Étude de non-infériorité du protocole " Random Start " en cryoconservation ovocytaire dans le cancer de la femme jeune

Clotilde Lacour

▶ **To cite this version:**

Clotilde Lacour. Étude de non-infériorité du protocole " Random Start " en cryoconservation ovocytaire dans le cancer de la femme jeune. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01975415

HAL Id: dumas-01975415

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01975415

Submitted on 9 Jan 2019

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

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

Université De Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2018 Thèse N°3164

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 25 Octobre 2018 par

Clotilde LACOUR
Née le 12 Septembre 1989 à Singapour

Etude de non-infériorité du protocole « Random Start » en cryoconservation ovocytaire dans le cancer de la femme jeune.

Directeur de thèse

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Madame le Professeur Claudine MATHIEU	Juge
Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI	Juge
Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS	Juge

Rapporteur
Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Claude HOCKE, Président du jury,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef du pôle de Gynécologie, Obstétrique et Reproduction
Chef du service de Gynécologie Médicale, Chirurgicale et Médecine de la Reproduction
Centre Aliénor d'Aquitaine, Pellegrin – CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Votre savoir et votre rigueur m'ont été grandement bénéfiques dans l'apprentissage de ma spécialité. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir accordé votre confiance en me permettant de continuer à travailler dans votre service de médecine de la reproduction.
Recevez aujourd'hui le témoignage de ma profonde admiration.

Madame le Professeur Claudine MATHIEU, juge
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Gynécologie Médicale, Chirurgicale et Médecine de la Reproduction
Coordinatrice du D.E.S. de Gynécologie Médicale
Centre Aliénor d'Aquitaine, Pellegrin – CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour votre enseignement ainsi que votre disponibilité tout au long de mon cursus. Votre implication en tant que coordinatrice de DES et votre soutien ont été d'une grande aide et m'ont notamment permis d'effectuer un semestre à l'île de La Réunion.
Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI, juge
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Professeur d'oncologie à l'Université de Bordeaux
Praticien hospitalier à l'Institut Bergonié

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et je vous en remercie. Vos qualités pédagogiques, votre rigueur et votre expertise en oncologie sont exemplaires et viendront enrichir ce travail.
Veuillez recevoir le témoignage de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS, juge
Praticien Hospitalier
Chef du service de Biologie de la Reproduction et du CECOS,
Centre Aliénor d'Aquitaine, Pellegrin – CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie. Votre implication dans cette étude ainsi que vos précieux conseils m'ont permis d'approfondir mon travail.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma profonde considération.

Madame le Docteur Sandrine Frantz, Directrice de thèse
Praticien Hospitalier
Service de Gynécologie Médicale et de Médecine de la Reproduction
Centre Aliénor d'Aquitaine, Pellegrin – CHU de Bordeaux

Je tiens à vous remercier de m'avoir accordé votre confiance tout au long de la réalisation de ce travail qui me tenait à coeur. Je vous remercie infiniment pour l'aide bienveillante que vous m'avez apportée, qui m'a permis d'avancer sereinement dans ce projet. Merci également pour toutes les connaissances que vous avez eu la patience de m'enseigner durant ces semestres passés à vos côtés. C'est avec plaisir que je reviendrai travailler avec vous.

Monsieur le Professeur Paul BARRIERE, Rapporteur de thèse,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef du pôle mère-enfant
Chef du service de Procréation Médicalement Assistée
CHU de Nantes

Vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ce travail et je vous en remercie. Je vous suis très reconnaissante du temps et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Vos commentaires ont été pour moi d'une grande aide, et vos appréciations positives ont une grande importance à mes yeux.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mes parents,
vous avez su m'accompagner, ou devrais-je plutôt dire me supporter, tout au long de ces (siii) longues années d'études médicales. Votre soutien, votre disponibilité, votre écoute témoins de votre amour sont pour moi des valeurs familiales que j'aimerais, un jour, à mon tour, reproduire. Vous êtes un exemple pour moi. Je vous aime.

A Tib et Alissou,
Mes frère et sœur chéris, toujours présents, toujours prêts à me faire rire. J'aime tous ces moments passés avec vous, je me rends compte à quel point j'ai de la chance de vous avoir. Je vous aime fort fort.

A Flo,
Je ne te dis pas merci je sais que tu détestes ça ;)
Ta présence à mes côtés au quotidien depuis un certain temps a su me montré à quel point elle est nécessaire en tout. Et ce n'est pas fini… Love.

A ma Famille,
A mes grands-parents Mimi, Mamy et Papy,
Tantes, oncles, cousines, cousins,
Tellement de chance d'avoir une famille aimante qui prend même le temps de relire ma thèse en plein mois d'août, n'est-ce pas Martine ? ☺ Merci de m'entourer aujourd'hui.

A Bidochette, Choupine, Caro, ma BFF,
La meilleure des amies qu'on pourrait espérer avoir. Je ne sais même pas par où commencer pour te remercier de tout ce que tu m'as apporté depuis le début de notre relation. Ton dynamisme, ton écoute, ta présence, ta façon de pétiller, sont pour moi un soutien des plus important. Tu sais être là pour moi dans les meilleurs moments comme les plus difficiles. Je sais que tu seras toujours là. Love love.

Aux Boulets,
Caro, MC, Popo, Chachatte, Marin, Chouchou, Jo, Téo, Cycy, Olivier, Victor, Manu, Alexis,
La team St Tho' Forever ☺
Amis de toujours et amis pour toujours. Même si la distance me coûte parfois beaucoup et que vous me manquez, tous ces moments patagés avec vous me rappellent à chaque fois à quel point je tiens à vous. Vous êtes au top ne changez rien !

A Ingrid et Jerem,
Ca fait maintenant un moment que vous nous suivez dans tous nos choix :p mais finalement je dois avouer que l'on commence à s'y faire voire même à y prendre goût. Ingrid tu as été durant toutes ces années un binome hors pair, autant sur le plan médical qu'au quotidien et même jusqu'à être mon binome de Thèse !
Je suis admirative de ta motivation, de ton optimisme, même dans les moments difficiles. C'est surement ton côté tête brûlée #BoraBora.
Je ne sais d'ailleurs pas comment on va faire quand vous serez si loin de nous dans votre pays basque chéri. Hâte de partager de nouvelles épopées Tahitiennes dans quelques mois. Trop de love.

A la Col(l)oc,
Ingrid, Lolo, Camillou, Roro, Jerem, Gregounet, Flo,
A ces 3 années d'externat rêvées dans la coloc de l'Amour. Vivre ces moments compliqués à vos côtés a été un plaisir ☺
On remet ça quand vous voulez !

Au Poulailler,
Orianne, Marion, Marie, Sixtine, Clot, Youyou, Lolo, Camillou, Ingrid,
Des amitiés qui durent depuis les bancs de la fac, la Médecine a du bon. Au plaisir de jaccasser avec vous lors d'un prochain week-end de zouzettes.

Aux Affreux,
Les Starck, Cintrat et Justine, Ruben et Elise, Gersan et Thibault, Riccardo et Popo, Bambi, Valoche, Lolo, Henry, Fab,
La distance ne simplifie pas les week-end, mais tous ces moments partagés sont à chaque fois un plaisir ☺ A maintenir minimum une fois par semestre, n'est-ce pas Ruben ?! Au prochain welsh sur Lille !

Aux belles rencontres et amitiés de Bordeaux,

A Lolo,
Ma plus belle rencontre en ce nouveau territoire. Malgrè la distance tu sais rester présente. On rattrapera toutes nos soirées/footing/debriefs en retard à ton retour du bout du Monde. Tu Shine de trop ma Lolo.

A la team Cueva avec Marie-Jo, Poppy, Alex…

A la Team Dax, comme quoi le premier semestre ça marque !
Marion, Marie, Charlotte, Caro, Elo, Mathilde, Margaux et Kévin, Toto, Marc, et tous les autres…

A mes bests co-internes de Gygy : Marie, Manue, Manon, Sophie.

A mes bests co-internes d'obstétrique : Manon, Sophie et Lizbeth.

Aux différentes équipes dans lesquelles je suis passée et qui ont participé à ma formation tout au long de ces 4 années d'internat :

Dax, Endoc', Bayonne, Libourne, Bordeaux.

Merci aux gynécologues Anouch, Andrée, Sandrine et Pascale qui m'ont accueilli pendant ces 6 derniers mois et qui m'ont donné le goût de mon futur métier.

Merci au service de Langon de m'accueillir pendant ces deux prochaines années de formation complémentaire en tant qu'assistante spécialiste.

Merci aux sages-femmes d'AMP.

Merci à Marie Lambert, une CCA hors pair, merci pour l'enthousiasme avec lequel tu prends le temps de nous transmettre tes connaissances. Je suis contente de revenir travailler dans le service d'AMP avec toi.

Un merci tout particulier pour l'accueil chaleureux de l'équipe d'AMP de La Réunion et plus particulièrement à Hélène, Coraline, Jojo, Nath, Hélène L'heureuse, Marc et les Sages-femmes avec qui j'ai passé un de mes meilleur semestre. Hélène, tes qualités humaines ont été pour moi un modèle, j'ai adoré travailler à tes côtés.

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
AMH : Hormone Antimüllérienne
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ARSM : American Society for Reproductive Medicine
CD20 : Cluster de Différenciation 20
CECOS : Centre d'Etude et de Congélation des Œufs et du Sperme
CFA : Compte des Follicules Antraux
CHR : Centre Hospitalo-Régional
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CPFA : Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine
CTO : Cryoconservation de tissu ovarien
FCS : Fausse Couche Spontanée
FIV : Fécondation *In Vitro*
FSH : Hormone folliculo-stimulante
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
GnRH-Ag : Agonistes de la GnRH
GnRH-Antag : Antagonistes de la GnRH
Gy : Gray
HAS : Haute Autorité de Santé
HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2
HSO : Hyperstimulation ovarienne
ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde
IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m²
INCa : Institut National du Cancer
IOP : Insuffisance Ovarienne Prématurée
ISFP : International Society for Fertility Preservation
Jrs : Jours
LH : Hormone Lutéinisante
MIV : Maturation *In Vitro*
MII : Métaphase II
Nb : Nombre
OATS : Oligo-Asthéno-TératoSpermie
PF : Préservation de la Fertilité
RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulator

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **2**

ABREVIATIONS **6**

TABLE DES MATIERES **7**

INTRODUCTION **11**

REVUE DE LA LITTERATURE **13**

I- Epidémiologie des cancers de la femme jeune **13**

I-1 Dans le Monde *13*

I-2 En France *14*

II- Toxicité ovarienne des thérapeutiques anti-cancéreuses **15**

II-1 La Chimiothérapie *15*

II-2 La Radiothérapie *18*

II-3 L'hormonothérapie *19*

II-4 Les thérapies ciblées et immunothérapies *20*

III- Insuffisance ovarienne prématurée post-thérapeutique **21**

IV- Techniques de préservation de fertilité **24**

IV-1 Suppression ovarienne par agonistes de la GnRH *25*

IV-2 Transposition ovarienne *26*

IV-3 Cryopréservation de tissu ovarien (CTO) *27*

IV-4 Maturation In Vitro *29*

IV-5 Cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne. *32*

V- Toxicité ovarienne de l'état de cancer et cas particuliers 35

V-1 Toxicité ovarienne de la pathologie cancéreuse 35

V-2 Cas particulier du cancer de l'enfant et de l'adolescente 36

V-3 Cancer du sein : 37

V-4 Les hémopathies malignes 40

VI- Les stratégies de prise en charge en oncofertilité 41

VI-1 Age : patientes pré-pubères et pubères 42

VI-2 Réserve ovarienne 43

VI-3 Pronostic de la Maladie 45

VI-4 Antécédents de prise en charge oncologique 46

VI-5 Délai de prise en charge en oncofertilité 46

VI-6 Couple stable ou célibataire 47

VI-7 Etat psychologique de la patiente 48

VI-8 Accord de l'oncologue 48

VII- Protocoles de stimulation de l'ovulation 49

VII-1 Prise en charge classique de stimulation de l'ovulation 49

VII-2 Les protocoles Random start 51

VII-2.1 Différentes vagues de maturation folliculaires 51

VII-2.2 Différents protocoles décrits dans la littérature 53

VII-2.3 Double stimulation ovarienne dans un seul cycle 57

VII-2.4 Avantages et inconvénients du protocole Random Start 58

ETUDE 60

I- Materiels et methodes 60

I-2 Objectifs de l'étude 60

I-2.1 Objectif principal 60

I-2.2 Objectifs secondaires 60

I-3 Protocole de l'étude 61

I-3.1 Caractéristiques de l'étude 61

I-3.2 Population étudiée 61

I-3.2.1 Critères d'inclusion 61

I-3.2.2 Critères d'exclusion 62

I-3.3 Diagramme de flux 63

I-3.4 Le déroulement de l'étude 64

I-3.4.1 Le protocole conventionnel 65

I-3.4.2 Le protocole Random Start 66

I-3.4.3 Le protocole spécifique au cancer du sein 67

I-3.4.4 Le protocole de double stimulation ovarienne 68

II- Analyse statistique 69

III- Resultats 70

II-1 Etude comparative du protocole de stimulation ovarienne Random Start par rapport au protocole standard 70

III-1.1 Caractéristiques de la population de l'étude 70

III.1.2 Analyse comparative du protocole Random Start par rapport au protocole standard 72

III.2 Etude comparative du protocole de stimulation ovarienne Random Start en phase folliculaire tardive comparé à la phase lutéale 74

III.2.1 Caractéristiques de cette population de l'étude 74

III.1.2 Analyse comparative des patientes du groupe Random Start en fonction de la phase du cycle 75

III.3 Etude comparative du nombre d'embryons obtenus, ainsi que du taux de fécondation en fonction du protocole utilisé *76*

III.4 Influence de l'adjonction de Létrozole pendant la stimulation ovarienne chez les patientes ayant un cancer du sein *77*

III.5 Analyse multivariée en ajustant sur les variables de confusion *78*

III.5.1 Ajustement sur l'âge 78

III.5.2 Ajustement sur l'AMH 79

III.6 Analyse permettant d'établir une limite d'éligibilité des patientes en cryopréservation ovocytaire sur l'âge et l'AMH *80*

III.6.1 Eligibilité des patientes en fonction de l'âge 80

III.6.2 Eligibilité des patientes en fonction de l'AMH 80

IV- Discussion 81

IV.1 Les principaux résultats de notre étude *81*

IV.1.1 L'analyse univariée : 82

IV.1.2 L'analyse multivariée 83

IV.2 Les forces et les faiblesses de notre étude *84*

IV.2.1 Les forces 84

IV.2.2 Les faiblesses 85

IV.3 Comparaison des résultats à la littérature *88*

IV.4 Les perspectives *90*

CONCLUSION 92

ANNEXES 93

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 93

INTRODUCTION

Au cours des dernières années les avancées en ce qui concerne la prise en charge des pathologies cancéreuses, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, ont abouti à une amélioration significative des taux de survie [1]. Les taux de survie, en constante augmentation, rendent compte de l'intérêt croissant suscité par la qualité de vie des patients guéris. En particulier chez les sujets jeunes qui, pour une grande majorité, auront la capacité de pouvoir accéder à la parentalité avec leurs propres gamètes.

La question de la fertilité ultérieure des femmes en âge de procréer est donc devenue fondamentale. En effet, les traitements oncologiques proposés sont susceptibles de compromettre le potentiel de fertilité de ces jeunes femmes [2].

Les améliorations récentes des techniques de cryopréservation ont permis un développement de la préservation de la fertilité féminine. Malheureusement, si l'autoconservation de spermatozoïdes est maîtrisée depuis plus de 20 ans, la préservation de fertilité (PF) chez la femme a, durant des années, représenté un challenge [3].

En France, la préservation de fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthiques depuis 2004. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une aide médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité »[4] .

Réduire les effets secondaires des traitements constitue un enjeu majeur des deux derniers plans cancer, pour une meilleure qualité de vie des survivants. Un de leurs objectifs mis en exergue est « d'assurer un accès égal des patientes sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité » [5]

Concernant la scène internationale, les recommandations actuelles des sociétés savantes comme l'ASCO ou l'ARSM ainsi que l'ISFP concluent que tout patient à risque d'infertilité induite par les traitements doit être informé et adressé le plus tôt possible à un médecin de la reproduction pour que toutes les options possibles de préservation de la fertilité puissent être discutées [1], [6].

Cette notion de temps est primordiale en oncofertilité, et plus précisément en cryoconservation ovocytaire, qui est, à ce jour, la technique la plus efficace en préservation de la fertilité [7]. En effet, ces patientes nécessitent une prise en charge rapide voire urgente de leur pathologie oncologique, et certaines n'ont malheureusement pas de délai de prise en charge suffisant pour pouvoir avoir accès à une cryoconservation ovocytaire.

Conventionnellement, une stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire consiste en l'utilisation du protocole antagoniste pour une stimulation ovarienne débutée dès le deuxième jour du cycle et pouvant nécessiter 2 à 6 semaines de prise en charge selon la phase du cycle menstruel à laquelle la patiente se présente en consultation. Or, dans ce contexte d'urgence à débuter un traitement anti-cancéreux, il n'est souvent pas envisageable de différer la prise en charge oncologique, la patiente ne pourrait donc pas avoir la possibilité de préserver sa fertilité.

Il en résulte la mise en place d'un nouveau protocole de stimulation de l'ovulation : le protocole *Random Start*. En effet, depuis la première publication en 2009 par l'équipe de Von Wolff et al., la littérature médicale a montré à de nombreuses reprises l'intérêt de ce protocole en préservation de la fertilité en urgence en réduisant les délais de prise en charge sans répercussion néfaste sur le rendement de la stimulation ovarienne.

Après avoir étudié la littérature médicale concernant la préservation de la fertilité dans son ensemble et plus particulièrement le protocole de stimulation ovarienne *Random Start*, nous vous présenterons dans un deuxième temps, notre étude qui a pour objectif l'analyse de non-infériorité du protocole *Random Start* par rapport au *gold standard*, étude que nous comparerons aux publications récentes sur le sujet.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I- Epidémiologie des cancers de la femme jeune

I-1 Dans le Monde

L'incidence des cancers dans le Monde entre 1980 et 2005 est marquée par une nette augmentation, en passant de 176.6 à 254.1 cas pour 100000 femmes. La principale contribution à cette augmentation est le cancer du sein qui passe de 56.8 à 99.7 cas pour 10000 femmes.

Selon *GLOBOCAN 2012*, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions, respectivement, en 2008.

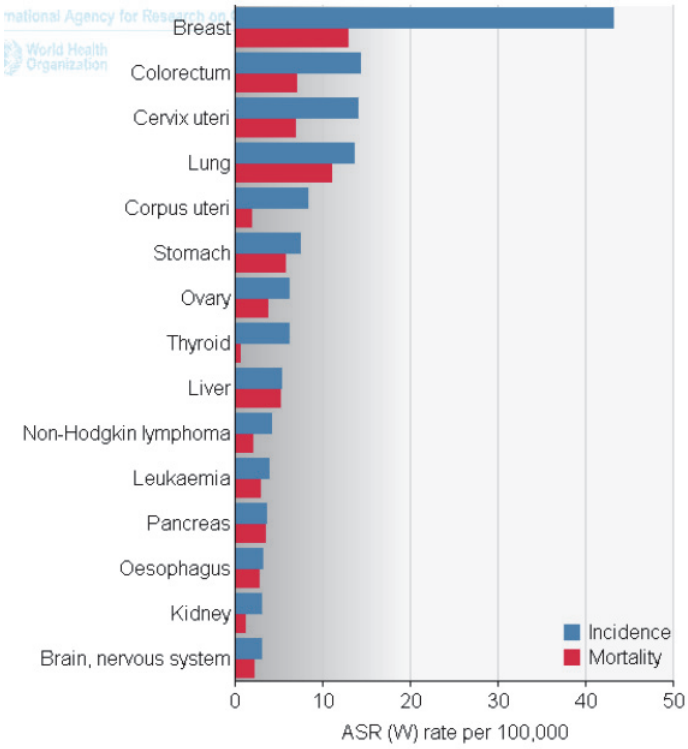


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge chez les femmes dans le Monde. GLOBOCAN 2012.

Le cancer du sein fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le Monde, soit 1.7 million de cas ou 11.9% du total avec une incidence en constante augmentation. En 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, il représente un cancer sur quatre chez la femme. De plus, il représente la cause la plus fréquente de cancer chez la femme jeune. Ainsi, 15% des patientes diagnostiquées ont moins de 45 ans [8].

I-2 En France

D'après les projections de l'Institut de Veille Sanitaire pour 2017, l'incidence annuelle des cancers chez la femme serait de 185500 dont 58968 cas de cancers du sein, soit 31.8% des cancers.
Ce taux d'incidence tous cancers confondus ne fait qu'augmenter depuis 1980, avec 20% supplémentaires.

Cette augmentation est principalement à mettre au compte du vieillissement de la population, du développement des méthodes de diagnostic et de dépistage ainsi que des modifications de l'environnement et du mode de vie.

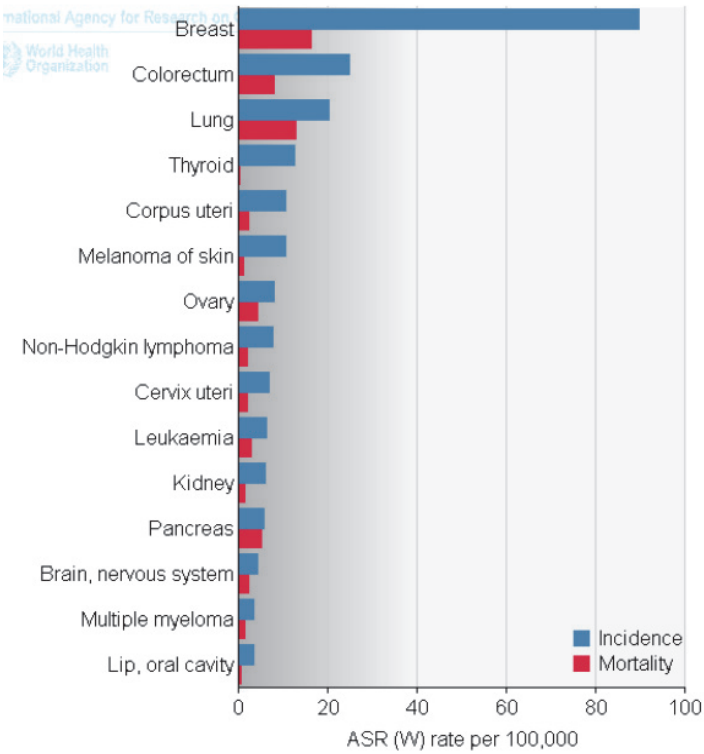


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge chez les femmes en France. GLOBOCAN 2012.

