant bénéficié d'une préservation de fertilité par recueil d'ovocytes matures après stimulation ovarienne. Nos données étaient exhaustives sur la grande majorité des paramètres étudiées : la totalité des stimulations étant reportées et centralisées au fur et à mesure de leur déroulement. Toutes les patientes étaient prises en charge dans le même centre, spécialisé en médecine de la reproduction et préservation de la fertilité. L'évaluation de la réserve ovarienne était systématiquement réalisée dans le service ce qui a permis une homogénéisation des résultats des marqueurs de la réserve ovarienne et de la prise en charge, notamment du suivi de la stimulation.

Les patientes étaient adressées de plusieurs endroits différents en France et ont, parfois, consulté d'elle même assez rapidement. D'un commun accord avec les oncologues et dans une volonté de ne retarder aucun traitement, nous n'avions pas toujours au moment des débuts de stimulations certains paramètres de l'analyse histologique tels que la surexpression HER-2, le Ki67 ou le statut de la mutation BRCA. Ces facteurs ont été récupérés par la suite. C'est pourquoi un certain nombre de données restaient manquantes, du fait de la difficulté de récupérer de manière exhaustive toutes les caractéristiques des cancers. Cependant, de nombreux paramètres ont été recherchés et analysés, permettant une étude large des caractéristiques tumorales mais induisant parfois un manque de puissance pour l'analyse de certains sous-groupes.

Un biais important de cette étude est le choix que nous avons dû faire concernant les seuils de « moins bonne réponse » à la stimulation, notamment concernant le nombre d'ovocytes matures. En effet, nous avons volontairement fixé un nombre d'ovocytes matures considéré comme « satisfaisant » s'il était supérieur à 8. Avec un âge moyen de notre population à 34 ans, ce seuil est ce lui considéré dans la littérature comme permettant d'offrir une réelle chance de grossesse aux patientes (77) (78). Néanmoins, il faut noter que ce nombre a été défini d'après des études réalisées chez des jeunes femmes ne présentant pas de cancer du sein et n'est peut-être pas extrapolables à nos patientes. Il serait intéressant de compléter nos résultats avec un seuil à 3 ovocytes, afin d'évaluer si les facteurs pronostic de cancer du sein sont

associés avec un sur risque de mauvaise réponse à la stimulation comme classiquement défini par les critères de Bologne (79).

Le principal biais de notre étude tient au fait que les patientes éligibles à une PF par stimulation de l'ovulation sont, en général, les patientes présentant le meilleur pronostic. En effet, ces patientes présentent des maladies localisées avec des facteurs d'agressivité limitée et donc une autorisation de stimulation par les oncologues. Ainsi ces résultats ne peuvent pas être étendus à l'ensemble des patientes présentant un cancer du sein, au vu du caractère limité de la pathologie pour permettre, à l'heure actuelle, une autorisation de stimulation par F.S.H exogène.

## V. Conclusion

Certains facteurs, comme le Ki67, la surexpression de HER2, le statut triple négatif et le grade SBR III sont reconnus comme influant le pronostic des femmes jeunes atteintes de cancer du sein infiltrant. Dans cette étude, nous avons montré que ces facteurs ne semblaient pas influencer négativement les résultats de la stimulation de l'ovulation, lorsqu'elle était réalisée dans le cadre de préservation de la fertilité. Ainsi, ces résultats sont plutôt rassurants quant à la réalisation et l'utilité d'une stimulation de l'ovulation en préservation de la fertilité pour cancer du sein. Cependant, des études complémentaires de suivi au long cours de ces patientes sont primordiales afin d'évaluer si ces facteurs ont un impact sur les taux de grossesse.

## Références Bibliographiques

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159–75.
2. Trivers KF, Fink AK, Partridge AH, Oktay K, Ginsburg ES, Li C, et al. Estimates of Young Breast Cancer Survivors at Risk for Infertility in the U.S. *The Oncologist*. 2014 Aug 1;19(8):814–22.
3. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
4. Valentini A, Finch A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Kim-Sing C, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3914–9.
5. Ruddy KJ, O'Neill A, Miller KD, Schneider BP, Baker E, Sparano JA, et al. Biomarker prediction of chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer participating in E5103. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Apr 1;144(3):591–7.
6. Meng K, Tian W, Zhou M, Chen H, Deng Y. Impact of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function by menstrual history and hormonal levels. *World J Surg Oncol*. 2013 May 20;11:101.
7. Jeon SJ, Lee JI, Jeon MJ, Lee M. Prognostic Effects of Adjuvant Chemotherapy-Induced Amenorrhea and Subsequent Resumption of Menstruation for Premenopausal Breast Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(14):e3301.
8. Kalousidou N, Kyvernitakis I, Waehlert L, Engelhard J, Kostev K, Ziller V. [Pregnancy after breast cancer in germany - results of a retrospective database analysis].