Le taux de mortalité pour tous les cancers confondus a connu une diminution estimée de 14% chez la femme entre les périodes 1983-1987 et 2003-2007 avec un taux de mortalité passant de 92.8 à 79.9 pour cent mille femmes années, et à 71.7 pour 2017. Concernant le cancer du sein le taux de mortalité pour l'année 2017 est de 13.9 pour cent mille femmes années, et concerne donc presque 20% des décès par cancers.

Cette diminution du taux de mortalité traduit une augmentation du taux de survie de ces patientes, notamment, d'après l'INCa, un taux de survie à 5 ans de plus de 80% pour les cancers du sein et les lymphomes Hodgkiniens qui sont les deux principales atteintes dans la population de femme jeunes. Cette survie à 5 ans est une estimation fiable de la probabilité de guérison et traduit donc la nécessité de mettre en place une prise en charge globale tournée vers l'avenir, notamment sur le plan de leur fertilité.

II- Toxicité ovarienne des thérapeutiques anti-cancéreuses

L'allongement de l'espérance de vie met en évidence la morbidité de ces traitements, notamment au niveau de la fertilité puisque la chimiothérapie et la radiothérapie sont gonadotoxiques et induisent une atrésie folliculaire accélérée. Cette atteinte du capital ovarien s'accompagne d'un risque d'Insuffisance Ovarienne Prématurée (IOP). De plus, ces prises en charge oncologiques longues mettent souvent en différé un projet de grossesse pendant 2 à 5 ans, voire plus, selon les pathologies, ce qui impliquera inéluctablement un certain degré de vieillissement ovarien physiologique avec des modifications ovocytaires quantitatives et qualitatives [3].

II-1 La Chimiothérapie

La chimiothérapie, adjuvante ou néo-adjuvante, a permis de diminuer les taux de récidive et d'augmenter la survie de ces patientes. Dans cette population, le jeune âge au diagnostic (≤ 35 ans) étant un facteur pronostic péjoratif, ces patientes sont souvent éligibles à une chimiothérapie.

Les agents de chimiothérapie ont pour action principale d'interrompre les processus vitaux des cellules et d'arrêter la progression normale du cycle cellulaire. Les dommages cytotoxiques occasionnés par la chimiothérapie sont réversibles dans les tissus à cycle rapide, tels que la moelle osseuse ou le tractus gastro-intestinal. A l'inverse, les dégâts causés au niveau ovarien apparaissent progressivement et sont irréversibles puisque le stock de cellules germinales est établi avant la naissance et ne se régénère pas [9]. L'aspect histologique des ovaires après chimiothérapie est identique à celui observé en post-ménopause [10].
La profondeur de la destruction folliculaire et donc le risque d'IOP est fonction de la molécule employée, de sa dose, du protocole de chimiothérapie employé, de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne au moment du traitement et de la sensibilité propre de l'ovaire aux substances reçues [11].

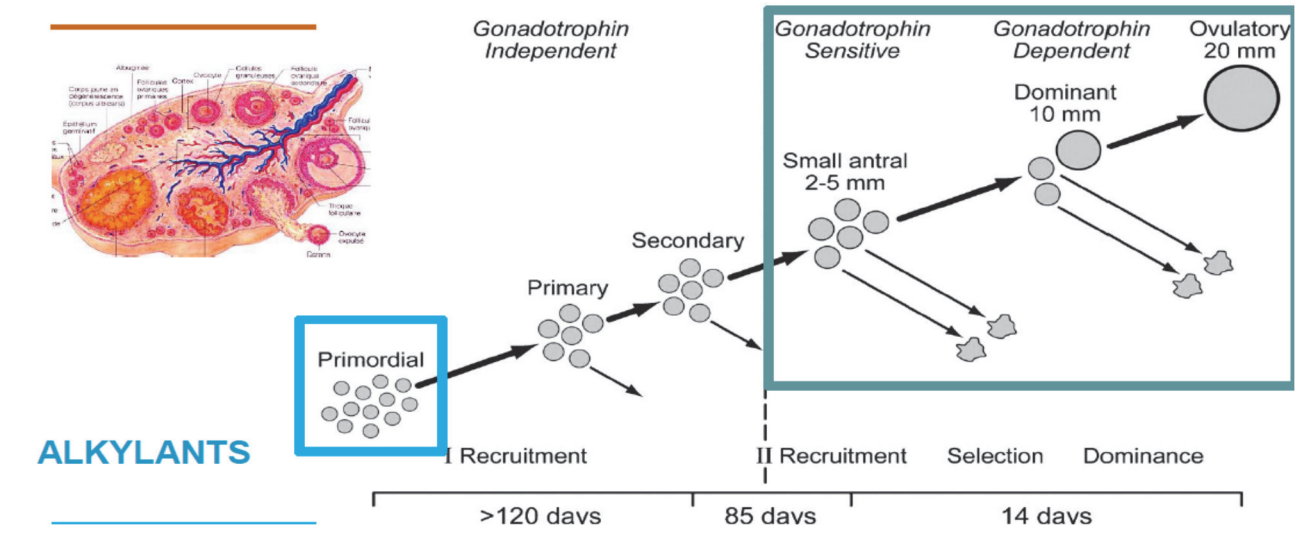
Ces drogues n'ont pas toutes le même potentiel de gonadotoxicité *(Tableau 1)*, certaines auront des répercussions importantes sur la fonction ovarienne comme les alkylants, dont le cyclophosphamide.
Par ailleurs, beaucoup de chimiothérapies sont administrées en association dans le cadre de protocoles, potentialisant leurs effets néfastes sur la fertilité.

Risque élevé	Risque intermédiaire	Risque faible à nul
Cyclophosphamide	*Doxorubicine*	*Méthotrexate*
Busulfan	*Cisplatine*	*Bléomycine*
Melphalan	*Carboplatine*	*5-Fluorouracil*
Chlorambucil		*Actinomycine-D*
Dacarbazine		*Mercaptopurine*
Procarbazine		*Vincristine*
Ifosfamide		*Vinblastine*
Thiotepa		*Fluorouracile*
Nitrogen Mustard		

Tableau 1 -Agents cytotoxiques classés en fonction de leur gonadotoxicité [54]

La toxicité ovarienne de la chimiothérapie est la résultante de 3 principaux mécanismes : une dégradation de la réserve ovarienne par destruction du stock de follicules primordiaux, une fibrose du stroma ovarien et des lésions vasculaires [12].

La destruction des follicules en croissance, les plus sensibles à la chimiothérapie, induit une aménorrhée secondaire immédiate post-chimiothérapie et réduit la production d'AMH dont le rôle est d'inhiber le recrutement folliculaire initial. Ce déficit en AMH est à l'origine d'un mécanisme appelé « follicle burn-out », qui consiste en l'apoptose massive des follicules primordiaux qui vont entamer leur croissance prématurément et qui va aboutir à une IOP [12], [13].



Toxicité à long terme avec destruction des follicules de réserve :

- Destruction complète

→ ***IOP***

- Destruction incomplète

→ ***Reprise des cycles mais IOP secondaire***

Toxicité immédiate :

Destruction des follicules en croissance

→ ***Aménorrhée secondaire post-chimiothérapie ≥ 6 mois***

Figure 3 : Toxicité immédiate et à long terme de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

II-2 La Radiothérapie

La radiothérapie pelvienne ou l'irradiation du corps entier peut également induire une infertilité. Comme pour la chimiothérapie, un des effets gonadotoxiques sera l'IOP plus ou moins importante en fonction de la dose cumulative administrée mais également du fractionnement, du site d'irradiation et de l'âge où elle est instaurée [14].
En effet, la dose totale capable de stériliser presque 100 % des patientes diminue inversement avec l'âge. Ainsi, sur le plan ovarien, la toxicité augmente avec l'âge, il en découle que la dose toxique nécessaire sera plus faible avec l'âge : 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans [15].
L'irradiation corporelle totale est actuellement utilisée en routine dans le cadre de nombreux lymphomes avant allo- ou auto-greffe de moelle osseuse. D'autre part, la radiothérapie pelvienne est elle aussi indiquée dans de nombreux cancers de la femme jeune.
De plus, l'utérus radique est également une conséquence de la radiothérapie et engendrera, ultérieurement, un pronostic obstétrical sombre [16].
L'utérus radique se caractérise par un remodelage majeur du tissu avec, notamment, un myomètre et un endomètre atrophiques associés à des anomalies de la vascularisation et de la contractilité utérine. A l'inverse de l'ovaire, la toxicité utérine diminue avec l'âge : on considère qu'une dose > 25 Gy dans l'enfance et > 45 Gy à l'âge adulte sont à l'origine de séquelles irréversibles sur l'utérus qui rendent impossible la survenue d'une grossesse [17], [18]).

L'irradiation cérébrale entraîne également une infertilité par hypogonadisme hypogonadotrope, qui s'installera progressivement après destruction radique de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.
En revanche, la radiothérapie cérébrale n'est pas une indication de préservation de fertilité car un traitement hormonal substitutif va pouvoir être mis en place et pallier efficacement à ce déficit hormonal, en particulier la pompe à GnRH en cas de désir de grossesse.

Dans le cas d'une atrophie utérine post-radique, une prise en charge médicamenteuse associant un traitement hormonal substitutif, de la *PENTOXIFYLLINE* ainsi que de la vitamine E peut être proposé pour améliorer la fonction utérine post-irradiation et permettre une grossesse, mais le risque de complications obstétricales reste élevé (fausse couche tardive, retard de croissance intra-utérin, prématurité, pré-éclampsie, anomalie de la placentation) ([16], [18], [19]). D'autres moyens de prévention existent dans ce contexte comme la transposition ovarienne qui sera décrite ultérieurement.

II-3 L'hormonothérapie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme, et de la femme jeune. La prise en charge oncologique de ce cancer nécessite fréquemment la mise en place d'une hormonothérapie en fin de prise en charge.

Dans cette indication, la molécule la plus utilisée chez la femme non ménopausée est le *Tamoxifène,* de la famille des SERMs. Il est à la fois agoniste et antagoniste oestrogénique non stéroïdien par son action inhibitrice des oestrogènes sur les récepteurs spécifiques du tissu mammaire. En 1990, il reçoit l'AMM et est indiqué dans les cancers du sein hormono-sensibles, chez les femmes ménopausées et non ménopausées.
Sauf contre-indication, le *Tamoxifène* est actuellement le traitement hormonal de référence pour les femmes jeunes présentant une tumeur à récepteurs hormonaux positifs, même quand celle-ci présente une surexpression de HER2.

La prise de *Tamoxifène* pendant 5 ans permet une diminution du risque relatif de récidive de 41% et une diminution du risque relatif de décès de 34%. Le bénéfice apporté par ce traitement est indéniable et donc ces 5 années de traitement adjuvant par hormonothérapie sont systématiques [21]. Certains porteraient même cette durée de traitement à 10 ans : ils retrouvent en effet une réduction de mortalité de 30% en cas d'hormonothérapie par *Tamoxifène* prolongée pendant 10 ans versus 5 ans [22].
L'administration prolongée de *Tamoxifène* provoque une aménorrhée secondaire dans 25 à 30% des cas en raison d'un effet anti-oestrogénique central. Celle-ci est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement [23].
Dans leur étude, Abusief et al. évaluent la possibilité de reprise des cycles après chimiothérapie et hormonothérapie par *Tamoxifène.* Ils concluent que la persistance d'une IOP est associée de façon significative chez les patientes de plus de 40 ans au moment du diagnostic mais les résultats ne sont pas significatifs chez les patientes de moins de 40 ans [24].
Si le traitement en lui-même ne semble pas impacter directement sur la réserve ovarienne, c'est surtout la durée de l'hormonothérapie, variant de 5 à 10 ans, qui expose la femme au vieillissement ovarien physiologique, en différant d'autant un projet de grossesse. En effet, la grossesse est strictement contre-indiquée en cours de traitement par *Tamoxifène* compte tenu des données animales qui suggèrent un pouvoir tératogène de cette molécule (anomalies du tractus génital et augmentation du risque de tumeur mammaire) et de potentielles anomalies cranio-faciales chez le fœtus [25].
La moyenne d'âge lors du diagnostic étant de 32.9 ans chez les femmes de < 40 ans atteintes du cancer du sein, ces dernières ne pourront alors souvent entreprendre une grossesse que vers 38 ans [3].

II-4 Les thérapies ciblées et immunothérapies

La littérature médicale est pauvre en ce qui concerne l'impact des thérapies ciblées sur la fonction ovarienne.

Concernant l'utilisation de *Herceptine*® (*Trastuzumab*), il semblerait que l'effet soit moindre voire inexistant : l'étude d'Abusief et al. ne retrouvait pas d'effet délétère du *Trastuzumab* sur la fonction ovarienne en terme d'IOP [24]. Rudy et al., ont récemment montré dans une analyse rétrospective menée chez 64 patientes non ménopausées, atteintes d'un cancer du sein et traitées par *Paclitaxel* et *Trastuzumab* , un taux d'IOP de 28%, avec un suivi médian de 4 ans. Le principal facteur de risque d'IOP était l'âge de la patiente : en effet, parmi les patientes en IOP, ils ne retrouvaient qu'une seule patiente âgée de moins de 40 ans, les autres avaient toutes plus de 45 ans [26].

Le *Rituximab* est une thérapie ciblée qui a l'AMM dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens. Cette molécule est un anticorps monoclonal qui permet de diminuer le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules en se liant à l'antigène transmembranaire CD20. D'après la HAS, le *Rituximab* n'aurait pas d'impact sur la fertilité des patientes en âge de procréer. En effet, aucune étude menée chez l'animal n'a mis en évidence des effets délétères provoqués par son emploi sur les organes de reproduction.

En revanche, le *Dabrafénib*, une thérapie ciblée inhibitrice des protéines kinases RAF, utilisée principalement dans le mélanome, a montré des effets délétères sur les organes reproducteurs masculins et féminins chez l'animal, et pourrait donc, tout autant, avoir des effets indésirables chez l'Homme.

Concernant ces thérapies ciblées, comme les anticorps monoclonaux ou les immunothérapies, aucun effet chez l'Homme n'a encore été rapporté. Cependant, en l'absence de données suffisantes, certaines équipes préconisent la mise en place de stratégie de PF au nom du principe de précaution [3].

III- Insuffisance ovarienne prématurée post-thérapeutique

La destruction folliculaire en rapport avec la chimiothérapie ou la radiothérapie fréquemment requises dans le traitement des pathologies malignes s'accompagne d'un risque d'IOP. Par ailleurs, la mise en différé d'un projet de grossesse pendant 2 à 5 ans selon les pathologies, impliquera, un certain degré de vieillissement ovarien physiologique avec des modifications ovocytaires quantitatives et qualitatives. L'IOP post-thérapeutique est responsable d'une réduction de la qualité de vie de ces patientes [27].

La définition de l'IOP hors contexte d'oncofertilité est : patiente présentant une aménorrhée secondaire de plus de 4 mois survenue avant l'âge de 40 ans, associée à un taux élevé de gonadotrophines se traduisant par un taux de FSH > 40 UI/L sur au moins deux prélèvements distincts faits à quatre semaines d'intervalle. Cette définition n'est pas applicable à une aménorrhée post-thérapeutique qui peut être temporaire et n'est donc pas forcément synonyme d'IOP. En revanche, des cycles menstruels réguliers ne sont pas forcément synonymes de fertilité.

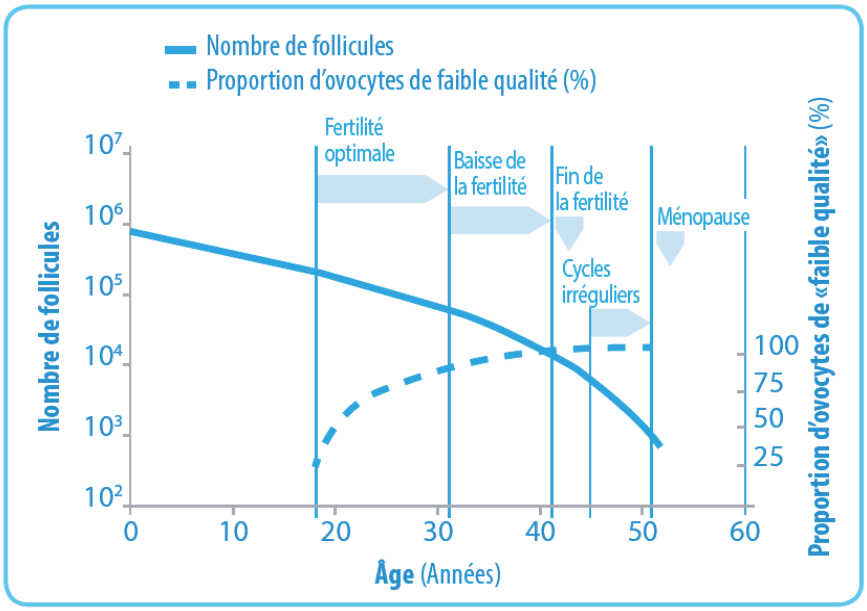


Figure 4 : Evolution du nombre de follicules primordiaux et de la qualité chromosomique des ovocytes en fonction de l'âge. Adapté de Broekmans et al. [28].

L’aménorrhée chimio-induite a historiquement été utilisée comme le principal marqueur de réduction de la fonction ovarienne. Cependant, de nombreux travaux ont montré une réduction significative de la réserve ovarienne après chimiothérapie, y compris après la récupération de cycles menstruels réguliers [29]. De plus, les follicules imprégnés par la chimiothérapie, ont une qualité ovocytaire le plus souvent altérée [20]. Le retour d’une activité menstruelle n’empêche pas nécessairement la survenue d’une IOP chez certaines patientes.

Ainsi, des études plus récentes se sont focalisées sur l’utilisation des marqueurs du statut folliculaire ovarien pour tenter de prédire la fertilité post traitement des femmes atteintes de cancers. En particulier la mesure du compte des follicules antraux (CFA) et le dosage sérique de l’AMH ont fait l’objet d’une attention particulière [30]. Il a ainsi été démontré une baisse extrêmement importante de ces 2 paramètres au décours de la chimiothérapie [31], [32].

En revanche, il est important de souligner que ni l’AMH, ni le CFA n’ont à ce jour été en mesure de prédire les taux de grossesses. En effet, si ces marqueurs sont étroitement corrélés à la réponse à la stimulation ovarienne chez des patientes devant recevoir une administration de gonadotrophines exogènes [30], ils ne sont pas prédictifs des taux de grossesse. En effet, des naissances ont été rapportées chez des patientes avec des valeurs d’AMH indétectables [33].

Le type de pathologie tumorale avec les éventuels traitements prévus (le type, la dose et l’association de chimiothérapies ainsi qu’une éventuelle radiothérapie) permet d’avoir une idée sur la toxicité gonadique et le risque d’IOP post traitement *(Tableau 2).*

En fonction du stock de follicules primordiaux de départ et de l’importance de la gonadotoxicité des traitements, la patiente pourra donc présenter une IOP pouvant conduire, selon son importance, à une infertilité voire une stérilité [34], [35].

Niveau de risque d'IOP	Type de traitement anticancéreux chez la femme
Risque élevé (>80%)	- HSC transplantation avec cyclophosphamide/TBI ou cyclophosphamide/busulfan - Rayonnement de faisceau externe sur un champ qui comprend les ovaires - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez la femme ⩾ 40 ans
Risque intermédiaire (40-60%)	- BEACOPP - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez la femme entre 30 et 39 ans - AC x 4 cycles chez la femme ⩾ 40 ans - AC ou EC x 4 (Taxanes)
Risque faible (< 20%)	- ABVD chez les femmes ⩾ 32 ans - CHOP x 4-6 cycles - CVP - AML thérapie (antracycline/cytarabine) - ALL thérapie (multi agents) - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes ⩽ 30 ans - AC x 4 cycles chez les femmes ⩽ 40 ans
Risque très faible	- ABVD chez les femmes < 32 ans - Methotrexate - Fluorouracil - Vincristine - Tamoxifen
Risque inconnu	- Anticorps monoclonaux (Trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) - Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)

Tableau 2 - Risque d'aménorrhée chimio-induite à long terme, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie [87]

HSC : hematopoietic stem cell, TBI : total body irradiation, CMF : cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, CEF :cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, CAF : cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, TAC : docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide, BEACOPP : doxorubicin, belomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine, BCNU : carmustine, CCNU : lomustine, AC : doxorubicin, cyclophosphamide, EC : epirubicin, cyclophosphamide, ABVD : doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine, CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone, AML : acute myeloid leukemia, ALL : acute lymphocitic leukemia

IV- Techniques de préservation de fertilité

De nombreuses techniques de préservation de fertilité sont actuellement utilisées dans les différents centres. En revanche, les seules techniques établies de préservation de fertilité féminine sont actuellement la congélation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne [34]. Ainsi, la cryopréservation de tissu ovarien, la congélation d'ovocytes ou d'embryons après maturation in vitro (MIV), la suppression ovarienne par agonistes de la GnRH (GnRHa) ou l'ovariopexie, restent à ce jour considérées comme expérimentales, bien que pratiquées en routine par certaines équipes [3].

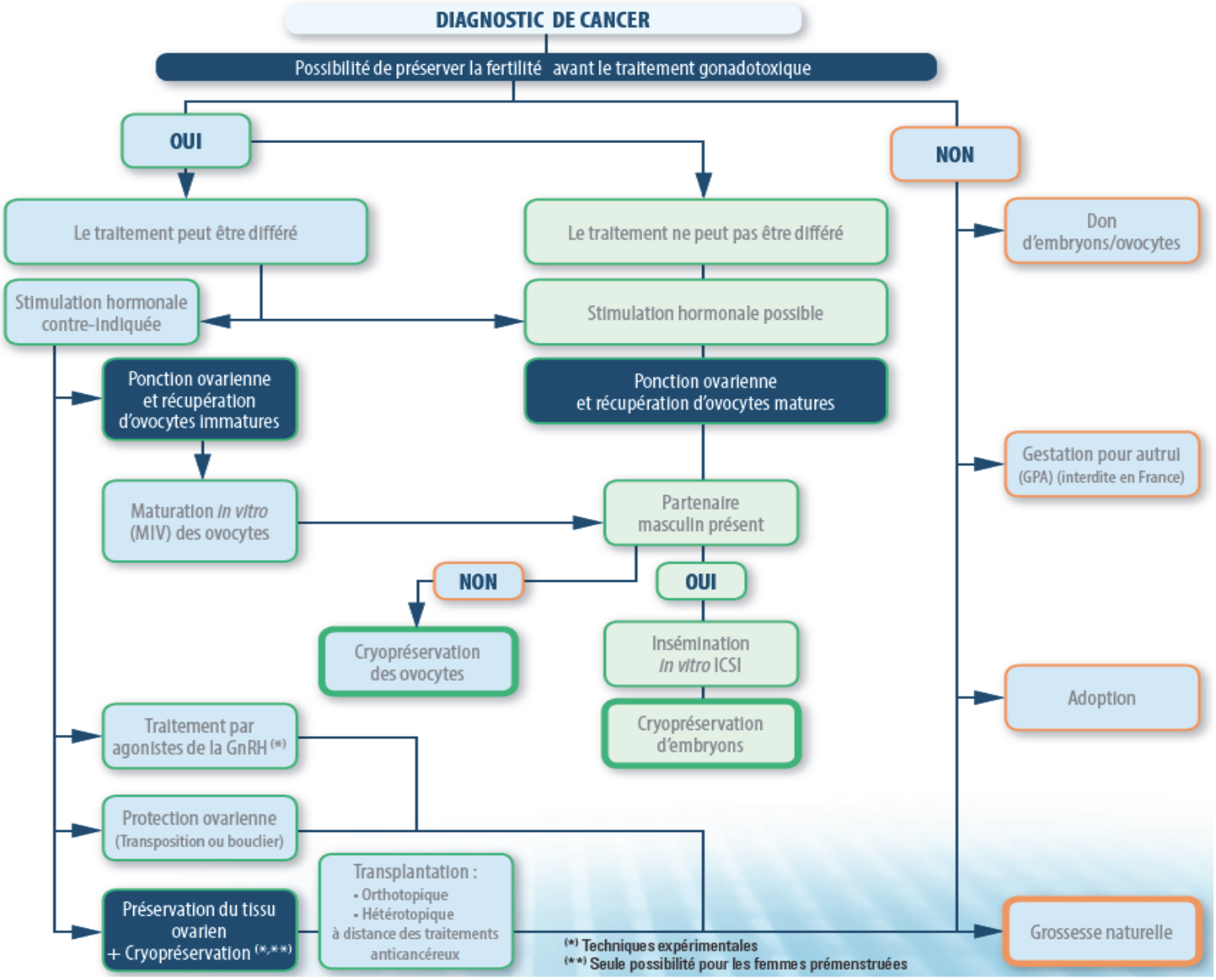


Figure 5 -Algorithme de prise en charge ([63])

IV-1 Suppression ovarienne par agonistes de la GnRH

Plusieurs mécanismes sont discutés quant à l'utilisation des GnRHa, en parallèle de la mise sous chimiothérapie, qui permettrait théoriquement d'épargner la réserve ovarienne.

Le premier mécanisme va consister à mettre au repos l'axe gonadotrope et éviter un phénomène appelé « burn out » qui consiste en l'entrée en maturation massive des follicules primordiaux. En effet, les follicules en croissance vont être détruits par la chimiothérapie, il en découle une augmentation de sécrétion de FSH par absence de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus de l'œstradiol, normalement sécrété par les follicules en croissance. Les GnRH-ag inhiberaient ce pic de FSH et éviteraient donc cette déplétion majeure aboutissant à une altération irréversible de la réserve ovarienne. Or, les follicules primordiaux n'expriment pas de récepteurs à la FSH à leur surface et donc le recrutement initial de ces mêmes follicules se fait indépendamment des gonadotrophines [36].

La deuxième hypothèse serait que cette thérapeutique engendrerait une hypoperfusion ovarienne secondaire à une hypo-oestrogénie et donc limiterait l'exposition aux molécules gonadotoxiques de la chimiothérapie [37].

Enfin, le dernier mécanisme serait « l'up-regulation » par les GnRH-ag de la sphingosine-1-phosphate aux effets anti-apoptotiques, qui seraient impliqués. Cette dernière hypothèse semble la seule valable à l'heure actuelle [38].

Les résultats contradictoires des différentes études ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité de ces traitements.

Dernièrement, la revue de la littérature de Hickman et al., parue fin février 2018, conclue que la littérature médicale irait dans le sens d'un effet protecteur des GnRH-ag en prévention de l'IOP post-chimiothérapie, mais que la durée de ce bénéfice est mal connue et nécessite d'approfondir les recherches [39].

En revanche, les dernières recommandations de l'ASCO en avril 2018, soulignent l'absence de preuves suffisantes de l'efficacité de l'utilisation des GnRH-ag en tant que méthode de PF : ils préconisent de les utiliser dans les cas d'impossibilité à effectuer une PF chez certaines patientes, mais qu'en aucun cas ils ne devraient être utilisés en remplacement d'une réelle prise en charge en PF [40].

IV-2 Transposition ovarienne

Technique chirurgicale proposée dès 1958, ayant pour objectif de placer hors du champ d'irradiation un ou deux ovaires. Elle s'adresse à des femmes pré-ménopausiques, ayant des atteintes pelviennes malignes à des stades précoces, nécessitant un traitement par radiothérapie pelvienne et qui ne recevront pas de chimiothérapie gonadotoxique par la suite. Les principales atteintes concernées sont les cancers du col utérin, dysgerminomes ovariens, cancers du vagin, lymphomes et sarcomes pelviens, et les carcinomes rectaux ([41]–[43]).

Elle consiste en différentes approches chirurgicales : la transposition peut se faire en intra ou rétropéritonéal, latéralement au muscle psoas, au niveau des goutières paracoliques, et enfin par voie percutanée [44], [45].

La revue de la littérature de Gubbala et al., en 2014, a montré l'intérêt de cette méthode quant à la préservation des fonctions endocrines de l'ovaire avec notamment l'absence d'IOP (présence de règles et estradiol > 17 et FSH < 30) chez plus de 90% des patientes [46]. De même, l'équipe de Fernandez-Pineda et al., en 2018, montrait qu'il n'y avait pas d'association significative entre transposition ovarienne et IOP chez des patientes atteintes de lymphomes [47].

Les données concernant les grossesses obtenues naturellement ou par FIV, sans ou avec repositionnement des ovaires, sont de plus en plus nombreuses et rassurantes, la dernière étude en 2018 montrait des taux de grossesses à 68% [47].

Cependant, l'altération de la fonction utérine secondaire à l'irradiation pelvienne est une difficulté surajoutée à l'obtention d'une grossesse.

Enfin, certaines complications ont été rapportées notamment la défixation de l'ovaire, les douleurs pelviennes chroniques, l'infarctus de la trompe laissée en place et les kystes ovariens [48]. En revanche, le risque de métastase sur l'ovaire transposé, est très limité voire nul, d'où l'intérêt d'utiliser cette technique dans le but de limiter la formation de métastase ovarienne par envahissement direct par la tumeur gynécologique initiale [46].

Figure 6 –Transposition ovarienne

IV-3 Cryopréservation de tissu ovarien (CTO)

Technique chirurgicale qui consiste en un prélèvement de tissu ovarien, ou d'un ovaire complet, dans le même temps que la chirurgie carcinologique ou avant la mise en route d'une chimiothérapie néoadjuvante.

L'objectif de cette technique est de pourvoir à l'ovaire laissé en place si celui-ci présente une altération trop importante après la prise en charge oncologique. Bien que considérée comme encore expérimentale, cette technique est en plein essor à travers le Monde [34].

Cette méthode permet une conservation de la corticale sous forme de fragments congelés contenant des follicules primordiaux. C'est la seule possibilité de pouvoir récupérer les fonctions à la fois endocrine, dans plus de 90% des cas, et exocrine de l'ovaire après réimplantation. Cela permettra de limiter le risque d'IOP post thérapeutique, voire même d'instaurer une puberté si elle n'avait pas encore eu lieu avant prise en charge en oncofertilité.

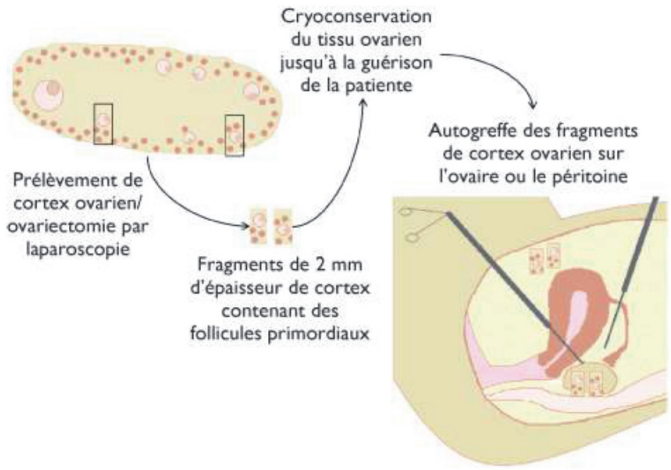


Figure 7 – Schéma représentant la technique de cryopréservation de tissu ovarien

Des grossesses ont été rapportées chez ces patientes : on note en 2017 plus de 150 enfants nés dans le Monde après greffe de tissu ovarien congelé [49], dont le premier enfant a été annoncé en 2004 par l'équipe de Donnez et al., suite à une greffe orthotopique dans un contexte de lymphome Hodgkinien [50].

De plus, un taux de grossesse d'environ 30%/greffe a été rapporté, dont plus de la moitié obtenue sans AMP, avec la possibilité d'obtenir plusieurs grossesses à partir d'un seul greffon [51].

Cette technique est réalisable sans délai, ne nécessite pas de traitements préalables et peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle. Cela ne retarde donc pas la mise en route du traitement du cancer. Elle est la seule méthode disponible pour les patientes n'ayant pas encore débuté leur puberté.

De plus, un des intérêts de cette technique est de pouvoir se combiner à un recueil d'ovocytes immatures en vue d'une MIV [52]. Elle est donc intéressante lorsque la transplantation du cortex cryopréservé ne peut être envisagée comme dans le cas de certaines hémopathies malignes.

En effet, il existe certaines limites à la congélation du tissu ovarien tel que le risque de réintroduire des cellules malignes résiduelles *(Tableau 3)*. Si ce risque est faible pour certains cancers tels que les carcinomes canalaires infiltrants ou les Lymphomes Hodgkiniens, ce risque est particulièrement élevé dans les cas d'hémopathies tel que les leucémies ou les lymphomes non hodgkiniens [53].

	Haut risque	Risque modéré	Risque faible
Type de cancer	- Leucémie - Neuroblastome - Lymphome de Burkit	- Cancer du sein stade IV - Cancers gastro-intestinaux - Adénocarcinome du col utérin - Lymphome non Hodgkinien - Sarcome d'Ewing	- Cancer du sein stade précoce - Carcinome épidermoïde du col utérin - Lymphome Hodgkinien - Carcinome ostéogénique - Rhabdomyosarcome - Néphroblastome

Tableau 3 - Risque de métastase ovarienne selon la pathologie initiale [54].

D'autre part, l'amputation du stock de follicules en rapport avec la cryoconservation de tissu ovarien doit être bénéfique et ne pas nuire aux chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne après chimiothérapie. Ce risque est à mettre en balance avec les chances de grossesses après greffe, encore difficile à définir.

IV-4 Maturation In Vitro

La vitrification ovocytaire ou embryonnaire est maintenant possible à partir d'ovocytes maturés *in vitro*. Cette technique présente les 3 avantages de pouvoir être réalisée sans délai, à n'importe quel moment du cycle et sans exposition hormonale exogène. En effet, Creux et al., ont montré que la MIV pouvait être réalisée en phase folliculaire précoce ou tardive ainsi qu'en phase lutéale, sans différence significative sur le nombre moyen d'ovocytes obtenus ni sur le pourcentage d'ovocytes matures obtenus à 48 heures [55], [56].

La MIV consiste en un recueil transvaginal écho-guidé de complexes cumulo-ovocytaires à partir des petits follicules antraux, préférablement, 36 heures après une injection d'une activité LH. La maturation des ovocytes au laboratoire, grâce à leur mise en culture pendant 24 à 48 h, permet l'obtention d'ovocytes en métaphase II, vitrifiables directement, ou après mise en fécondation par ICSI et obtention d'embryons ***(Figure 8).***

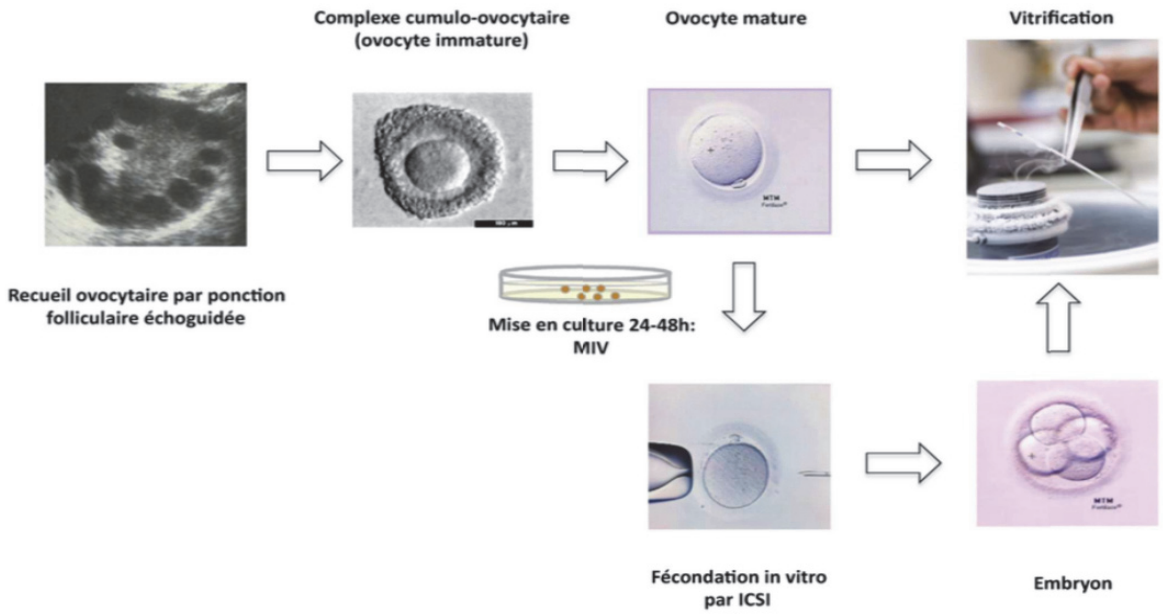


Figure 8 : Procédure de MIV [2].

Même si les résultats de l'utilisation de la MIV dans la population de patientes SOPK sont encourageants, la littérature médicale est pauvre en ce qui concerne les résultats en MIV dans le cadre de l'oncofertilité.

Enfin, la maturation *in vitro* d'ovocytes obtenus sur des fragments d'ovaires prélevés chirurgicalement en vue d'une CTO est une option récente et prometteuse. Le couplage des deux techniques est une option qui permet de potentialiser les chances de grossesses chez les femmes pubères où la greffe de tissu ovarien serait contre-indiquée [57].
La première naissance suite à la maturation *in vitro* d'ovocytes obtenus sur des fragments d'ovaires prélevés chirurgicalement en vue d'une CTO a été rapportée par Prasath et al. en 2014 [58].

Auteur	Année	Nb de patientes	Nb d'ovocytes collectés/patientes (moyenne)	Taux de maturation (%)	Déclenchement par HCG
Creux et al.	2017	164	8.5 (Foll. précoce) 8 (Foll. tardif) 7 (Lutéale)	53.5 (Foll. précoce) 58 (Foll. tardif) 50(Lutéale)	Oui
Yin et al.	2016	36	10.9 (0-43)	29.2	Non
Abir et al.	2016	42	9.4 (0-42)	30.6	Non
Park et al.	2016	6	10.6 (0-19)	67.9	Non
Grynberg et al.	2016	248	3.3 (Foll.) 11.1 (Lutéale)	66.7 (Foll.) 64.5 (Lutéale)	Oui
Sonigo et al.	2016	340	9.5	65	Oui
Segers et al.	2015	34	14.7 (0-58)	36.1	Non
Hourvitz et al.	2015	113	12.3 (0-31)	58.6	Oui
Safian et al.	2015	26	2.3	30.2	Non

Tableau 4 - Résultats de la MIV en PF, adapté de Shirasawa et al. en 2017 [59].

D'après la littérature médicale, le nombre d'ovocytes collectés par patiente varie de 2 à 15, avec un taux de maturation *in vitro* allant de 29.2 à 66.7% en fonction des études. Les écarts types, particulièrement élevés, sont probablement liés à la difficulté potentielle du geste opératoire *(Tableau 4)*.

L'étude de Creux et al. permet de mettre en évidence qu'il n'existe pas de différence significative entre les patientes ponctionnées en cours de phase folliculaire ou lutéale. Ces résultats appuient donc la théorie des multiples vagues de maturation folliculaire, qui est également exploitée lors de l'utilisation du protocole *Random start*.

On peut noter que le Taux de maturation *in vitro* est plus important dans les études qui déclenchaient par HCG 36 heures avant la ponction ovarienne. Dans ces études ce taux varie de 50 à 66.7% ce qui correspond aux taux retrouvés en stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire. En revanche le rendement reste moindre avec, en moyenne, 4 à 5 ovocytes matures ponctionnés par patiente *(Tableau 4)*.

Il convient donc de garder à l'esprit que le potentiel à donner une grossesse, des ovules ou des embryons vitrifiés après MIV reste moindre que celui attendu avec des ovocytes ou embryons issus de protocoles de stimulation ovarienne.

A ce jour, dans le contexte d'oncofertilité, 3 naissances ont été publiées en MIV ex vivo et 1 naissance en MIV in vivo avec cryopréservation embryonnaire. Un recul plus important en dehors du contexte oncologique, permet de référencer plus de 5000 naissances vivantes dans le Monde avec des données rassurantes sur leur santé [60].

Enfin, la MIV est en plein essor notamment en association avec la CTO, elle permet de potentialiser les chances de grossesses chez les femmes pubères où la greffe de tissu ovarien serait contre-indiquée.

IV-5 Cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne

Les vitrifications ovocytaires ou embryonnaires après stimulation ovarienne constituent les techniques de référence en matière de préservation de fertilité [34]. Autorisée en France par la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, la vitrification ovocytaire s'est montrée supérieure à la congélation lente en terme de survie ovocytaire au moment de la décongélation [61].

Elle consiste en une descente très rapide en température avec adjonction de fortes doses d'agents cryoprotecteurs, sans formation de cristaux de glace, contrairement à la congélation lente. Aujourd'hui, la technique de vitrification permet un taux de survie intacte, c'est-à-dire le pourcentage d'ovocytes ou d'embryons ayant résisté totalement, de plus de 80% pour les ovocytes et de plus de 90% pour les embryons à tous les stades de développement [34], [62]. La littérature est rassurante et ne montre aucune différence entre les ovocytes frais et vitrifiés concernant les taux de fécondation, taux de développement embryonnaire et taux de grossesses cliniques [62].

Depuis janvier 2013, la cryopréservation d'ovocytes matures non fécondés par vitrification peut être proposée. L'objectif de cette technique est de stimuler l'ensemble de la cohorte des follicules antraux avec de la FSH exogène, afin d'en amener le plus grand nombre à maturation (stade pré-ovulatoire) *(figure 9).*

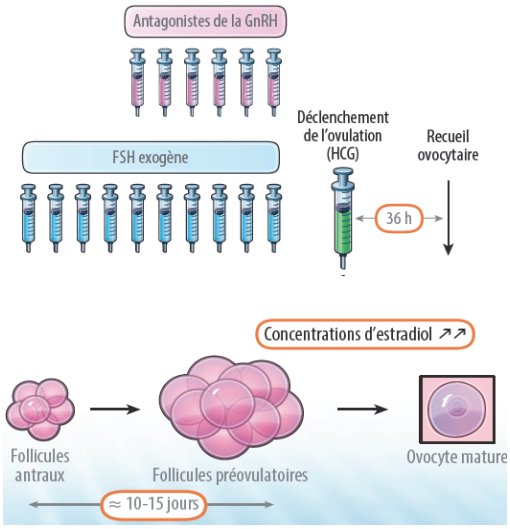


Figure 9 : Maturation folliculaire sous stimulation ovarienne. Adapté de Kort et al. selon Grynberg et al. [35], [63].

Le traitement de stimulation ovarienne dure en moyenne 12-15 jours d'injection de FSH exogène, sous surveillance biologique et échographique de la maturation folliculaire. Les ovocytes seront ensuite prélevés par aspiration lors de la ponction ovarienne transvaginale échoguidée sous anesthésie locale ou générale. Les ovocytes prélevés seront soit cryoconservés par vitrification, soit mis en fécondation avec les spermatozoïdes frais du conjoint, permettant l'obtention d'embryons qui seront alors vitrifiés *(figure 10).*

Les ovocytes vitrifiés seront décongelés, dans un second temps, après la fin des traitements du cancer, pour être fécondés. Les embryons obtenus soit après décongélation directe, soit après décongélation ovocytaire puis mise en fécondation, seront ensuite transférés dans l'utérus de la patiente sous contrôle échographique, et après avoir abouti à un épaississement suffisant de l'endomètre par supplémentation oestrogénique *(figure 10).*

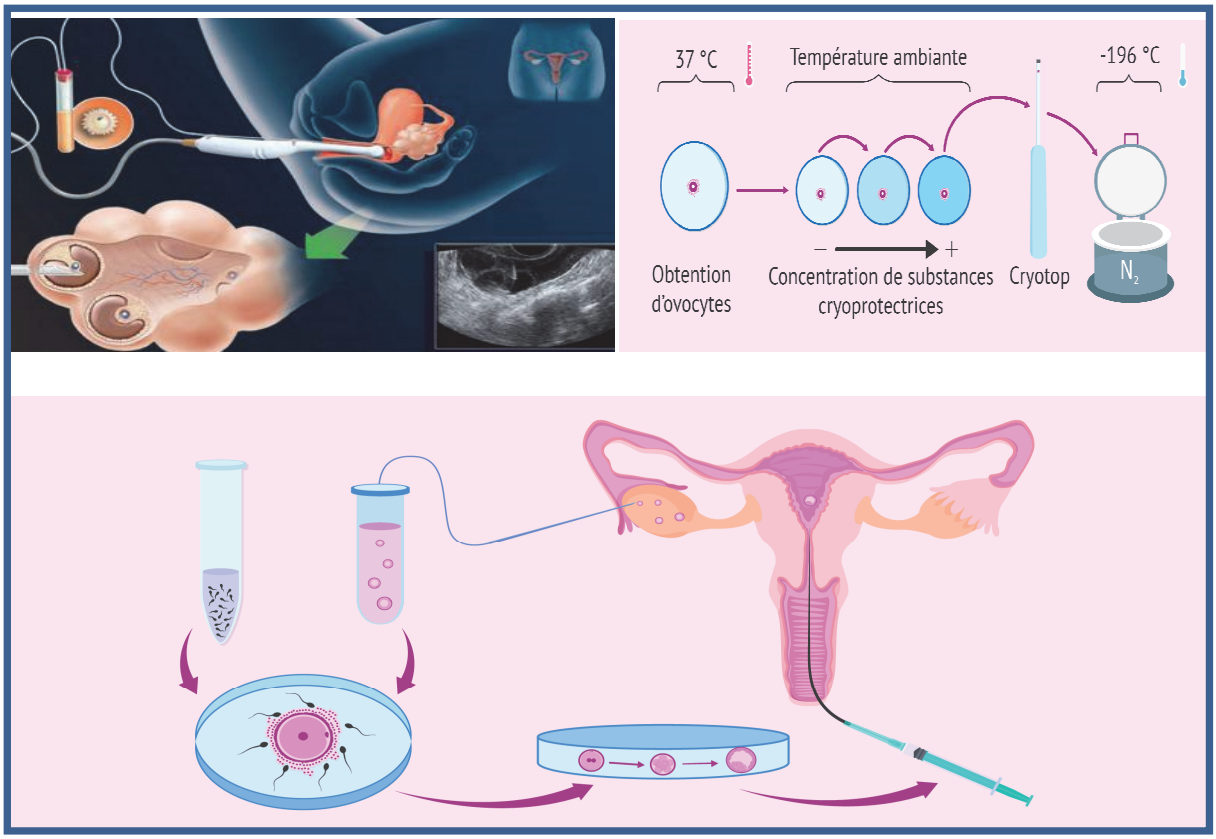


Figure 10 : Différentes étapes d'une cryoconservation ovarienne / embryonnaire : ponction d'ovocytes matures / cryoconservation ovocytaire / fécondation in vitro par ICSI à partir d'ovocytes frais ou vitrifiés / transfert d'embryon frais ou vitrifiés.