Z Geburtshilfe Neonatol. 2015 Aug;219(4):176–80.

9. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast Edinb Scotl*. 2012 Jun;21(3):272–5.

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

11. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 8]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

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

13. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):64–73.

14. Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, Kaplan T, Letourneau J, Hwang J, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):151–9.

15. Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, Kaplan T, Letourneau J, Hwang J, et al. Erratum to: Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):161.

16. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 May

1;32(5):1033–45.

17. Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):865–8.
18. Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):865–8.
19. Dahhan T, Balkenende EME, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, Bos AME, et al. Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: Alternative versus standard stimulation protocols; the study protocol of the STIM-trial. *Contemp Clin Trials*. 2017 Jul 11;61:96–100.
20. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jun;20(6):783–8.
21. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec 1;29(6):722–8.
22. Lange S, Tait D, Matthews M. Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv*. 2013 Aug;68(8):582–93.
23. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril*. 2012 Apr 1;97(4):930–4.
24. Klock SC, Zhang JX, Kazer RR. Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil Steril*. 2010 Jun 1;94(1):149–55.
25. Quinn MM, Cakmak H, Letourneau JM, Cedars MI, Rosen MP. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 Mar 1;32(3):568–74.

26. Almog B, Azem F, Gordon D, Pauzner D, Amit A, Barkan G, et al. Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):957–60.
27. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):440–9.
28. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):70–80.
29. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh “versus” vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Jan;25(1):66–73.
30. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277–85.
31. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet Lond Engl*. 1986 Apr 19;1(8486):884–6.
32. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769–76.
33. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*. 2014 Oct;102(4):1006–1015.e4.
34. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):341–6.
35. Practice Committee of ASRM. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013

Nov;100(5):1214–23.

36. ACOG: Committee Opinion No. 584: oocyte cryopreservation. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):221–2.

37. Yang D, Brown SE, Nguyen K, Reddy V, Brubaker C, Winslow KL. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertil Steril.* 2007 Jun;87(6):1469.e1-4.

38. Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, et al. Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. *Reprod Biomed Online.* 2008 Aug;17(2):265–7.

39. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá M-J, Simón C, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):268.e11-13.

40. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Dec;28(12):1167–70.

41. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril.* 2013 Jun;99(7):1994–9.

42. Alvarez M, Solé M, Devesa M, Fábregas R, Boada M, Tur R, et al. Live birth using vitrified--warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. *Reprod Biomed Online.* 2014 Jun;28(6):663–8.

43. da Motta ELA, Bonavita M, Alegretti JR, Chehin M, Serafini P. Live birth after 6 years of oocyte vitrification in a survivor with breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Oct;31(10):1397–400.

44. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol*. 2014 Sep;14(3):176–81.
45. De Conto E, Genro VK, da Silva DS, Chapon R de CB, Cunha-Filho JSL. AMH as a Prognostic Factor for Blastocyst Development. *JBRA Assist Reprod*. 2015 Aug 1;19(3):131–4.
46. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Alappat RM, Oktay K. Anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Jul;28(7):651–6.
47. Lehmann P, Vélez MP, Saumet J, Lapensée L, Jamal W, Bissonnette F, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Apr;31(4):493–8.
48. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Feb;17(1):46–54.
49. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014 Mar 26;12:26.
50. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177–82.
51. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*. 2000 Jul 3;19(13):3159–67.

52. Zeng X, Zhao D-C, Zhou W-X, Wu S-F, Liang Z-Y, Liu T-H. [Evaluation of HER2 gene expression status in breast cancer by fluorescence in-situ hybridization]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2005 Nov;34(11):701–5.
53. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Fettke F, Costa SD, Ignatov A. Moderate level of HER2 expression and its prognostic significance in breast cancer with intermediate grade. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun;151(2):357–64.
54. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5697–704.
55. Parakh S, Gan HK, Parslow AC, Burvenich IJG, Burgess AW, Scott AM. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:1–21.
56. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957 Sep;11(3):359–77.
57. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999 Aug;31(3):209–23.
58. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2059–69.
59. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750–67.