En outre, il est impossible pour une patiente donnée, d'établir le nombre d'ovocytes minimum à vitrifier pour garantir une grossesse.

Hors contexte d'infertilité, la littérature montre que la probabilité de naissance vivante est corrélée à l'âge et au nombre d'ovocytes matures recueillis avec une moyenne de 22,53 ovocytes matures pour obtenir une naissance vivante entre 23 et 37 ans [64].

Dans l'étude de Rienzi et al., le taux de naissance vivante est de 46.4% à partir de 8 ovocytes vitrifiés avant 38 ans [65], l'équipe d'Ana Cobo estime que 8 à 10 ovocytes vitrifiés sont suffisants pour assurer un succès raisonnable [66]. Enfin, Doyle et al. ont montré que cryopréserver entre 15 et 20 ovocytes permettrait 70 à 80% de chance d'obtenir une naissance vivante [67].

La cryoconservation embryonnaire est la technique qui offre le plus de chances de grossesse les taux de grossesses par transfert d'embryons congelés sont similaires à ceux obtenus après transfert d'embryons frais, soit entre 25 et 35%.

Toutefois, l'obligation de la patiente à avoir un partenaire stable au moment de la préservation de la fertilité peut être un frein à cette technique, et place la vitrification ovocytaire comme étant la technique de référence en préservation de la fertilité. En effet, il faut souligner que la cryoconservation embryonnaire est en fait une préservation de fertilité du couple, une décongélation embryonnaire ne pourra donc être envisageable qu'avec le conjoint actuel. La cryoconservation ovocytaire permet au contraire de garantir l'autonomie reproductive de la femme, et devrait donc être privilégiée [68].

Enfin, la Santé des enfants issus de cette technique a fait l'objet de plusieurs études dont les résultats sont rassurants, tant en terme d'issues obstétricales que d'incidence des anomalies congénitales [69].

V- Toxicité ovarienne de l'état de cancer et cas particuliers

Bien que l'incidence des cancers chez les femmes jeunes ait augmenté régulièrement de 1 % par an au cours des 15 dernières années, la mortalité dans cette population a été diminuée de 1 à 2 % tous les ans au cours de la même période ([2], [3]). Ainsi, on estime qu'en France 7 000 patientes de moins de 50 ans se voient annuellement diagnostiquer un cancer. Pour la plupart de celles de moins de 40 ans, les traitements nécessaires à leur guérison altèreront le potentiel de fertilité, notamment en raison de leur gonadotoxicité.

V-1 Toxicité ovarienne de la pathologie cancéreuse

Chez les patientes atteintes de cancers, à la fois la pathologie maligne et l'état systémique global de la patiente, auraient un impact sur la réponse à la stimulation ovarienne [70]. En effet, l'hypercatabolisme, la malnutrition, l'inflammation, le stress systémique secondaires à la pathologie cancéreuse affecteraient le système hypothalamo-hypophyso-gonadique et auraient des répercussions sur la réserve ovarienne ainsi que sur la qualité ovocytaire ([71], [72]).

Il en résulterait que la stimulation ovarienne, quel que soit le protocole utilisé, pourrait, dans le cadre de l'oncofertilité, s'associer à une augmentation du risque de mauvaise réponse [73].

Les données de la littérature sur ce sujet sont controversées : certains ne rapportent pas de changement ([70]–[73]), alors que d'autres montrent une moins bonne réponse ovarienne chez les patientes cancéreuses en comparaison a une population de patientes non-cancéreuses du même âge ([74], [75], [76]). Cette mauvaise réponse ne semble pas pouvoir se corriger par l'augmentation des doses de FSH exogène administrées [77].

De plus, une réserve ovarienne altérée avant toute instauration de traitement gonadotoxique chez les patientes présentant un cancer en comparaison avec des patientes saines du même âge (25-40 ans) a été mise en évidence par Rosen et al., en 2011 [78].

V-2 Cas particulier du cancer de l'enfant et de l'adolescente

Chaque année, environ 2550 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez les enfants et adolescents. Chez les filles de moins de 15 ans les principales localisations sont les tumeurs germinales et épithéliales, comme les mélanomes ou les carcinomes thyroïdiens, tandis que chez l'adolescente le lymphome Hodgkinien présente une nette prévalence (22% de tous les cancers) [79]. Ces dernières décennies, leur survie s'est améliorée de manière très significative et dépasse aujourd'hui les 80% tous cancers confondus mais au prix de traitements souvent gonadotoxiques.
Les études ont montré que l'incidence de l'insuffisance ovarienne aiguë chez des patientes ayant survécu à un cancer dans l'enfance variait entre 6,3 et 12 % avec un risque de ménopause précoce avant l'âge de 40 ans [80].

La majorité des données actuellement disponibles sur la fonction ovarienne chez les patientes ayant été traitées pour un cancer dans l'enfance ou à un âge relativement jeune se sont principalement intéressées à la reprise de cycles menstruels. Or, la récupération de cycles menstruels ne garantit aucunement une ovulation optimale ni une qualité ovocytaire permettant l'obtention d'une grossesse. En effet, au moins 40% des plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anti-cancéreux présentent une infertilité, ce taux est de 25% chez les patientes de plus de 30 ans [29].

En revanche Von Wolff et al., en 2018, ont montré que la réponse ovarienne à la stimulation ne serait pas affectée par le type de cancer, la stimulation ovarienne a montré le même rendement en terme de nombre d'ovocytes obtenus quelque soit l'atteinte cancéreuse [81].

V-3 Cancer du sein :

D'après l'Inca, 54062 nouveaux cas en France en 2015 dont environ 4000 cas avant 40 ans et 1800 cas avant 35 ans, soit 40% des cancers de la femme avant 40 ans et 7% de l'ensemble des cancers du sein.

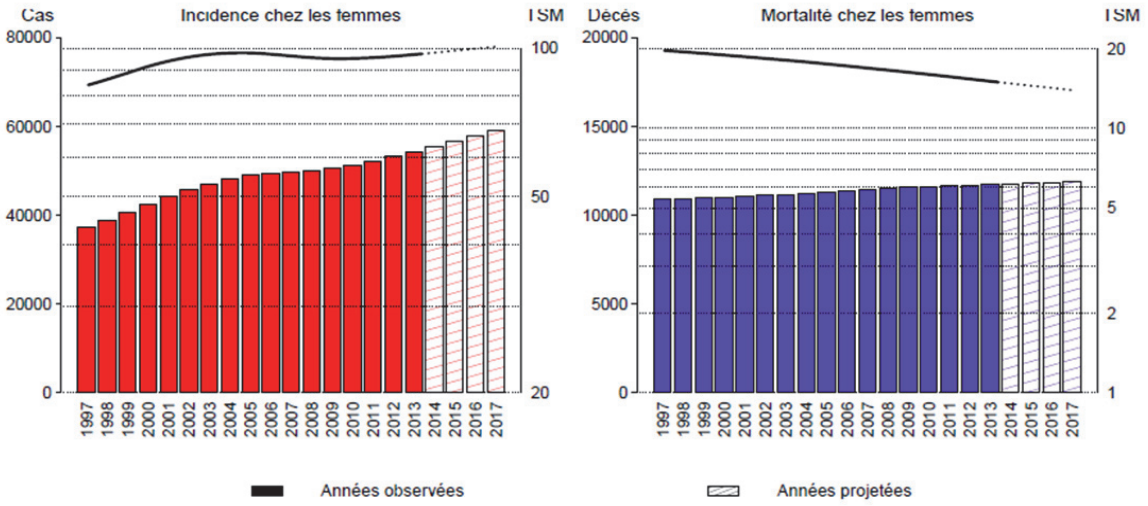


Figure 11 - Cancer du sein : variation de l'incidence et de la mortalité au cours du temps [82].

On sait, de plus, que le vieillissement ovarien physiologique est un facteur inhérent aux femmes pour qui, dans ce contexte, le projet de grossesse va devoir être différé d'au moins 2 à 5 ans selon l'hormonosensibilité de la tumeur [83]. Ce dernier point est loin d'être négligeable quand on sait que la moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est de 32,9 ans [84] et qu'avec le recul de l'âge de la première grossesse, nombreuses sont les femmes qui n'auront alors pas encore accompli ou totalement réalisé leur projet de grossesse [85].

La place du prélèvement de tissu ovarien dans le cancer du sein fait l'objet de controverses. En effet, la toxicité des protocoles de chimiothérapie employés dans le cancer du sein est mal connue. Il faut cependant prendre en considération le fait que le protocole FEC (6 cycles) induit une aménorrhée chez moins de 20 % des femmes de moins de 30 ans [86].

Or, le prélèvement de tissu ovarien représente un risque non négligeable d'amputation de la réserve ovarienne, pouvant nuire aux chances de récupération de la fonction ovarienne et d'une fertilité naturelle chez ces patientes.

Si une chirurgie première est envisagée, un délai suffisant entre la chirurgie et la chimiothérapie permet la réalisation d'une stimulation ovarienne. En effet une fois la tumeur retirée, les oncologues donnent souvent leur accord pour réaliser une stimulation ovarienne.

Il faut également prendre en compte que les patientes mutées BRCA chez lesquelles la PF constitue un enjeu majeur, représenteraient environ 10 % de l'ensemble des jeunes femmes atteintes de cancer du sein. Il a été montré dans cette population une réserve ovarienne plus faible et donc moins d'ovocytes cryoconservés par rapport aux patientes non mutées ainsi qu'un âge de survenue de la ménopause plus précoce. La mutation BRCA 1 engendrerait une altération plus importante de la réserve ovarienne que la patiente BRCA 2 [87]. L'indication d'une PF hors contexte oncologique chez ces patientes doit être discutée.

Enfin, le cancer du sein étant hormono-dépendant, il en résulte que les patientes ont une contre-indication théorique à l'administration de gonadotrophines exogènes du fait de l'hormono-dépendance de leur pathologie. D'autres options sont de ce fait venues s'intégrer dans la stratégie de préservation de la fertilité de ces patientes pour leur permettre l'accès à la stimulation ovarienne, telles que l'adjonction de *Létrozole*, un inhibiteur de l'aromatase.

La stimulation ovarienne est responsable d'une élévation sérique des taux d'estradiol, jusqu'à 10 fois la normale, pendant 10 à 14 jours. Dans le contexte de cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein, l'impact de cette hyperoestrogénie lors d'une stimulation ovarienne sur le risque de rechute nécessite d'être évalué.
L'étude la plus récente, de Rodriguez-Wallberg et al., en 2018, n'a pas montré d'augmentation du risque de récidive du cancer chez les patientes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne par gonadotrophines pour congélation ovocytaire ou embryonnaire quelque soit la taille de la tumeur, la réceptivité aux œstrogènes ou l'envahissement ganglionnaire [88].
De même, la méta-analyse de Rodgers et al., en 2017, ne retrouve pas de chute des taux de survie chez les patientes ayant reçu une stimulation ovarienne avec du *Létrozole* en comparaison à celle n'ayant pas bénéficié de préservation de la fertilité [89].

Par ailleurs, il n'a pas été montré de différence quant au risque de récidive entre l'adjonction d'inhibiteurs de l'aromatase ou d'anti-œstrogènes pour réduire l'hyper-oestradiolémie iatrogène en cours de stimulation ([90], [91]). Aucune étude contrôlée, randomisée n'a démontré la supériorité de l'adjonction du *Létrozole* ou du tamoxifène aux protocoles classiques. En revanche leur utilisation chez les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs est recommandée [6].

Les protocoles avec utilisation d'anti-aromatases permettent de récupérer un nombre identique d'ovocytes à celui obtenu en stimulation conventionnelle, tout en maintenant des concentrations d'estradiol sérique significativement plus basses [92]. Mais la littérature concernant le nombre et la qualité des ovocytes issus de stimulation ovarienne avec du *Létrozole* est contrastée [93].
L'utilisation du Tamoxifène® dans cette indication permet l'obtention des mêmes résultats en termes de nombre d'ovocytes recueillis mais avec un taux d'estradiol sérique bien plus élevé qu'avec le *Létrozole*. Il en découle que la majorité des équipes préconise l'utilisation privilégiée des inhibiteurs de l'aromatase [94].

Enfin, il n'existe pas d'étude évaluant l'impact d'une préparation endométriale par traitement hormonal substitutif (THS) pendant 3 mois minimum, dés lors que la demande d'utilisation des embryons en vue d'une grossesse est autorisée.
En revanche, à partir du moment où une grossesse est autorisée sur le plan oncologique, il ne devrait théoriquement pas y avoir de risque de récidive de cancer plus important car les taux d'oestrogènes plasmatiques sous THS sont nettement inférieurs aux taux plasmatiques d'estradiol pendant la grossesse.

V-4 Les hémopathies malignes

Les protocoles de chimiothérapie avant auto- ou allogreffe sont extrêmement gonadotoxiques et induisent une IOP post-greffe dans quasiment 100 % des cas. En revanche, le protocole ABVD très utilisé dans le cadre des lymphomes de Hodgkin est peu gonadotoxique [95]. Tous les protocoles avec alkylants ont une gonadotoxicité certaine (BEACOPP, CHOP, BEAM. . .). Avant auto- ou allogreffe, seule la congélation de cortex ovarien est réalisable et elle doit être proposée en raison du risque majeur d'IOP post-traitement [96].

En cas d'indication à un protocole de type ABVD et en raison de la faible gonadotoxicité qui lui est associée, il est licite de ne pas proposer de PF ou alors de ne réaliser qu'une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire. En revanche, si un protocole fortement gonadotoxique de type BEACOPP est envisagé, un prélèvement de tissu ovarien (ovariectomie unilatérale de préférence) sera réalisé, seul ou en association à un recueil d'ovocytes après stimulation ovarienne en vue d'une vitrification.
Fréquemment, dans le cas des lymphomes, en particulier Hodgkiniens, le délai avant l'initiation du traitement permet la réalisation d'un cycle de stimulation ovarienne afin de congeler des ovocytes ou des embryons selon le souhait de la patiente [97]. Cet intervalle est d'autant plus nécessaire que la réserve ovarienne dans cette population de patientes atteintes de Lymphome est souvent altérée avant même l'instauration d'un traitement gonadotoxique [98].

Il en résulte que chez ces patientes, le nombre d'ovocytes recueillis paraît plus faible [99], et donc, ce gain de temps pourrait permettre la réalisation d'une Duostim. La technique optimale pour de telles patientes serait la folliculogenèse in vitro car le risque de réintroduction de cellules malignes est jugé intermédiaire pour les lymphomes [53].

VI- Les stratégies de prise en charge en oncofertilité

L'incapacité à prédire de manière fiable la fertilité post-traitement d'une patiente donnée a conduit au développement de multiples techniques de préservation de la fertilité. Actuellement, plusieurs options peuvent être envisagées chez les patientes atteintes de cancer, idéalement avant l'initiation de toute chimiothérapie.

Il sera possible de proposer une stratégie de préservation de la fertilité la plus adaptée en fonction de différents critères : l'âge de la patiente et notamment de son statut pubertaire ainsi que marital, l'évaluation de sa réserve ovarienne initiale, le type de pathologie, la prise en charge oncologique plus ou moins urgente prévue, la gonadotoxicité prévisible du protocole de traitement anticancéreux, et enfin le choix de la patiente [1], [6].

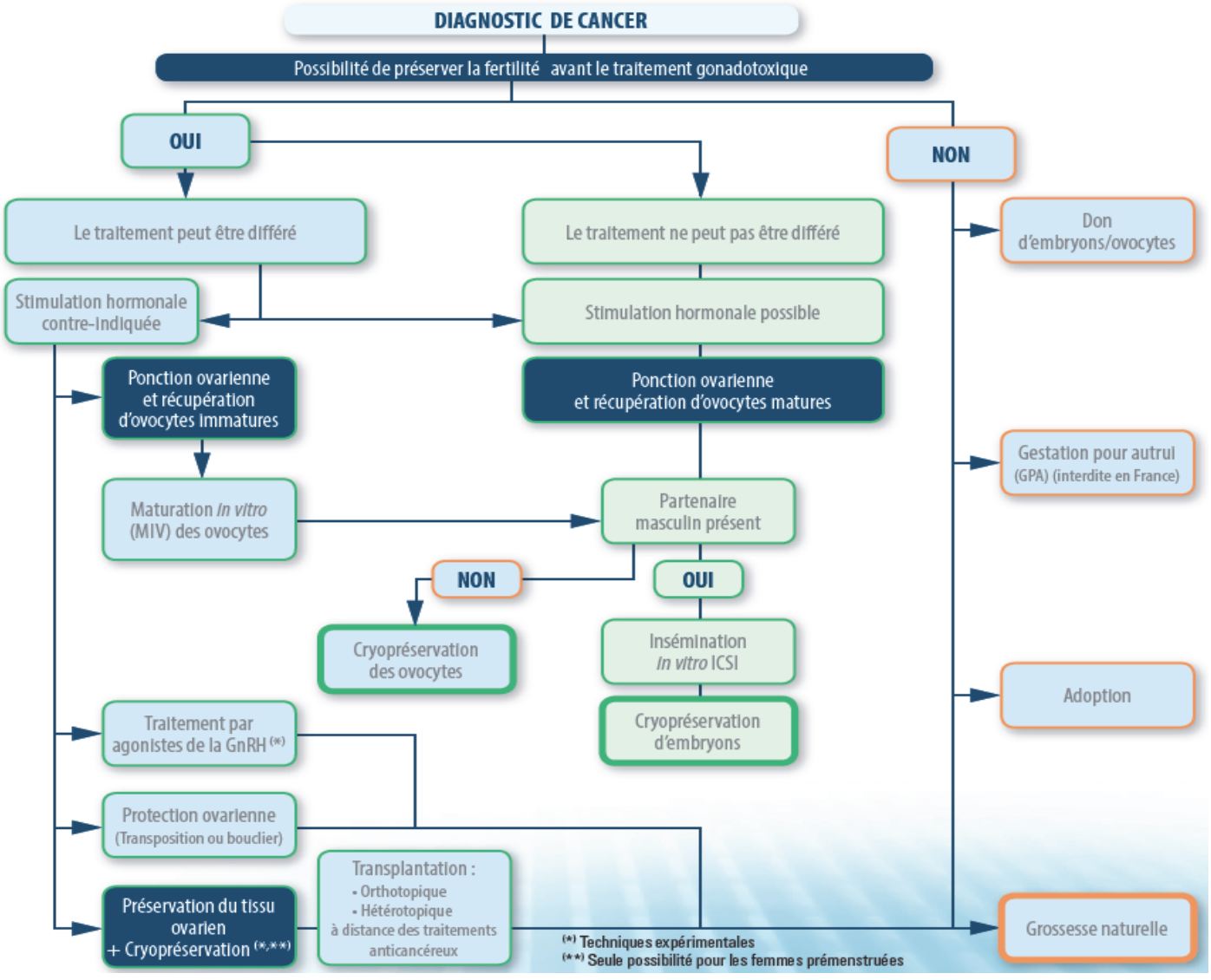


Figure 12 : Algorithme de prise en charge [63].

VI-1 Age : patientes pré-pubères et pubères

L'âge est un marqueur incontournable dans l'évaluation de la réserve ovarienne en raison du vieillissement physiologique. Il est le reflet de la qualité ovocytaire et se traduit par une augmentation du taux d'avortements spontanés et une diminution de la réserve ovarienne avec l'âge.

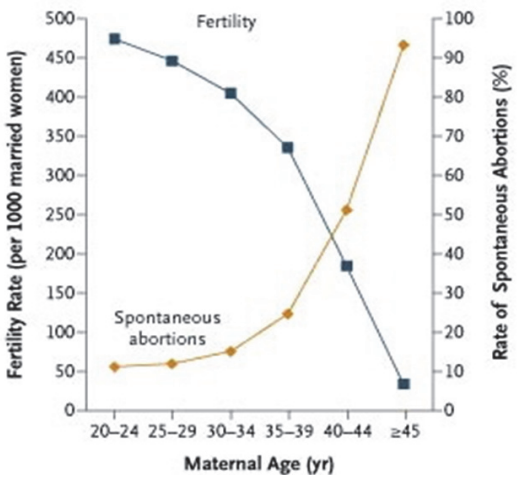


Figure 13 : Aspect quantitatif et qualitatif de la réserve ovarienne en fonction de l'âge [100].

Dans le cas de la patiente pré-pubère, la seule technique envisageable est le prélèvement de tissu ovarien en vue d'une cryopréservation. Il est possible de réaliser secondairement une MIV à partir d'ovocytes prélevés ex-vivo sur la pièce d'ovariectomie [58]. Le potentiel réel de ces ovocytes immatures reste inconnu à ce jour.

Il a été réalisé une cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne chez une patiente pré-pubère atteinte d'un syndrome myélodysplasique dont la réponse était satisfaisante avec obtention de 18 ovocytes matures [101].
Les limites de cette technique dans ce contexte sont multiples : un risque d'hyperstimulation ovarienne élevé conséquence notamment d'une posologie de gonadotrophines difficile à évaluer du fait de l'impossibilité de se fier aux marqueurs de la réserve ovarienne ; l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique met en doute l'efficacité d'un déclenchement de l'ovulation ; enfin le geste de ponction de l'ovulation trans-vaginale chez ces patientes vierges constitue un frein supplémentaire.

Dans le cas de la patiente pubère, toutes les techniques de PF pourront s'envisager. C'est dans ce contexte que le délai de prise en charge a son importance : en fonction du degré d'urgence, une cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation de l'ovulation si le délai quant à sa réalisation est suffisant sera à proposer en première intention, dans le cas contraire, elle se fera après MIV plus ou moins associée à une congélation de tissu ovarien [102].
Chez les patientes de moins de 37 ans, une congélation de tissu ovarien devra être systématiquement proposée dans le cadre de prise en charge en MIV, en particulier en cas de réserve ovarienne normale ou basse [52].

Dans le cas de la transposition ovarienne, un âge inférieur à 32 ans a été proposé dans le but de préserver la fertilité future [102]. Or, une conservation de la fonction ovarienne endocrine est aussi intéressante et pourrait concerner des femmes plus âgées.

Enfin, le CNGOF recommande que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité.

VI-2 Réserve ovarienne

L'évaluation du risque d'infertilité post-thérapeutique est à ce jour impossible. En revanche, l'évaluation de la réserve ovarienne avant toute prise en charge permet de prédire la réponse ovarienne à la stimulation et de proposer des techniques de préservation de fertilité en fonction de ces marqueurs. Ceux-ci ont, de plus, montré un intérêt dans le suivi à long terme de ces patientes avec, tout de même, une difficulté certaine d'interprétation [86]

Le dosage de la FSH couplée à l'estradiol est un bon reflet de la réserve ovarienne mais ne peut pas être réalisé en urgence dans un contexte de préservation de fertilité car il est seulement interprétable en début de phase folliculaire.

L'AMH plasmatique est le seul dosage hormonal réalisable à n'importe quel moment du cycle. En revanche elle n'est pas un bon reflet de la fertilité spontanée.

Le CFA, est un outil contraignant qui consiste en la réalisation d'une échographie endo-vaginale avec comptage des follicules antraux entre 2 et 9 mm en début de cycle, qui peut être utile à condition qu'il soit bien réalisé.

L'altération de cette réserve ovarienne pourra être évaluée par l'intermédiaire d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. En effet, les cycles peuvent se raccourcir, devenir irréguliers allant jusqu'à l'apparition d'une aménorrhée secondaire, qui n'est pas synonyme d'IOP. Les modifications hormonales sont l'élévation du taux de FSH puis secondairement une diminution du taux d'estradiol plasmatique, également, une diminution de l'AMH ainsi que du nombre de follicules antraux [35].

Sous chimiothérapie on note une diminution drastique et rapide du CFA et de l'AMH dans presque 100% des cas [103], [104]. En post-chimiothérapie, l'AMH peut remonter à distance, cependant, l'AMH post-chimiothérapie restera altérée par rapport à l'AMH chez des patientes du même âge sans chimiothérapie [105]. De plus, il existe une corrélation entre l'AMH pré et post chimiothérapie [104], [106].

Certaines techniques comme la MIV requièrent une réserve ovarienne satisfaisante pour être proposées. La cryoconservation ovocytaire après MIV ne pourra être réalisée que chez des patientes ayant un CFA > 20 associé à une AMH > 3.7 ng/ml dans le but d'obtenir un minimum de 10 ovocytes auto-conservés et une potentielle naissance vivante [107].
De même, en FIV, une réserve ovarienne trop altérée ne présageant que d'un trop faible rendement en cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne fera remettre en question voire invalider cette technique non dénuée de risque. Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus concernant les limites de CFA ou d'AMH pour la réalisation de cette technique.
Concernant la transposition ovarienne ou l'utilisation des agonistes de la GnRH, la réalisation de ces 2 techniques est indiquée sans tenir compte de la réserve ovarienne initiale. En effet, la transposition ovarienne est réalisée dans le but de préserver autant la fonction endocrinienne de l'ovaire que sa fonction reproductive. De plus, le bénéfice réel de l'adjonction des agonistes de la GnRH étant discuté, ils doivent être utilisés systématiquement quelque soit le capital ovarien.

VI-3 Pronostic de la Maladie

Un pronostic trop sombre de la pathologie cancéreuse exclura la patiente du parcours d'oncofertilité, avec une prise en charge oncologique au premier plan [5]. En revanche, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, article 32, concernant l'information et le consentement des patientes prises en charge en préservation de la fertilité, stipule que « lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée » [4].

Il n'existe donc pas de consensus concernant la prise en charge des patientes en oncofertilité selon le pronostic de leur pathologie cancéreuse. Des politiques internes à chaque service sur les critères de prise en charge sont donc établies. Au sein du CECOS du CHU de Bordeaux, les patientes atteintes d'un cancer métastasé ne seront pas prises en charge.

Certains auteurs ont même proposé des scores de prise en charge en fonction des techniques de préservation de fertilité incluant ce critère de survie. Anderson et al., ont proposé des critères dits d'Edinburgh afin de sélectionner les patientes candidates à un prélèvement de tissu ovarien, nécessitant notamment une espérance de vie de plus de 5 ans chez ces patientes pour être retenues *(Figure 14)*.

Âge < 35 ans
Absence d'antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie
  si âge ≥ 15 ans au diagnostic
  ou
  Antécédent de chimiothérapie peu ou non gonadotoxique si
  âge < 15 ans
Espérance de vie > 5 ans
Risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée (> 50 %)
Consentement éclairé de la patiente si possible (ou de ses
  parents)
Sérologies négatives pour le VIH, la syphilis et l'hépatite B
Absence de grossesse ou d'enfant vivant

Figure 14 : Critères d'Edinburgh selon Anderson et al. [108].

VI-4 Antécédents de prise en charge oncologique

La cryconservation ovocytaire ou embryonnaire doit être réalisée avant l'instauration de toute chimiothérapie, mais reste à privilégier en cas de chimiothérapie adjuvante. A ce jour, l'influence ponctuelle, chez les femmes ayant un cancer du sein, de concentrations sériques élevées en œstrogènes reste mal déterminée. Cependant, le principe de précaution prévaut et il est non recommandé, au moins dans les situations de chimiothérapies néoadjuvantes, lorsque la tumeur est encore en place, d'envisager une stimulation ovarienne conventionnelle [2].
Dans ce contexte de traitement néo-adjuvant, seules les techniques ne nécessitant pas de stimulation préalable sont indiquées : la MIV ou la congélation de tissu ovarien.

La congélation de tissu ovarien est donc la seule technique qui peut être envisagée même après l'initiation d'une chimiothérapie alors que ni la MIV ni la cryoconservation ovocytaire ne peuvent être initiées après le début d'une chimiothérapie du fait du risque mutagène potentiel [97].

VI-5 Délai de prise en charge en oncofertilité

Il n'existe pas de différence de taux de survie en cas de délai < 4 semaines avant la chimiothérapie. Au-delà, on observe une diminution de 15 % des taux de survie par mois de délai avant début de la chimiothérapie [109]. Mais il faut souligner l'absence d'études sur le délai idéal chez les patientes pré-ménopausées.

La consultation d'oncofertilité doit être faite avant l'instauration de tout traitement potentiellement stérilisant ou mutagène. Dans l'idéal, l'information de la possibilité d'une démarche de préservation de la fertilité doit faire partie des informations de la consultation d'annonce initiale, ce qui permettrait d'éviter de retarder la mise en route des traitements ultérieurs, et d'améliorer la prise en charge en oncofertilité.

Technique de PF	Délai de prise en charge
MIV	48 heures
Cryoconservation ovocytaire classique	2 à 6 semaines
Congélation de tissu ovarien	48 heures
Transposition ovarienne	48 heures

Tableau 5 – Délais de prise en charge en fonction des techniques de PF.

La technique de référence en préservation de la fertilité, qui doit être proposée dans toutes les situations où elle n'est pas contre-indiquée est la cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne. Cependant, elle doit être compatible avec le délai avant mise en place de la chimiothérapie.

De plus, en cryoconservation ovocytaire, ce gain de temps pourrait permettre la réalisation d'une Duostim, et donc la possibilité de prévoir 2 stimulations ovariennes consécutives dans un même cycle et donc d'augmenter le rendement de recueil ovocytaire ([110]–[112]). De même, en MIV, 2 recueils pourraient être envisagés à quelques jours d'intervalle.

L'annonce couplée du cancer ainsi que de la nécessité de préservation de la fertilité a un retentissement psychologique important. Le gain de temps en combinant les deux annonces permettrait d'intégrer une prise en charge psychologique dans le parcours de soins, trop souvent mise au second plan et pourtant indispensable [113].

VI-6 Couple stable ou célibataire

La présence d'un partenaire masculin stable pose la question de l'intérêt de cryoconserver des embryons plutôt que des ovocytes. Les taux de survie des embryons à la décongélation sont meilleurs que ceux des ovocytes présageant de meilleurs taux de grossesse [3] .

En revanche, les ovocytes vitrifiés appartiennent à la femme qui pourra donc en disposer si besoin quand elle sera guérie de sa pathologie cancéreuse, alors que les embryons appartiennent au couple, et donc impose à la patiente d'être dans ce même couple lors de l'utilisation de ses embryons [63]. La préservation de la femme devient la préservation du couple et engendre donc des contraintes supplémentaires.

VI-7 Etat psychologique de la patiente

La consultation de préservation de fertilité devra systématiquement informer les patientes de la balance bénéfice/risque de chacune des techniques pour permettre à la patiente de réaliser un choix éclairé. Peu d'études ont été publiées sur l'état psychologique des femmes en parcours d'oncofertilité.
La revue de la littérature de Logan et al., parue en 2018, regroupe 23 articles sur le point de vue des cliniciens dans le circuit d'infertilité. Il en ressort que la majorité des cliniciens sont informés des répercussions des traitements sur la vie reproductive future de leurs patientes, mais qu'ils manquent d'un circuit simplifié de prise en charge pour pouvoir rendre l'information plus claire à exposer aux patientes. De plus, en ce qui concerne le soutient psychologique promulgué aux patientes, celui-ci s'avère insuffisant [113].

Une autre étude a été réalisée cette fois-ci sur le ressenti des patientes dans le cadre du cancer du sein de la femme jeune. Un questionnaire adressé par email à 657 femmes de moins de 40 ans, ayant survécu à un cancer du sein, a permis de montrer que 57 % d'entre elles se sentaient inquiètes par rapport à leur fertilité. 29% auraient accepté de recevoir un traitement moins gonadotoxique, au prix d'une augmentation du risque de récidive. Enfin, seulement 51 % de ces patientes estimaient que les problématiques relatives à la fertilité au moment du diagnostic et du traitement avaient été correctement discutées [114].
Cependant, il ne faut pas oublier que toutes ces techniques ne constituent en aucun cas des garanties de grossesse. Les alternatives à la fertilité intraconjugale, comme le don d'ovocyte ou l'adoption, devront systématiquement être abordées dès la prise en charge initiale.

VI-8 Accord de l'oncologue

Toute stratégie de prise en charge en oncofertilité dépendra de l'avis de l'oncologue. En effet, le circuit de préservation de la fertilité est multidisciplinaire, il est fréquemment nécessaire d'attendre les conclusions d'une RCP avant la prise en charge d'une patiente au CECOS. Certains cancers de la femme jeune étant rares, une réflexion médicale au cas par cas doit être réalisée pour pouvoir proposer une prise en charge en PF la mieux adaptée [3].
En revanche, le délai de réalisation de ces RCP allonge le délai de prise en charge, c'est pour cela qu'elle doit être initiée le plus tôt possible.
Enfin, le statut obstétrical de la patiente ne rentrera pas en compte dans la décision de prise en charge.

VII- Protocoles de stimulation de l'ovulation

VII-1 Protocole classique de stimulation de l'ovulation

Classiquement, hors contexte de préservation de la fertilité, il existe deux types de protocoles de stimulation de l'ovulation utilisant soit des agonistes soit des GnRH-antag, en fonction des indications.
Le protocole utilisant les GnRH-antag a été montré comme le plus rapide en termes de nombre de jours de stimulation et a donc été utilisé en première intention dans le domaine de l'oncofertilité.

De plus, la stimulation ovarienne en oncofertilité a pour objectif d'obtenir le maximum d'ovocytes matures, bloqués en métaphase II, en évitant tout risque d'HSO, complication qui ferait perdre un temps précieux dans la prise en charge de ces patientes. Ainsi, la prescription de protocoles utilisant les GnRH-antag est devenue la référence en terme de préservation de fertilité, principalement liée au fait qu'elle rend possible un déclenchement de l'ovulation par GnRH-antag, s'affranchissant ainsi du risque d'HSO.

Par ailleurs les problèmes de réceptivité endométriale et de soutien de la phase lutéale secondaire à l'utilisation des GnRH-antag pour la maturation ovocytaire finale ne s'appliquent pas à la préservation de fertilité au décours de laquelle les gamètes seront systématiquement congelés [3].

Les modalités de cette stimulation sont les mêmes que pour les couples infertiles et consistent en la stimulation, via une activité FSH exogène, d'une cohorte de follicules antraux. L'apport de cette activité FSH sera combiné à un blocage de l'ovulation vers le 6ème jour de stimulation, par des GnRH-antag, afin de faire maturer les follicules antraux tout en empêchant une ovulation prématurée. Lorsque les follicules ont atteint le stade pré-ovulatoire, le déclenchement de l'ovulation par GnRH-ag, mimant l'activité LH, et diminuant le risque d'HSO, est indiqué, afin d'induire la dernière étape de maturation ovocytaire.

Enfin, le recueil des ovocytes sera réalisé 36 heures après le déclenchement par ponction ovarienne transvaginale *(Figure 15)*.

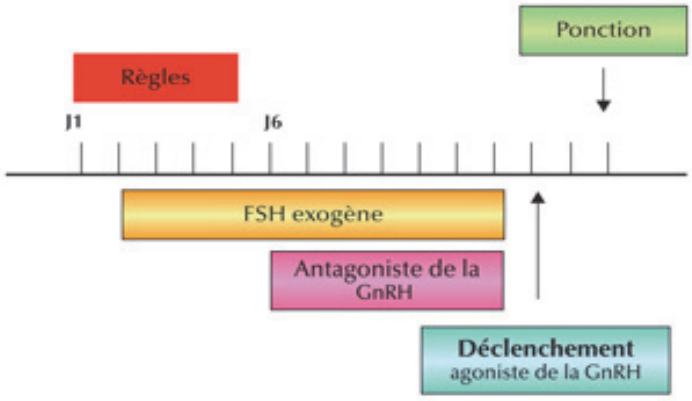


Figure 15 : Protocole conventionnel

En revanche, conventionnellement, ce protocole doit être initié en phase folliculaire précoce, soit au 2ème ou 3ème jour du cycle dans l'objectif d'une synchronisation optimale avec le cycle ovarien physiologique, et donc nécessite d'attendre jusqu'à 3 semaines supplémentaires avant d'être débuté.
Cependant, il a été montré que l'on peut démarrer une stimulation à différents moments du cycle grâce au protocole appelé « *Random Start* ».

VII-2 Les protocoles Random start

En préservation de la fertilité il est essentiel que la stimulation ovarienne ne retarde pas la prise en charge oncologique. Une nouvelle approche a donc été développée ces dernières années afin de pourvoir débuter le traitement oncologique dans les meilleurs délais : c'est le principe des stimulations dites de type « Random Start ».
La stimulation peut être démarrée à n'importe quel moment du cycle réduisant le délai de prise en charge en stimulation conventionnelle, et permet d'effectuer un cycle complet de stimulation ovarienne en 2 à 3 semaines après la consultation initiale en oncofertilité.

De plus, chez ces patientes qui cherchent à conserver leurs ovocytes ou embryons sans grossesse immédiate, le développement endométrial ne nécessite pas d'être synchronisé avec la stimulation ovarienne, ce qui permet de débuter celle-ci n'importe quand sans impacter la prise en charge ultérieure.
Von Wolff et al., en 2009 ont été les premiers à montré qu'une stimulation ovarienne pouvait être effectuée en phase lutéale [115].

VII-2.1 Différentes vagues de maturation folliculaires

La théorie traditionnelle de la folliculogénèse humaine est fondée sur la maturation d'une cohorte de follicules antraux par ovaire recrutée lors de la phase lutéale tardive. Depuis le début des années 1980, une nouvelle théorie suggère que différentes vagues de recrutement de follicules antraux intermédiaires existent [116]. Depuis, de nombreuses études appuient cette théorie, initialement chez l'animal avec l'équipe de Adams GP, puis chez l'Homme avec celle de Baerwald et bien d'autres ([117]–[121]).

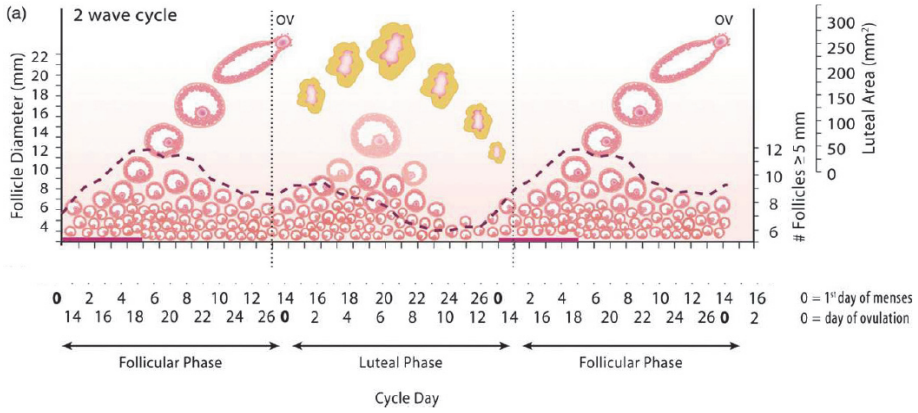


Figure 16 : Folliculogénèse et vagues de recrutement folliculaire durant le cycle menstruel, d'après Baerwald et al., [121].

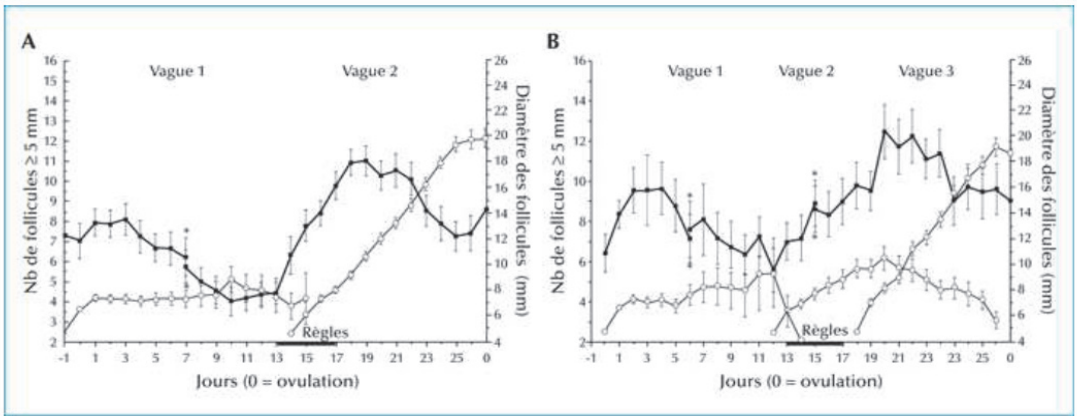


Figure 17 : Vagues de folliculogénèse. Les graphiques représentent pour chaque jour du cycle le nombre moyen de follicules de plus de 5 mm vus à l'échographie, d'après Baerwald et al., [119].

On distingue les vagues de maturation folliculaire mineures et majeures, dont seules les majeures seraient ovulatoires [121] *(Figure 17).* Les mécanismes qui régulent chaque vague ne sont pas encore bien compris. En revanche, une adjonction de gonadotrophines lors de la phase lutéale permet d'observer un développement folliculaire, et une dose suffisante de FSH permet de prévenir une atrésie de ces follicules issus de la nouvelle vague.

De plus, la progestérone sécrétée par le corps jaune semble jouer un rôle prépondérant dans la régulation des vagues mineures et majeures : un taux élevé de progestérone pendant la phase lutéale sera responsable d'un rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire. Il ne permettra donc pas la maturation folliculaire finale nécessaire permettant une ovulation, ce qui engendrera les vagues de maturation folliculaires mineures [120].

En mettant en application cette nouvelle théorie, la stimulation ovarienne pourrait être démarrée à n'importe quel moment du cycle en soutenant ces différentes vagues de maturation folliculaires.

VII-2.2 Différents protocoles décrits dans la littérature

En dehors de la phase folliculaire précoce, les patientes peuvent débuter une stimulation ovarienne en phase folliculaire tardive, après J7 ou en phase lutéale, après l'ovulation spontanée. Il n'existe pas de consensus dans la littérature médicale quant aux modalités des différents protocoles de stimulation, et les auteurs proposent un nombre important de protocoles différents dont les plus récents seront exposés ci-après.

➢ *Stimulation en phase folliculaire tardive (après J7)*

- Pour Qin et al., en 2016, la phase folliculaire tardive après le 6ème jour du cycle sera caractérisée par la présence d'un follicule dominant à l'échographie. Dés lors, ils commenceront la stimulation de l'ovulation par FSH jusqu'à ce que le follicule dominant atteigne 10mm avec un taux d'estradiol en regard > 75 pg/ml, l'ajout d'un GnRH-antag se fera alors jusqu'au déclenchement de l'ovulation [122].
- Pour l'équipe de Cakmak et al., en 2015 [123], la phase folliculaire tardive concerne les patientes se présentant lors de la première consultation d'oncofertilité en ayant : 1 follicule > 13mm et un taux de progestérone < 2 ng/ml. Différents protocoles adaptés à chaque situation seront proposés :
  - ➢ Si un follicule > 14mm, l'ovulation sera induite par HCG ou GnRH-ag et la stimulation débutera 2-3 jours après.
  - ➢ Si pas de follicule > 12mm : la stimulation par FSH sera débutée puis un GnRH-antag sera ajouté dès qu'un follicule aura atteint les 12mm.
  - ➢ Si un follicule > 12mm, la stimulation par FSH sera débutée jusqu'à l'ovulation spontanée du follicule dominant, la stimulation continuera puis un GnRH-antag sera ajouté lorsqu'un 2ème follicule sera > 12mm jusqu'au déclenchement.