60. Rudolph P, Alm P, Heidebrecht HJ, Bolte H, Ratjen V, Baldetorp B, et al. Immunologic proliferation marker Ki-S2 as prognostic indicator for lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 3;91(3):271–8.
61. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 May 21;96(10):1504–13.
62. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(3):895–915.
63. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast Edinb Scotl.* 2008 Aug;17(4):323–34.
64. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206–23.
65. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736–47.
66. Choudhury M, Goyal S, Pujani M. A cytohistological study of Ki-67 expression in ovarian tumors. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Mar;54(1):21–4.
67. CSHG de l'ovaire : une faible expression de Ki67 liée à la résistance au platine

et à une survie moindre [Internet]. CSHG de l'ovaire : une faible expression de Ki67 liée à la résistance au platine et à une survie moindre | Univadis. [cited 2017 Sep 12].

Available from: <https://www.univadis.fr/viewarticle/cshg-de-l-ovaire-une-faible-expression-de-ki67-liee-a-la-resistance-au-platine-et-a-une-survie-moindre-478115>

68. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jun 5;105(11):812–22.

69. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117–30.

70. Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Głaz A, Górski B, Zielińska D, Tołoczko-Grabarek A. Premature Menopause in Patients with BRCA1 Gene Mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Nov 1;100(1):59–63.

71. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, Lynch HT, Ghadirian P, Armel S, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1724–8.

72. Lin WT, Beattie M, Chen L-M, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1652–9.

73. Kalmbach KH, Fontes Antunes DM, Dracxler RC, Knier TW, Seth-Smith ML, Wang F, et al. Telomeres and human reproduction. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):23–9.

74. Tea M-KM, Weghofer A, Wagner K, Singer CF. Association of BRCA1/2 mutations with FMR1 genotypes: effects on menarcheal and menopausal age. *Maturitas.*

2013 Jun;75(2):148–51.

75. Oktay K, Moy F, Titus S, Stobezki R, Turan V, Dickler M, et al. Age-related decline in DNA repair function explains diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1093–4.

76. Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1162–7.

77. Marca AL, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Jun 1;32(6):931–7.

78. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):424–32.

79. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul 1;26(7):1616–24.

**ANNEXE 1 :**

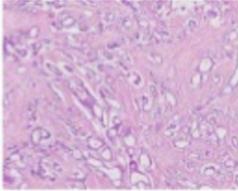
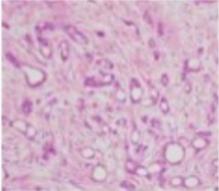
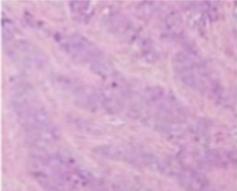
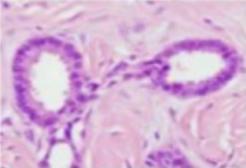
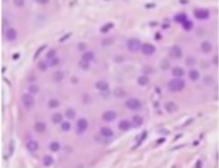
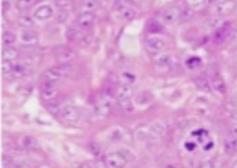
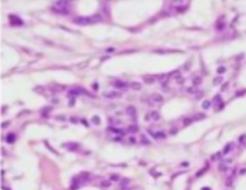
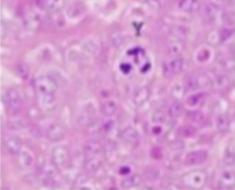
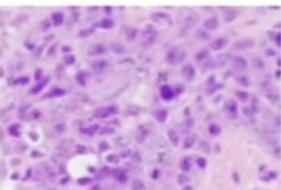
***GRADE SBR Scarff-Bloom-Richardson:***

Journal of Cancer Research and Therapeutics

|                 | <b>Score 1</b>           | <b>Score 2</b>                      | <b>Score 3</b>           |
|-----------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Dissociation    | Cells mostly in clusters | Mixture of single and cell clusters | Cells mostly single      |
| Cell size       | 1-2×RBC size             | 3-4×RBC size                        | ≥5×RBC size              |
| Cell uniformity | Monomorphic              | Mildly pleomorphic                  | Pleomorphic              |
| Nucleoli        | Indistinct               | Noticeable                          | Prominent or pleomorphic |
| Nuclear margin  | Smooth                   | Folds                               | Buds or clefts           |
| Chromatin       | Vesicular                | Granular                            | Clumped and cleared      |