- Von Wolff et al., ont proposés de stimuler à n'importe quel moment de la phase folliculaire tardive et d'ajouter un GnRH-Antag dès qu'un follicule atteint 14 mm. Si un follicule faisait 14 mm dès le départ, le déclenchement de l'ovulation était alors provoqué suivi d'une stimulation par FSH comme expliqué précédemment [124].

- Les équipes de Checa et al., et de Simi et al., en 2015, proposent d'administrer un antagoniste de la GnRH pendant minimum 4 jours jusqu'à atteindre un taux d'estradiol inférieur à 60 pg/ml, pour pouvoir alors démarrer la stimulation et assurer une meilleure synchronisation folliculaire ([125], [126]) *(Figure 18).*

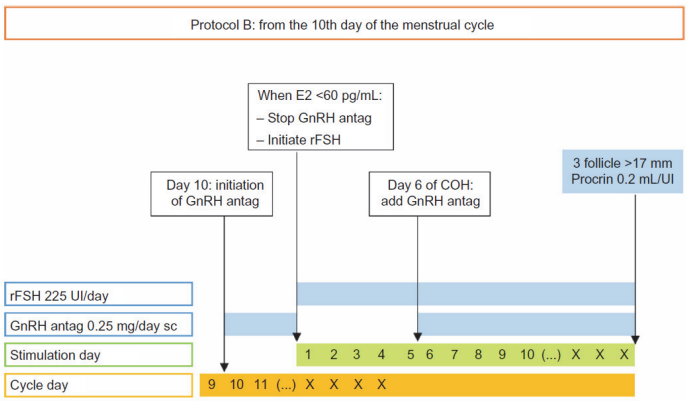


Figure 18 : Protocole de stimulation en phase folliculaire tardive selon Checa et al. [125].

- Enfin, l'équipe de Grynberg et al., dans la revue de la littérature parue en 2018, propose le déclenchement par agonistes de la GnRH le jour de la consultation, puis le dosage du taux de progestérone.

  Dés que ce taux est supérieur à 1.5ng/ml, confirmant l'ovulation, la stimulation est débutée par adjonction de FSH associée à un antagoniste de la GnRH jusqu'au déclenchement qui se fera par agonistes de la GnRH [63].

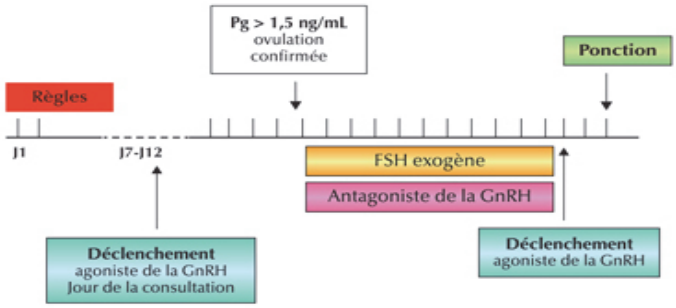


Figure 19 : Protocole de stimulation en phase folliculaire tardive selon Grynberg et al., en 2018 [63].

➢ *Stimulation en phase Lutéale (après J14)*

Le concept d'utiliser des GnRH-antag pour induire la lutéolyse a été décrit pour la première fois par Anderson en 1999, puis reconsidéré par Von Wolff en 2009 avec l'utilisation de FSH simultanément [115].
En effet, l'adjonction GnRH-antag va provoquer une chute du taux de progestérone en 2 à 4 jours, ce qui va induire des règles et donc permettre de débuter une stimulation de l'ovulation au 2ème jour de ces règles [127].

- Les équipes de Simi et al., et de Checa et al., en 2015, a mis en application cette méthode en proposant de débuter en premier lieu les GnRH-antag pour provoquer la lutéolyse immédiate et les règles quelques jours après ([126], [125]). Checa et al. se basent donc sur le taux d'estradiol pour initier la stimulation par FSH dès que celui-ci est inférieur à 60 pg/ml alors que Simi et son équipe stimulent à partir de J2 des règles provoquées qu'importe le taux d'estradiol. Dans les deux cas, un GnRH-antag sera ajouté à nouveau lorsque le follicule dominant aura atteint 14mm pour prévenir une ovulation prématurée [127].

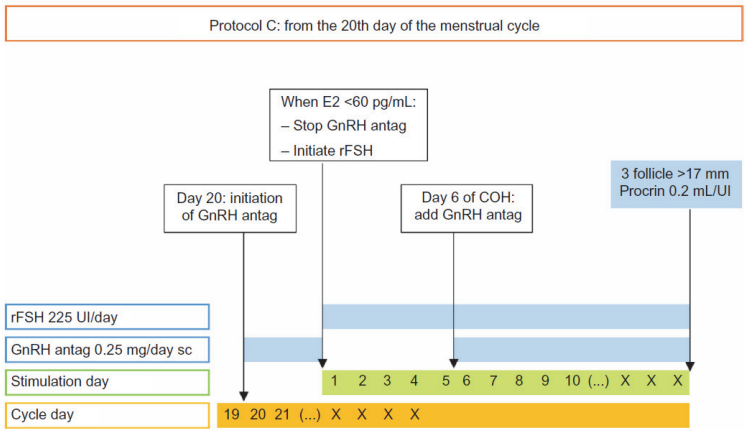


Figure 20 : Protocole de stimulation en phase lutéale selon Checa et al. [125].

- Cependant, Cakmak et al., ont montré qu'une régression spontanée du corps jaune se fait par rétrocontrôle négatif de l'estradiol sécrété pendant la stimulation, sur la sécrétion de LH, qui provoque une chute de la progestérone et donc la lutéolyse du corps jaune. L'adjonction simultanée de FSH associée à un GnRH-antag permet donc un gain de temps quant au démarrage de la stimulation ovarienne, et n'a montré aucune répercussion sur le nombre d'ovocytes matures obtenus ou sur le taux de fécondation [128].

  Cakmak et al., définissent la phase lutéale par la présence d'un corps jaune à l'échographie ou par un taux de progestérone > 3 ng/ml. Il sera alors possible de réaliser une stimulation avec introduction d'un GnRH-antag dès qu'un follicule sera > 12mm ; ou d'induire la lutéolyse par introduction directement d'un antagoniste de la GnRH associé à de la FSH [123].
- Von Wolff et al., en 2016, ont proposé de stimuler par FSH exogène à n'importe quel moment de la phase en ajoutant simultanément un GnRH-Antag [124].
- L'équipe de Qin et al., a proposé de caractériser cette population par un taux de progestérone > 6.5 ng/ml, pour cela, ils débutaient la stimulation de l'ovulation par FSH associée à du Citrate de Clomifène jusqu'au déclenchement [122]
- Enfin, l'équipe de Grynberg et al., dans sa revue de la littérature parue en 2018, définit la phase lutéale par la présence d'un corps jaune à l'échographie ou un taux de progestérone > 1.5 ng/ml, et propose comme prise en charge l'adjonction simultanée de FSH exogène et d'un GnRH-antag pour initier la stimulation ovarienne jusqu'au déclenchement par GnRH-ag [63].

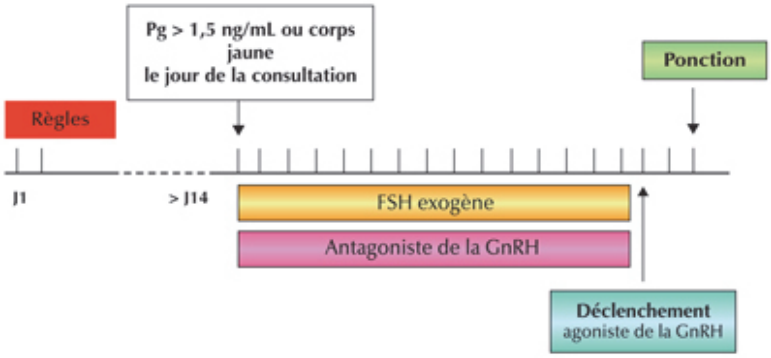


Figure 21 : Protocole de stimulation en phase lutéale selon Grynberg et al., en 2018 [63].

VII-2.3 Double stimulation ovarienne dans un seul cycle

L'application la plus intéressante du protocole de type *Random Start* est la mise en place du concept de double stimulation au cours d'un même cycle pour maximiser le nombre d'ovocytes obtenus dans un délai le plus court possible.
Théoriquement, la possibilité d'augmenter le nombre d'ovocytes vitrifiés durant un seul cycle menstruel en exploitant l'existence de ces différentes vagues folliculaires permettrait d'avoir un meilleur rendement et donc d'augmenter les taux de naissances vivantes par cycle menstruel [111]. Cette approche est d'autant plus intéressante lors des situations urgentes comme en oncofertilité où le délai de prise en charge est limité par la mise en place de traitements gonadotoxiques.

Depuis l'étude princeps sur ce sujet réalisée par l'équipe de Kuang et al. en 2014 [110], de nombreuses équipes ont appuyé cette nouvelle méthode de stimulation de l'ovulation ainsi nommée « Duostim ».
Kuang et al. ont proposé un protocole de double stimulation ovarienne chez les patientes mauvaises répondeuses, consistant en la réalisation de 2 protocoles antagonistes consécutifs, avec seulement 1 seule journée entre la ponction ovarienne et le début de la 2ème stimulation, associés à l'utilisation de citrate de clomiphène et de Létrozole.
Leurs résultats en termes de nombres d'ovocytes matures, taux de fécondation et qualité embryonnaire sont comparables entre les deux types de stimulation, en phase folliculaire tardive ou en phase lutéale.
L'équipe de Ubaldi et al., en 2016 ont proposé de pratiquer soit une seule stimulation en phase folicullaire, soit une seule stimulation en phase lutéale ou encore une double stimulation et de comparer le nombre de blastocystes euploïdes obtenus. Les protocoles de stimulation étaient similaires à ceux des différentes études, soit des antagonistes, avec 5 jours d'intervalle entre les 2 cycles de stimulations. Il en résulte que la double stimulation permet de presque doubler le nombre de patientes ayant obtenus au moins un blastocyste euploïde [112].
La dernière parution par Vaiarelli et al., en 2018 a montré un rendement en termes de nombre d'ovocytes matures obtenus nettement plus important dans le groupe Duostim par rapport au groupe classique, et ce, sans avoir montré de différence significative concernant les taux de fécondation et de blastocystes obtenus après stimulation en phase folliculaire ou en phase lutéale lors d'un même cycle [111].
Enfin, Ubaldi et al. avaient précédemment montré en 2016 qu'il n'y avait pas d'impact sur la maturation chromosomique des ovocytes ponctionnés en Duostim [112]. Enfin, cette double stimulation ne s'associe pas à un sur-risque de récidive dans les cancers hormono-dépendants [129].

VII-2.4 Avantages du protocole Random Start

Depuis la première publication en 2009 de Von Wolff et al., le protocole de type *Random Start* n'a montré que des avantages [115]. Différentes études ont été effectuées sur différentes populations de patientes : infertiles ou non, population de donneuses d'ovocytes, ou encore dans un contexte de préservation de la fertilité pour cancer.

Pour limiter les biais, une population de donneuses d'ovocytes est la plus adaptée, d'autant plus qu'un essai prospectif de type « cross-over » est appliqué. L'équipe de Martinez et al., en 2014, a effectué ce schéma sur 9 donneuses, qui étaient stimulées tout d'abord selon le protocole classique puis en phase lutéale [130]. Le nombre d'ovocytes matures obtenus ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes avec 14 et 16.89 ovocytes respectivement selon le protocole classique ou en phase lutéale. De même, Checa et al., en 2015, ont réalisé un essai de type « cross-over » avec 11 patientes inclues, stimulées selon le protocole classique et randomisées lors de la première consultation pour les répartir en 2 groupes de stimulation selon le protocole *Random Start* : 6 patientes stimulées en phase folliculaire tardive et 5 en phase lutéale [125]. Le nombre d'ovocytes matures obtenus ne montrait pas de différence significative entre les groupes.
Ces deux études sont les mieux menées mais sont limitées par leurs faibles effectifs. L'étude de Von Wolff et al., parue en 2016, est, à ce jour, la plus importante en termes d'effectif avec 684 patientes inclues dont 656 atteintes d'un cancer et 28 d'une pathologie bénigne. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur 85 centres, intitulée *FertiPROTEKT*, qui ne montre pas de différence significative concernant le nombre d'ovocytes matures obtenus en fonction de la phase du cycle de stimulation ovarienne [124].

De plus, les taux de fécondation, d'implantation et de grossesses cliniques ont été comparés entre ces protocoles et sont similaires dans toutes les études. Cela traduit donc qu'il n'y a pas de perte de chance en termes de taux de grossesses en utilisant les ovocytes issus d'un protocole *Random Start* ([122], [128], [130]).

Enfin, Chen et son équipe ont étudié une population de 2060 enfants issus d'une FIV avec ICSI chez des femmes infertiles, dont 587 étaient issus d'une stimulation en phase lutéale, 1257 d'une stimulation selon le protocole standard et 216 d'une stimulation en phase folliculaire tardive [131]. Il n'a pas été montré d'augmentation du nombre de malformations congénitales dans les populations de nouveau-nés issus de stimulations ovariennes de type *Random Start* par rapport au protocole classique.

Le protocole *Random Start* permet donc de gagner du temps dans la prise en charge des patientes sans avoir d'impact négatif concernant le nombre d'ovocytes matures obtenus, les taux de fécondation, d'implantation et de grossesse tout en n'augmentant pas le risque d'avoir une malformation congénitale dans la population de nouveau-nés issus de ces stimulations ovariennes selon le protocole *Random Start*.

ETUDE

I- MATERIELS ET METHODES

I-2 Objectifs de l'étude

I-2.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était d'étudier la pertinence et la faisabilité de l'utilisation du protocole de stimulation ovarienne en urgence : « *Random start* ». Pour cela, notre étude avait pour but de montrer la non-infériorité du protocole *Random Start* par rapport au protocole conventionnel, en terme de rendement, quantifié par le critère de jugement principal : nombre d'ovocytes ou d'embryons cryopréservés.

I-2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de comparer, au sein du groupe ayant été stimulé selon le protocole *Random Start*, s'il existait une différence significative sur différents paramètres : la dose totale de gonadotrophines utilisée pour la stimulation ovarienne, le nombre de jours de stimulation de l'ovulation ainsi que le taux de fécondation. Ces différents critères permettaient, également, de rendre compte de la validité externe de ce protocole en comparant notre étude à la littérature.

Enfin, le délai de prise en charge en oncofertilité est une dernière variable qui a son importance : un gain de temps quant à la prise en charge de ces patientes dans ce contexte est précieux.

I-3 Protocole de l'étude

I-3.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique menée au sein du CHU de Bordeaux dans les services de Biologie de la Reproduction et d'Assistance Médicale à la Procréation. Nous avons inclus des patientes entre mai 2013, date de début de mise en place de la préservation de fertilité féminine à Bordeaux, et juin 2018. Les patientes nous étaient adressées par le service d'oncologie du CHU ainsi que par l'ensemble des différentes structures de prise en charge oncologique de Bordeaux.

I-3.2 Population étudiée

I-3.2.1 Critères d'inclusion

Les patientes incluses dans l'étude devaient avoir moins de 41 ans. Elles étaient adressées dans notre centre d'AMP pour préservation de la fertilité dans le cadre du cancer, tous cancers confondus.

Les patientes devaient pouvoir être prises en charge en cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne.

Les patientes présentant un risque d'IOP de 20 à 80% après traitement anti-cancéreux ainsi que celles présentant un risque d'IOP < 20% mais avec une AMH < 3.5 ng/ml étaient éligibles.

Cas particulier des femmes ayant un cancer du sein : Concernant tout cancer du sein non métastasé quels que soient, le grade histologique, le statut HER 2 ou le statut hormonal, la stimulation ovarienne doit être réalisée après la résection complète de la tumeur et avant la chimiothérapie adjuvante.

I-3.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- Patientes présentant une contre-indication à la stimulation ovarienne : thrombose veineuse ou embolie pulmonaire de moins de 6 mois.
- Une réserve ovarienne trop altérée avec AMH ≤ 1 ng/ml et CFA ≤ 4. En revanche, ces critères ont été mis en place après l'expérience de plusieurs années d'utilisation de la préservation de la fertilité dans notre centre et cela implique qu'ils n'étaient pas respectés initialement.
- Un antécédent de cancer ayant nécessité une prise en charge par traitements gonadotoxiques était un critère d'exclusion car la prise en charge initiale pouvait engendrer une IOP.
- Un antécédent d'infertilité avec prise en charge en AMP ou un antécédent de chirurgie gynécologique importante.
- Enfin, un état psychologique préoccupant ne permettant pas au sujet de comprendre ou d'intégrer le traitement devait être pris en compte.

I-3.3 Diagramme de flux

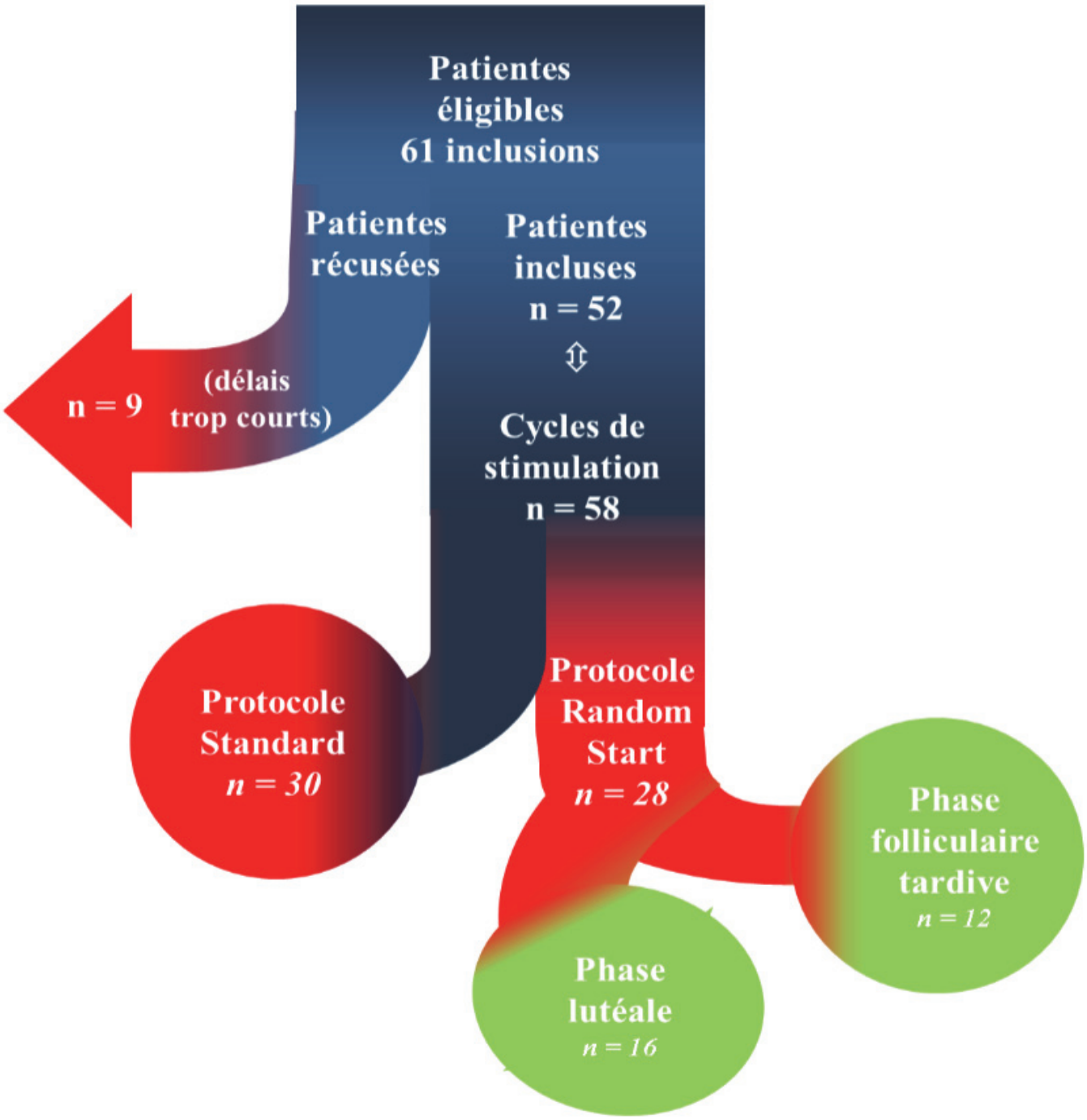


Figure 22 : Diagramme de flux de l'étude

I-3.4 Le déroulement de l'étude

Les patientes étaient adressées par le médecin oncologue au CECOS de notre service de Biologie de la reproduction et d'AMP. En fonction du jour du cycle dans lequel elles se situaient lors de la première consultation, un type de protocole leur était attribué.

Figure 23 : les 3 groupes de stimulation ovarienne en fonction du protocole utilisé en fonction de la phase du cycle lors de la consultation initiale en oncofertilité.
J1 = 1er jour des règles.

I-3.4.1 Le protocole conventionnel

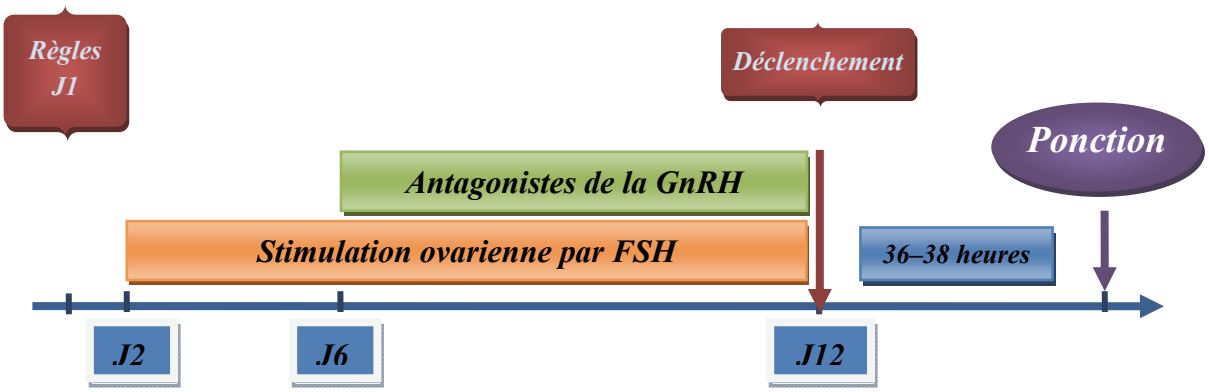


Figure 24 : stimulation ovarienne selon le protocole conventionnel dans notre centre.

30 cycles de stimulation ovarienne ont été réalisés selon le protocole standard, soit en phase folliculaire précoce.

- L'administration des gonadotrophines devait être débutée dès le 2ème et jusqu'au 5ème jour du cycle maximum, jusqu'au déclenchement.
- Les doses de gonadotrophines ont été débutées à la dose de 150 à 300 UI, adaptée en fonction des critères de la réserve ovarienne, puis ultérieurement en fonction du monitorage de l'ovulation.
- Le monitorage de l'ovulation sera débuté dès le 5ème jour de stimulation, par échographie et dosages hormonaux d'Estradiol et de LH, puis tous les 2 ou 3 jours.
- Administration de GnRH-antag dès le 6ème jour de stimulation jusqu'au déclenchement.
- Le déclenchement se faisait par GnRH-ag (DECAPEPTYL à 0.2mg en sous-cutané). Le critère de déclenchement était l'obtention de minimum 2 follicules ≥ 20 mm.
- La ponction était réalisée 34 à 38 heures après le déclenchement avec congélation d'ovocytes ou de zygotes.

I-3.4.2 Le protocole Random Start

28 cycles ont été réalisés selon le protocole *Random Start :* en phase folliculaire tardive pour 12 cycles, en phase lutéale pour 16 cycles.

Le protocole *Random Start* concernait les patientes qui se présentaient, lors de la première consultation de préservation de fertilité, soit en phase folliculaire tardive soit en phase lutéale, déterminée par rapport à la date des dernières règles de la patiente.
Dans la littérature, comme nous l'avons vu précédemment, différents protocoles ont été proposés dans cette indication.
Dans notre centre, nous avons repris le protocole proposé pas Checa et al. [125], car il s'agit du protocole le plus simple qui ait été décrit dans la littérature. En effet, ce protocole est identique n'importe quelle soit la phase du cycle : que ce soit en phase folliculaire tardive ou en phase lutéale.
Il consiste en :

- L'administration GnRH-antag pendant 4 jours avant de doser l'Estradiol. Si l'Estradiol était < 60 pg/ml, la stimulation pouvait être débutée. Dans le cas contraire, on poursuivait pendant 48 heures puis on dosait à nouveau l'E2.
- Une fois le seuil d'E2 < 60 pg/ml atteint, l'antagoniste de la GnRH était arrêté puis la stimulation par gonadotrophines était débutée, de manière identique au protocole classique.

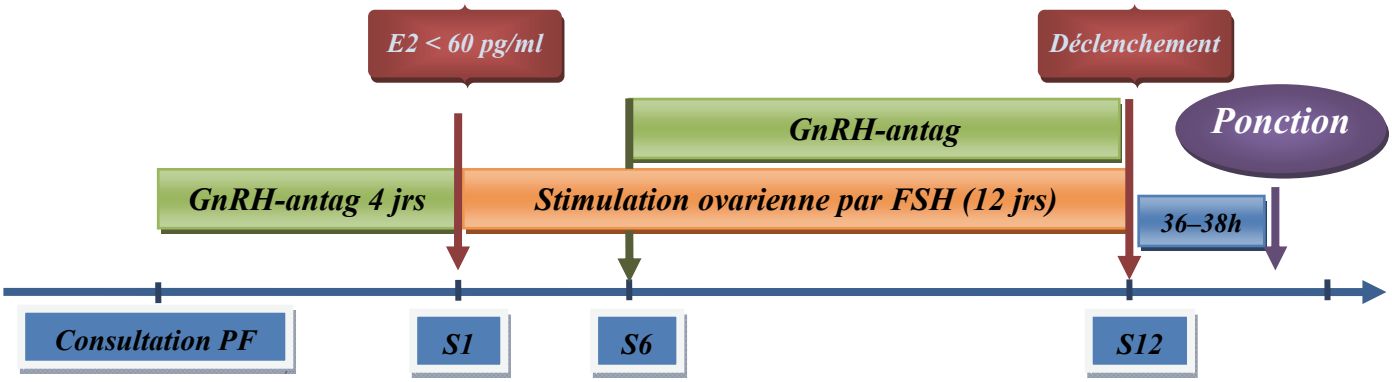


Figure 25 : stimulation ovarienne selon le protocole Random Start dans notre centre.

I-3.4.3 Le protocole spécifique au cancer du sein

Pour les patientes présentant un cancer du sein, l'objectif était de limiter l'hyperestradiolémie, conséquence de la stimulation ovarienne. Pour ce faire, l'adjonction d'un anti-aromatase : le *Létrozole*, devait être faite avant même de débuter la stimulation par gonadotrophines.

- L'administration de *Létrozole*, à 5 mg /jour, devait être débutée soit au 2ème jour des règles en cas de protocole standard, soit après l'administration GnRH-antag en cas de protocole *Random Start.*
- Le *Létrozole* était maintenu pendant toute la durée de la stimulation ovarienne jusqu'au déclenchement de l'ovulation.
- L'anti-aromatase devait être repris 3 jours après la ponction ovocytaire et poursuivit jusqu'à ce que le taux d'Estradiol soit inférieur à 50 pg/ml.

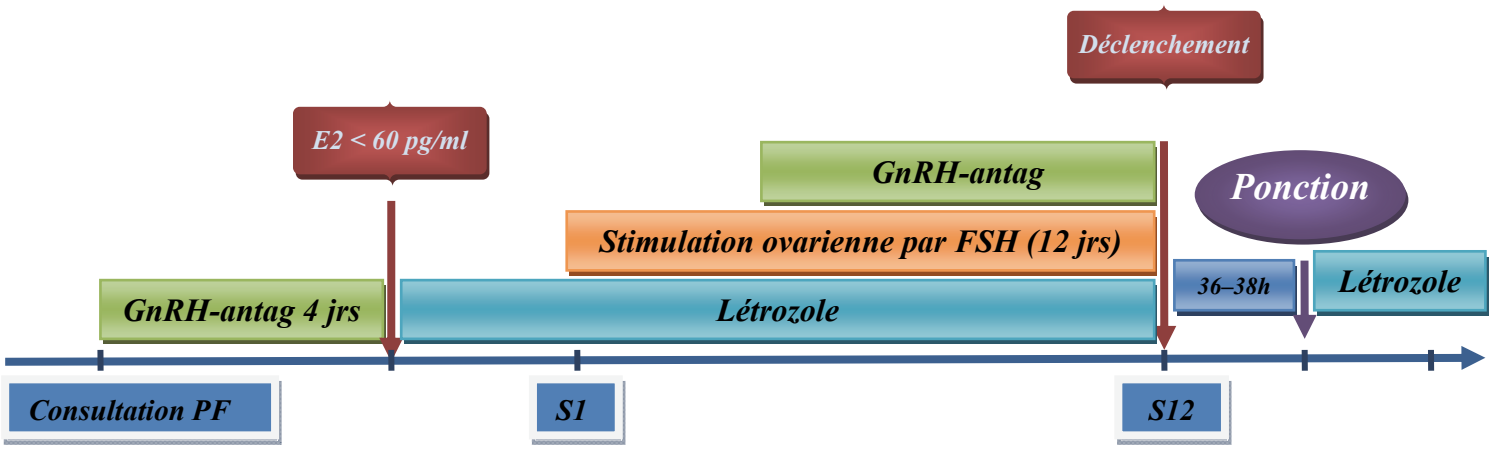


Figure 26 : stimulation ovarienne selon le protocole avec adjonction de Létrozole dans notre centre.

I-3.4.4 Le protocole de double stimulation ovarienne

Si l'état de santé de la patiente ainsi que la prise en charge oncologique le permettaient, il était possible de réaliser 2 stimulations ovariennes consécutives au cours d'un même cycle. Cette situation a concerné 3 de nos patientes.

- La première stimulation ovarienne était réalisée comme décrit précédemment.
- La deuxième stimulation était débutée par administration de gonadotrophines entre 2 et 5 jours après le déclenchement de la première stimulation.
- Les 2 stimulations devaient être réalisées sous *Létrozole* si la patiente présentait un cancer du sein, son adjonction devait être réalisée 2 jours avant l'administration des gonadotrophines pour la 2ème stimulation ovarienne.
- Cette technique a pour objectif d'augmenter le nombre d'ovocytes ou d'embryons obtenus, sans retarder la prise en charge oncologique.

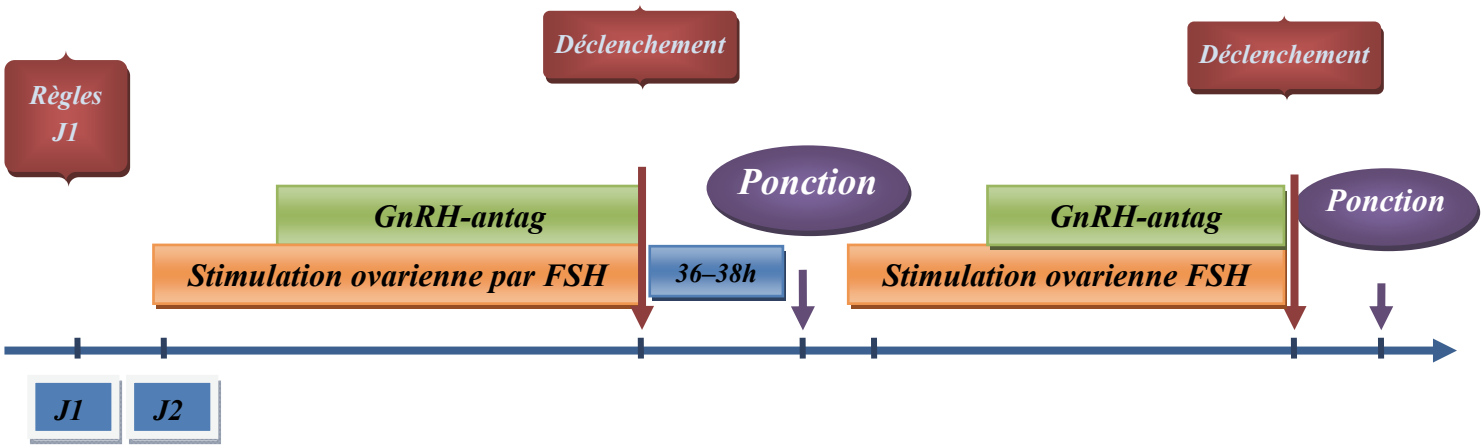


Figure 27 : stimulation ovarienne selon le protocole de double stimulation ovarienne dans notre centre.

II- ANALYSE STATISTIQUE

Les données sociodémographiques et les caractéristiques cliniques ont été recueillies et analysées.

Une analyse descriptive des paramètres des différents échantillons de populations étudiés ainsi que de l'ensemble des données a été réalisée.

- La distribution des données quantitatives est exprimée selon la moyenne, l'écart-type et les extrêmes
- La distribution des données qualitatives est exprimée en fréquence avec l'IC95% lorsque nécessaire.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel et du logiciel de statistiques en ligne *pvalue.io*. Le degré de significativité retenu dans cette étude est $p < 0.05$. Pour les données qualitatives, les études comparatives ont été réalisées à l'aide du test de Chi-2 ou, lorsque les conditions d'applications du test du Chi-2 ne pouvaient pas être respectées, un test exact de Fisher.

Les tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les données quantitatives selon les effectifs et les distributions de variables.

III- RESULTATS

II-1 Etude comparative du protocole de stimulation ovarienne Random Start par rapport au protocole standard

III-1.1 Caractéristiques de la population de l'étude

La population de cette analyse comparative a été divisée en deux groupes en fonction du type de protocole utilisé pour la stimulation de l'ovulation. Le groupe 1 regroupe les patientes stimulées selon le protocole conventionnel, et le groupe 2, les patientes stimulées selon le protocole Random Start.

En revanche, 8 patientes ont été stimulées à 2 reprises : 2 ont été stimulées 2 fois selon le protocole standard, 2 ont été stimulées 2 fois selon le protocole *Random Start* et enfin 2 ont eu 2 stimulations : une selon chaque protocole.

Nous avons au total 52 patientes incluses dont 2 patientes, qui ont été stimulées une fois selon chaque protocole, et ont donc été comptées à 2 reprises pour ne pas induire de biais.

Concernant le type de pathologie cancéreuse, 3 groupes ont été définis en fonction de la prévalence de la pathologie : le cancer du sein est nettement majoritaire dans cette population de femmes jeunes, suivi du lymphome Hodgkinien.

Enfin, le dernier groupe « autres » a regroupé l'ensemble des autres atteintes qui représentaient un faible effectif par pathologie : 2 cancers colorectaux, 2 astrocytomes, 2 lymphomes non-Hodgkinien, 1 mélanome, 1 cancer de l'hémi-langue, 1 syndrome myélo-dysplasique, 1 leucémie myéloïde chronique, 1 tératome immature de l'ovaire, 1 cancer du col utérin

Soit un total de 54 patientes comparées dans ce tableau *(Tableau 6)* .

Variable clinique	Groupe 1 (n = 28)	Groupe 2 (n = 26)	p-value
Age	30.8 (± 6.32)	30.3 (± 5.63)	0.66
IMC (n = 52)	22.3 (± 4.54)	21.7 (± 3.01)	0.69
Gestité	0.964 (± 1.60)	0.731 (± 1.34)	0.46
Parité	0.357 (± 0.559)	0.385 (± 0.752)	0.79
Tabac	9 (32%)	10 (38%)	0.84
AMH (n = 50)	2.14 (± 1.37)	2.72 (± 2.03)	0.37
CFA (n = 49)	10.4 (± 4.41)	16.1 (± 10.4)	***< 0.01***
Type de Cancer :			
- ***Cancer du sein***	14 (50%)	16 (62%)	
- ***Lymphome Hodgkinien***	6 (21%)	4 (15%)	0.84
- ***Autres***	8 (29%)	6 (23%)	

Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 54 patientes sauf quand cela est précisé par n. Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 6 : Analyse comparative des caractéristiques des patientes de l'étude en fonction du groupe de protocole auquel elles ont été affectées.

Ces 2 groupes sont comparables concernant les variables d'âge, d'IMC, de gestité, de parité, d'AMH ainsi que de consommation tabagique car il n'existe aucune différence significative entre eux.

Concernant le CFA la *p-value* ***< 0.01*** traduit donc une différence significative entre les 2 groupes.

III.1.2 Analyse comparative du protocole Random Start par rapport au protocole standard.

Variable	Groupe 1 (n = 30)	Groupe 2 (n = 28)	*p-value*
Nombre d'ovocytes matures (MII)	6.20 (± 5.24)	9.43 (± 5.90)	***< 0.01***
Durée de la stimulation ovarienne (jrs)	10.3 (± 1.67)	11.2 (± 1.96)	0.085
Nombre d'ovocytes ponctionnés	8.70 (± 6.30)	12.8 (± 7.91)	***0.017***
Dose totale de gonadotrophines (UI)	3054 (± 927)	3073 (± 1107)	0.83
Délai de prise en charge en oncofertilité (jrs)	9.81 (± 9.79)	1.64 (± 2.28)	***< 0.001***

Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 58 patientes sauf quand cela est précisé par n. Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 7 : Analyse comparative des résultats de l'étude entre les deux groupes Random Start versus conventionnel

Le nombre d'ovocytes matures obtenus, critère de jugement principal, est significativement plus important dans le groupe *Random Start* par rapport au groupe classique : 9.43 dans le groupe 2 versus 6.20 dans le groupe 1, p < 0.01 *(figure 28)*.

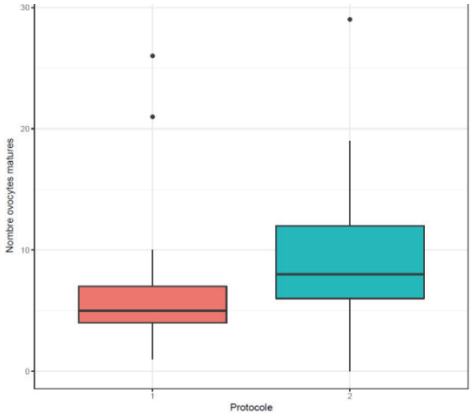


Figure 28 : Description de la distribution du nombre d'ovocytes matures en fonction du type de protocole effectué : Random Start ou Conventionnel.

Le nombre d'ovocytes ponctionnés montre également une supériorité significative dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 (12.8 versus 8.7 respectivement, avec un p = 0.017).

La durée de la stimulation ovarienne ainsi que la dose totale de gonadotrophines utilisée n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes, avec, respectivement, p = 0.085 et p = 0.83.

Enfin, concernant le délai de prise en charge en oncofertilité, il existe une différence significative majeure entre les deux groupes avec 9.81 jours de délai de prise en charge dans le groupe 1 comparé à 1.64 jours dans le groupe 2, soit un p < 0.001 *(figure 29)*.

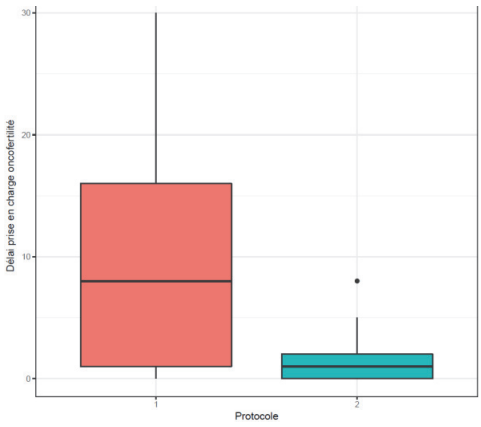


Figure 29 : Description de la distribution du délai de prise en charge en oncofertilité en fonction du type de protocole effectué : Random Start ou Conventionnel.

III.2 Etude comparative du protocole de stimulation ovarienne Random Start en phase folliculaire tardive comparé à la phase lutéale

III.2.1 Caractéristiques de cette population de l'étude

26 patientes ont été incluses dans le groupe 2, stimulées selon de le protocole *Random Start*. Ces patientes ont été réparties en 2 sous-groupes : A pour les patientes stimulées en phase folliculaire tardive, soit 11 patientes, et B pour celles stimulées en phase lutéale, soit 16 patientes. 1 patiente a été stimulée 2 fois en phase folliculaire tardive et une patiente a été stimulée 1 fois en phase folliculaire tardive et 1 fois en phase lutéale, et a donc été comptabilisée 2 fois dans ce recueil *(Tableau 8)*.

Variable clinique	Groupe A (n = 12)	Groupe B (n = 16)	*p-value*
Age	29.7 (± 6.25)	30.6 (± 5.19)	0.96
IMC	22.7 (± 3.23)	20.9 (± 2.58)	0.17
Gestité	0.636 (± 1.03)	0.750 (± 1.53)	1
Parité	0.455 (± 0.688)	0.312 (± 0.793)	0.37
Tabac	4 (36%)	7 (44%)	1
AMH (n = 26)	2.71 (± 1.42)	2.82 (± 2.39)	0.55
CFA (n = 24)	15.4 (± 5.68)	16.5 (± 12.6)	0.45
Type de Cancer :			
- ***Cancer du sein***	5 (45%)	11 (69%)	
- ***Lymphome Hodgkinien***	2 (18%)	2 (12%)	0.47
- ***Autres***	4 (36%)	3 (19%)	

Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 28 patientes sauf quand cela est précisé par n. Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 8 : Analyse comparative des caractéristiques des patientes du groupe Random Start en fonction du sous-groupe de protocole auquel elles ont été affectées.

Ces 2 groupes sont comparables concernant les variables d'âge, d'IMC, de gestité, de parité, d'AMH, de CFA, du type de cancer, ainsi que de consommation tabagique car il n'existe aucune différence significative entre ces données.

III.1.2 Analyse comparative des patientes du groupe Random Start en fonction de la phase du cycle

Au sein du groupe de patientes stimulées selon le protocole *Random Start*, 2 sous-groupes ont été constitués en fonction de la phase du cycle à laquelle les patientes ont été stimulées : en phase folliculaire tardive pour 12 cycles, ou en phase lutéale pour 16 cycles *(Tableau 9)*.

Variable	Groupe 1 (n = 12)	Groupe 2 (n = 16)	*p-value*
Nombre d'ovocytes matures (MII)	7.75 (± 5.17)	10.7 (± 6.25)	0.16
Durée de la stimulation ovarienne (jrs)	11.5 (± 2.61)	10.9 (± 1.34)	0.37
Nombre d'ovocytes ponctionnés	10.8 (± 7.20)	14.3 (± 8.30)	0.23
Dose totale de gonadotrophines (UI)	3059 (± 1310)	3083 (± 973)	0.49
Délai de prise en charge en oncofertilité (jrs)	2.67 (± 3.03)	0.875 (± 1.09)	0.12

Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 28 patientes sauf quand cela est précisé par n. Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 9 : Analyse comparative des résultats entre les deux sous-groupes de patientes stimulées en phase folliculaire tardive ou lutéale au sein du groupe Random Start.

Cette analyse comparative entre les 2 sous-groupes de patientes stimulées selon le protocole *Random Start* en phase folliculaire tardive ou lutéale, ne montre pas de différence significative quelque soit la variable étudiée.

III.3 Etude comparative du nombre d'embryons obtenus, ainsi que du taux de fécondation en fonction du protocole utilisé.

Pour cette analyse comparative, seules les patientes pour lesquelles des embryons ont été congelés ont été incluses, soit 21 cycles de simulation (36%). Elles ont été divisées en deux groupes en fonction du type de protocole utilisé : le groupe 1 regroupe les patientes du protocole conventionnel, et le groupe 2, celles du protocole Random Start.

Ces 2 groupes sont comparables car il n'existe aucune différence significative entre eux concernant les critères : âge, BMI, gestité, parité, consommation tabagique ainsi que la réserve ovarienne avec l'AMH et le CFA *(Tableau 10)*.