Grade 1=score 6-11, Grade 2=score 12-14, Grade 3=score 15-18. RBC=Red blood cell

**Scarff-Bloom-Richardson (SBR) Grade**

|                      | Grade 1   | Grade 2  | Grade 3   |
|----------------------|---|--|---|
| Tubule Formation     |  |  |  |
| Nuclear Pleomorphism |  |  |  |
| Mitotic Count        |  |  |  |

## ANNEXE 2 :

### *CLASSIFICATION TNM CANCER DU SEIN ET GRADE UICC, 2002, HAS*

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique postchirurgical noté « pTNM ».

## **Tumeur Primaire T**

---

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

---

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
  - Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
  - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
  - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
  - NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- 

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

---

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension
  - T1b : 5 mm < tumeur  $\leq 1$  cm dans sa plus grande dimension
  - T1c : 1 cm < tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension
- 

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq 5$  cm dans sa plus grande dimension

---

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

---

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
  - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
  - T4c : T4a + T4b
  - T4d : cancer inflammatoire
-

## Ganglions lymphatiques régionaux pN

---

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

---

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

---

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

---

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

---

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm
  - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
-

---

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### **Métastases à distance (M)**

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

### **Classification par stade UICC**

|             |  |
|-------------|--|
| <b>0</b>    | Tis N0 M0  |
| <b>I</b>    | T1 N0 M0   |
| <b>IIA</b>  | T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;                     |
| <b>IIB</b>  | T2 N1 M0 ; T3 N0 M0                                  |
| <b>IIIA</b> | T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0 |
| <b>IIIB</b> | T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0                       |
| <b>IIIC</b> | Tous T N3 M0   |
| <b>IV</b>   | Tous T Tous N M1                                     |

---

# UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) 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.

ZEGHARI FAYCAL,  
235, Rue de la convention 75015

Sujet de la thèse : **IMPACT DES CARACTERISTIQUES TUMORALES MAMMAIRES SUR LA RESERVE OVARIENNE ET LA REPONSE À LA STIMULATION OVARIENNE EN PRESERVATION DE FERTILITE.**

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane Année 2008

Numéro d'identification : 2017ANTI0273

**MOTS CLES :** Préservation de la fertilité, cancer du sein, stimulation ovarienne, réserve ovarienne.

**Introduction :** Le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein est en perpétuelle amélioration, avec une diminution de la mortalité. La qualité de vie et les perspectives après rémission sont essentielles et passent par une préservation de fertilité par stimulation ovarienne en première intention.

**Objectif :** Déterminer l'impact des caractéristiques tumorales du cancer du sein sur la fonction ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne dans un contexte de préservation de fertilité.

**Matériels et méthodes :** Cent-cinquante et une patientes présentant un cancer du sein ayant eu recours à une préservation de fertilité par stimulation de l'ovulation et recueil d'ovocytes matures ont été incluses prospectivement dans l'étude. La stimulation a été débutée avec un protocole antagoniste. Les ovocytes ponctionnés et/ou les embryons obtenus ont été vitrifiés. Les facteurs de mauvais pronostic du cancer étudiés étaient : Ki 67 > 20%, tumeur « triple négative », grade SBR III, surexpression de HER2. Des analyses univariées puis multivariées ont été réalisées afin de déterminer leur impact sur la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation par FSH exogène.

**Résultats :** Cent cinquante-quatre cycles de stimulations ovariennes ont été effectués et ont permis l'obtention de  $9.2 \pm 7.4$  ovocytes matures par cycles. Un Ki67>20%, comme le grade SBR III, le statut « triple négatif » et la surexpression HER2 ne semblaient pas avoir d'influence significative sur la réserve ovarienne le nombre d'ovocytes matures recueilli, le taux de maturation ou sur l'index de FORT (*Follicle Output RaTe*).

**Conclusion :** Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence d'impact des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein sur la réserve ovarienne ou sur la réponse à la stimulation. Des études, à plus forte puissance, seront nécessaires afin de confirmer ces résultats.

**JURY :**

- - Président : Pr Michael GRYNBERG
- - Juges : Pr H. FERNANDEZ / Pr D. DE ZIEGLER / Pr P. KADHEL
- - Directeur de Thèse : Dr C. SONIGO