Variable	Groupe 1 (n=13)	Groupe 2 (n=8)	p
Age	32.6 (±5.42)	33 (±4.87)	0.83
IMC (n=20)	22.8 (± 5.83)	21.8 (± 2.71)	1
Gestité	2.846 (± 1.41)	1 (± 2.07)	0.81
Parité	0.385 (± 0.506)	0.625 (± 1.06)	0.9
Tabac	5 (38%)	3 (38%)	1
CFA (n=19)	10.2 (± 5.34)	15 (± 3.06)	0.056
AMH (n=20)	2.06 (± 0.932)	3.16 (± 1.78)	0.12
Nombre d'embryons	3.31 (± 1.60)	4.5 (± 2.45)	0.34
Taux de fécondation (%)	80.3 (± 25.4)	83.1 (± 25.2)	0.84

Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 21 patientes sauf quand cela est précisé par n. Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 10 : Analyse comparative du nombre d'embryons congelés ainsi que du taux de fécondation entre les deux groupes Random Start et conventionnel

L'analyse comparative ne met pas en évidence de différence significative en ce qui concerne le nombre d'embryons cryoconservés ni le taux de fécondation avec, respectivement, un p à 0.34 et un p à 0.84.

III.4 Influence de l'adjonction de Létrozole pendant la stimulation ovarienne chez les patientes ayant un cancer du sein

Le Létrozole a été ajouté au protocole des patientes ayant un cancer pour limiter l'hyperstradiolémie secondaire à la stimulation ovarienne. Nous avons étudié son influence sur les résultats de l'étude en analyse multivariée. La population a été divisée en 2 groupes : le groupe 1 de 33 patientes traitées par Létrozole et un groupe 2 de 25 patientes n'ayant pas reçu de Létrozole chez les patientes ayant eu un cancer autre que le cancer du sein.

	moyenne	*p*
Létrozole		
+ Létrozole 1 (n = 33)	8.06 (± 5.79)	0.65
- Létrozole 2 (n = 25)	7.36 (± 5.79)	

Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 11 : Analyse comparative du nombre d'ovocytes matures obtenus en fonction de l'adjonction de Létrozole ou non à la stimulation ovarienne.

La moyenne du nombre d'ovocytes matures obtenus n'est pas statistiquement différente dans le groupe ayant reçu du Létrozole par rapport au groupe sans, avec un p à 0.65. L'ajout du létrozole n'a pas d'impact sur le nombre d'ovocytes.

III.5 Analyse multivariée en ajustant sur les variables de confusion

Nous avons réalisé des analyses multivariées pour déterminer le lien statistique entre le nombre d'ovocytes matures et le type de protocole tout en ajustant sur les variables de confusion : l'âge et l'AMH.

Pour les différentes analyses multivariées, la distribution des résidus ne suivant pas une loi normale, nous avons calculé des intervalles de confiance et les p-value par bootstrap (1000 itérations).

III.5.1 Ajustement sur l'âge

La distribution ne suivant pas une loi normale nous avons défini 5 classes d'âges :

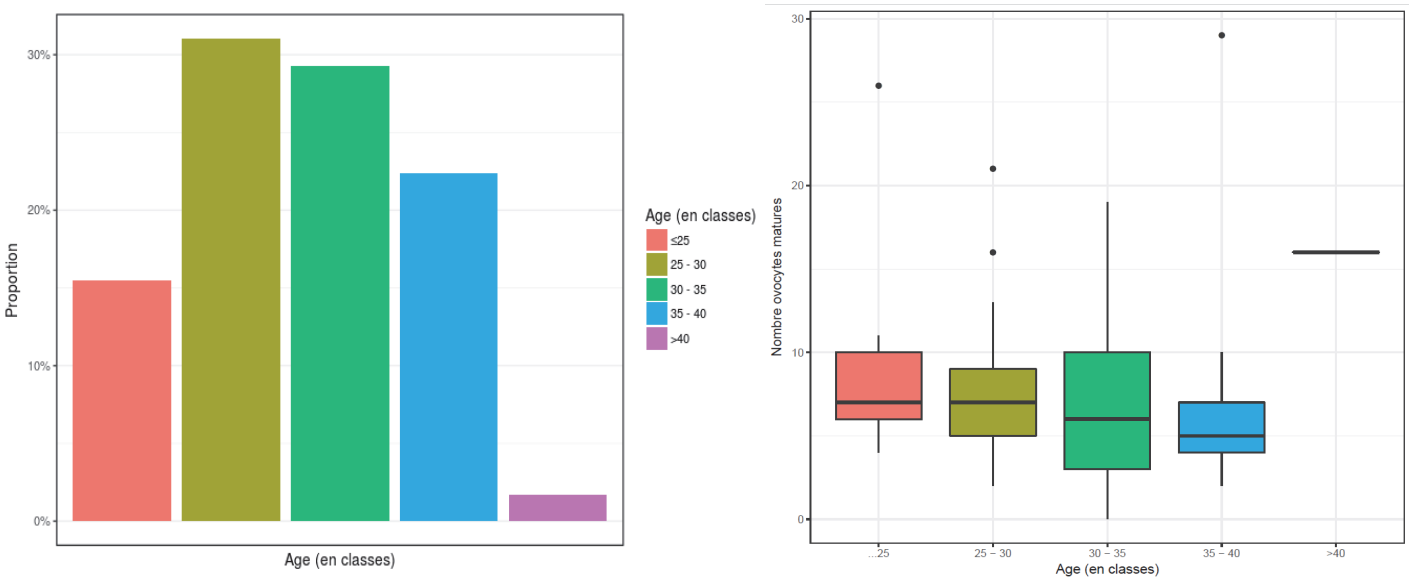


Figure 30 et 31 : Répartition de la variable âge par classes ; Description de la distribution du nombre d'ovocytes matures en fonction de l'âge

Lorsque l'on compare le nombre d'ovocytes entre ces 5 classes d'âges, il n'y a pas de différence significative, p = 0.35.

Variables		Coefficients	p	P global
Protocole	2 vs 1	3.06 [-0.305 ; 6.59]	0.0509	0.0509
Age (classes)	25-30 vs ≤ 25	-0.604 [-9.35 ; 3.24]	0.8	0.57
	30-35 vs ≤ 25	-2.39 [-11 ; 1.55]	0.33	-
	35-40 vs ≤ 25	-1.51 [-8.68 ; 4.21]	0.53	-
	40 vs ≤ 25	5.53 [-3.08 ; 8.52]	0.25	-

Tableau 12 : Analyse multivariée du nombre d'ovocytes matures obtenus en fonction du protocole en ajustant sur l'âge

En ajustant sur l'âge, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative entre le nombre d'ovocytes matures et le type de protocole.

III.5.2 Ajustement sur l'AMH

Il existe une corrélation linéaire statistiquement significative entre Nombre ovocytes matures et AMH (p **<0.001**).

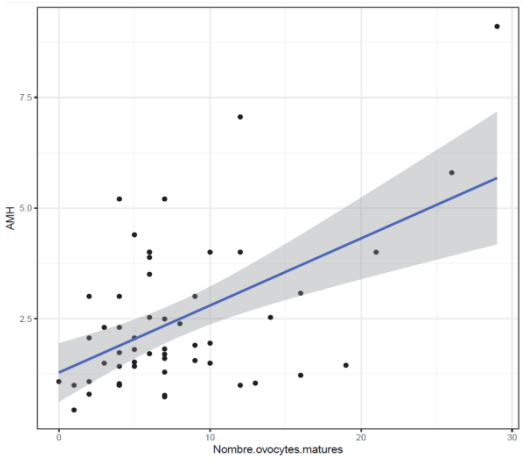


Figure 32 : Description de la répartition de l'AMH en fonction du nombre d'ovocytes matures.

Variables		Coefficient	p
Protocole	2 vs 1	2.12 [-0.950 ; 4.71]	0.12
AMH	(+ 0.1)	0.168 [0.0393 ; 0.305]	< 0.001

Tableau 13 : Analyse multivariée du nombre d'ovocytes matures obtenus en fonction du protocole en ajustant sur l'AMH

En ajustant sur l'AMH, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative entre le nombre d'ovocytes matures et le type de protocole.

III.6 Analyse permettant d'établir une limite d'éligibilité des patientes en cryopréservation ovocytaire sur l'âge et l'AMH

III.6.1 Eligibilité des patientes en fonction de l'âge

Nous avons voulu établir une limite d'âge pour déterminer les patientes éligibles à une cryoconservation ovocytaire.

Variable	Age < 38 ans (n = 51)	Age > 38 ans (n = 6)	p-value
Nombre d'ovocytes matures	8.02 (± 5.86)	4 (± 1.90)	***0.039***

Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 14 : Tableau traduisant la significativité d'un seuil d'âge par rapport au nombre d'ovocytes matures obtenus.

L'interprétation exacte est que le rang moyen du nombre d'ovocytes matures est statistiquement différent suivant l'âge seuil de 38 ans avec un p = **0.039**.

III.6.2 Eligibilité des patientes en fonction de l'AMH

Nous avons voulu établir un seuil minimal d'AMH pour évaluer l'éligibilité des patientes à une cryoconservation ovocytaire.

Variable	AMH < 1.1 (n = 12)	AMH ≥ 1.1 (n = 42)	p-value
Nombre d'ovocytes matures	4.75 (± 4.25)	8.64 (± 6.10)	***0.016***

Les résultats sont exprimés en moyennes et écarts-types.

Tableau 15 : Tableau traduisant la significativité d'un seuil d'AMH par rapport au nombre d'ovocytes matures obtenus.

L'interprétation exacte est que le rang moyen du nombre d'ovocytes matures est statistiquement différent suivant le seuil d'AMH établi à 1.1 avec un p à **0.016**.

IV- DISCUSSION

IV.1 Les principaux résultats de notre étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective au sein du CECOS du CHU de Bordeaux depuis la mise en place de la préservation de la fertilité féminine dans notre centre en septembre 2013, jusque fin mai 2018, soit sur une période de 5 ans et 10 mois. Les patientes incluses dans notre étude étaient des femmes jeunes présentant une pathologie cancéreuse, et pour lesquelles une cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire était indiquée.

Dans le cadre oncologique, la préservation de fertilité se fait le plus souvent dans un contexte d'urgence. La nécessité de gain de temps a abouti à la mise au point d'un protocole de stimulation ovarienne novateur en 2011 aux Etats-Unis, le protocole *Random Start*, qui s'est répandu très rapidement à la sphère mondiale.

L'objectif de notre étude était de montrer la non-infériorité quant à l'utilisation de ce protocole Random Start, par rapport au « Gold-Standard » en stimulation de l'ovulation en urgence dans le contexte de préservation de fertilité chez la femme jeune présentant un cancer.

Le choix du type de protocole *Random Start utilisé* dans notre centre s'est fait sur le critère de simplicité d'emploi pour une meilleure reproductibilité de celui-ci au sein de notre service. De plus, aucune étude n'a actuellement été publiée comparant les différents types de protocoles *Random Start* entre eux. Cette absence de supériorité d'un protocole dans la littérature médicale nous a laissé la liberté de décider du protocole à appliquer.

Pour cela, nous avons dans un premier temps réalisé une analyse univariée, complétée, dans un deuxième temps, par une analyse multivariée en ajustant sur les facteurs de confusion de l'étude : l'âge et l'AMH. En effet, notre étude étant non randomisée ce complément d'analyse était nécessaire.

52 patientes ont été incluses chez lesquelles 58 cycles de stimulation ovarienne ont été réalisés. 30 cycles selon le protocole conventionnel et 28 cycles selon le protocole *Random Start*.

IV.1.1 L'analyse univariée

Le critère de jugement principal, le nombre d'ovocytes matures obtenus, était significativement plus important dans le groupe *Random Start* par rapport au groupe conventionnel : 9.43 versus 6.20 respectivement, avec un $p < 0.01$, ce qui a traduit non seulement sa non-infériorité mais surtout sa supériorité en termes de rendement.

Un des objectif secondaire de l'étude était d'évaluer la reproductibilité externe du protocole Random Start en comparant les caractéristiques de ce protocole de stimulation ovarienne au gold-standard puis à la littérature.

Les 2 critères permettant de l'évaluer étaient la dose totale de gonadotrophines utilisée, ainsi que la durée totale de jours de stimulation ovarienne. Ces 2 caractéristiques n'ont pas montré de différence significative entre les 2 protocoles avec, respectivement, $p = 0.83$ et $p = 0.085$. Ce qui signifie que les modalités de réalisation du protocole *Random Start* sont similaires à celles du protocole standard.

Le délai de prise en charge en oncofertilité est un résultat qui a toute son importance puisqu'il a été montré une différence significative majeure entre les deux groupes avec 9.81 jours de délai de prise en charge dans le groupe de stimulation conventionnelle, par rapport à 1.64 jours dans le groupe *Random Start*, soit un $p < 0.001$. Cette donnée correspond au délai entre la première consultation dans le service de médecine de la reproduction et le jour d'initiation du protocole.
En revanche certains délais étaient incompressibles comme la date de chirurgie prévue, une patiente sous pilule au moment de la consultation et nécessitant d'attendre un « wash-out » de 5 jours, ou encore une patiente en voyage au Maroc, pour laquelle un protocole de type *Random Start* n'a pu être débuté qu'à son retour. Nous avons donc décidé d'établir un « délai de prise en charge en oncofertilité » plutôt qu'un délai se basant sur la date de première consultation en PF pour prendre en compte tous ces délais incompressibles et avoir un meilleur reflet du délai réel.
De plus, dans certains cas la chimiothérapie a du être décalée pour permettre la stimulation ovarienne, ce qui aurait pu être évité si la date de première consultation en PF avait été programmée avant la chirurgie, permettant une organisation mieux adaptée. Néanmoins, un gain de temps dans la prise en charge de ces patientes par l'utilisation d'un protocole *Random Start* a été nettement démontré ce qui a un réel intérêt dans ce contexte.

Enfin, en terme de nombre d'embryons cryoconservés ainsi que de taux de fécondation, il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec, respectivement, un p à 0.34 et un p à 0.84. Les embryons obtenus selon le protocole Random Start ont les mêmes compétences de développement précoce que les ovocytes issus du protocole standard.

Concernant le groupe de patientes stimulées selon le protocole *Random Start*, il a été divisé en 2 sous-groupes en fonction de la phase du cycle à laquelle les patientes ont débuté leur stimulation ovarienne : en phase folliculaire tardive ou en phase lutéale. L'analyse comparative entre ces 2 sous-groupes n'a montré aucune différence significative quelque soit la variable étudiée, et permet donc la possibilité d'utilisation de l'un ou l'autre des 2 protocoles sans induire un risque de perte de chance de la patiente en termes de rendement d'ovocytes matures.

Enfin, nous avons montré que l'adjonction du Létrozole n'avait aucune influence sur les résultats. Il en résulte que, même s'il n'a pas été démontré que le Létrozole diminuait le risque de récidive de cancer du sein, il est indiqué chez ces patientes en cours de stimulation sans engendrer de diminution du rendement.

IV.1.2 L'analyse multivariée

Lorsque l'on prend en compte les variables de confusion : âge et AMH, la différence significative en termes de nombres d'ovocytes matures obtenus en fonction du protocole, retrouvée en analyse univariée disparaît.

Ce résultat s'explique tout d'abord par le fait que l'âge et l'AMH sont des facteurs de confusion connus, il est normal qu'ils influent sur le résultat.

Le CFA est aussi un facteur de confusion que nous n'avons pas pris en compte lors de l'analyse multivariée car, comme il sera décrit ultérieurement, ce facteur présente trop de biais.

Il serait intéressant de mesurer plus précisément l'impact de ces facteurs de confusion sur le résultat de l'analyse univariée, mais la faiblesse numérique de l'échantillon ne le permet pas.

Enfin, la randomisation des patientes dans notre étude aurait été nécessaire. En revanche, il est difficile de randomiser les patientes sachant qu'un des critères principaux de l'étude est le délai de prise en charge. De plus, l'inclusion des patientes dans un bras de protocole est dépendante du jour du cycle auquel elle se présente lors de la première

consultation de préservation de fertilité. Il serait donc, par exemple, irréalisable d'inclure une patiente dans le bras conventionnel si elle se présente au 6ème jour du cycle.

L'étude montre une tendance avec une différence du nombre d'ovocytes matures obtenus selon le type de protocole utilisé en faveur du protocole *Random Start*, mais qui ne peut être considérée comme significative car nous ne pouvons pas déterminer l'importance de l'influence du Hasard sur cette différence.

Une étude prospective randomisée nécessitant un effectif de patientes plus important serait nécessaire.

IV.2 Les forces et les faiblesses de notre étude

IV.2.1 Les forces

Cette étude a permis de faire l'état des lieux et de montrer l'intérêt d'utilisation du Protocole Random Start depuis son instauration dans notre service de PF. Non seulement en termes de rendement quant au nombre d'ovocytes matures vitrifiés, mais aussi au niveau du délai de prise en charge avec un gain de temps majeur dans le circuit d'oncofertilité depuis la mise en place de cette technique.

De plus, des études comparant le protocole *Random Start* et le « Gold-Standard » en stimulation ovarienne ont déjà été réalisées, mais il n'existe, à ce jour, que peu de publications dans la littérature médicale et aucune étude française sur ce sujet.

Dans notre étude, 3 patientes ont pu bénéficier de deux stimulations ovariennes consécutives au sein d'un même cycle correspondant, comme nous l'avons décrit précédemment, à la technique de double stimulation de l'ovulation intitulée *Duostim*. Cette méthode n'a été possible que par la création de la stimulation de type Random Start, permettant de stimuler à n'importe quel moment du cycle, et donc, d'enchaîner deux stimulations dans le même cycle.
Il en résulte un meilleur rendement avec un nombre d'ovocytes matures obtenus augmenté. Les patientes concernées étaient la 20, la 30 et la 49 avec, respectivement : 6 puis 10, 4 puis 2 et enfin, 7 puis 4 ovocytes matures vitrifiés au décours des 2 stimulations ovariennes.

Enfin, nous avons utilisé dans notre étude le protocole utilisant les GnRH-antag réduisant les risques d'HSO, et choisi d'y adjoindre un déclenchement par GnRH-ag ce qui a rendu ce risque nul. De plus, aucune complication n'a été rapportée au cours de l'étude.

IV.2.2 Les faiblesses

L'une des principales faiblesses de cette étude est l'effectif réduit de la population. Le cancer de la femme jeune reste une pathologie rare, et le fait de ne sélectionner que les patientes électives à une cryoconservation ovocytaire réduit encore plus cet effectif. De plus, le problème de délai de prise en charge entre le circuit oncologique et le CECOS est aussi un facteur limitant. En effet 9 patientes ont été récusées au début de notre étude car le délai entre la première consultation au sein de notre centre et la date programmée du premier traitement gonadotoxique était trop courte pour entamer une prise en charge adaptée.

Parmi les études étudiant le protocole *Random Start* dans une population de femmes atteintes de cancer, les effectifs étaient de 12 à 35 patientes incluses dans le groupe des patientes stimulées selon le protocole *Random Start*. Seule l'étude internationale fertiPROTEKT réalisée par Von Wolff et al., en 2016, menée au sein de 85 centres, a recruté 212 patientes dans le bras *Random Start*.

Le caractère rétrospectif de l'étude est aussi un facteur limitant, mais il n'existe, à ce jour, aucune étude prospective dans la littérature médicale, hormis une étude menée par Martinez et al., en 2014, mais au sein d'une population de donneuses.

L'évaluation de la réserve ovarienne via l'AMH et le CFA a été difficile car l'AMH ne montrait pas de différence significative en analyse univariée entre les groupes de protocoles *Random Start* et de protocole conventionnel, alors que le CFA était significativement différent entre les 2 groupes.

Ces incohérences entres les variables d'AMH et de CFA sont fréquentes dans cette étude, avec des AMH ne correspondant pas au CFA en regard ou inversement. Il serait donc important d'établir quelle variable de l'AMH ou du CFA serait la plus fiable pour évaluer la réserve ovarienne d'une patiente.

L'AMH est une donnée issue d'un dosage plasmatique à n'importe quel moment du cycle, permettant une évaluation objective et non contraignante de la réserve ovarienne.

Sa variabilité intra-individuelle à court terme ne montre pas de fluctuation inter- ni intra-cycle menstruel permettant une liberté non négligeable quant au moment du prélèvement. Enfin, la reproductibilité inter-laboratoires a été nettement améliorée depuis l'avènement des dosages automatisés en 2014. Une contrainte importante reste malheureusement d'actualité : le remboursement du dosage de l'AMH, même s'il est pratiqué par certaines mutuelles, ne l'est pas encore par la sécurité sociale.

En revanche, concernant le CFA, la reproductibilité inter-opérateurs est très faible de par la diversité de puissance des appareils d'échographie utilisés, ainsi que par la qualité de la formation des opérateurs. De plus, la nécessité de réaliser le CFA en début de cycle pour avoir la meilleure évaluation possible n'est malheureusement pas faisable systématiquement dans ce contexte d'urgence. L'évaluation du CFA est le plus souvent réalisée lors de la première consultation en oncofertilité, au moment du cycle où se présente la patiente, et par l'opérateur disponible, expérimenté ou non.

Il en résulte que la variable la plus fiable pour évaluer la réserve ovarienne est donc le dosage de l'AMH.

Une limite supplémentaire de notre étude est le respect des critères de prise en charge établis au sein de notre centre de préservation de fertilité. En effet, les seuils établis initialement par le centre comportaient : un âge ≤ 40 ans, une AMH ≥ 1 ng/ml et un CFA ≥ 7. Or, certaines patientes ne présentant pas tous ces critères ont été prises en charge. Notamment une patiente de 41 ans, qui présentait une réserve ovarienne correcte, ainsi que 3 patientes ayant des AMH < 1 ng/ml, et enfin 8 patientes présentant un CFA < 7.

Ceci est expliqué par l'instauration récente de cette technique de préservation de fertilité chez la femme, avec un faible recul. Il serait donc risqué de récuser certaines patientes sur des critères théoriques alors que ceux-ci n'ont pas été prouvés scientifiquement, car même la littérature médicale n'est pas consensuelle à ce sujet. Etablir des seuils d'éligibilité de patientes concernant les variables d'âge et de réserve ovarienne est donc difficile.

Nous avons, néanmoins, proposé des seuils d'éligibilité des patientes concernant l'âge et l'AMH : Un âge limite maximal proposé à 38 ans, et une AMH avec un seuil d'inclusion ≥ 1.1, ont montré une différence significative en terme de rendement avec, respectivement un p à 0.039 et un p à 0.016.

Ces résultats sont difficiles d'interprétation devant le faible effectif de la population. De plus, nous avons exclue la patiente de 41 ans devant son résultat inhabituel de 16 ovocytes matures qui est un biais de sélection car notre échantillon est moins représentatif, mais plus réaliste. En revanche cette dernière patiente révèle la difficulté

d'établir une limite d'âge, surtout dans un contexte oncologique où la fertilité future est le seul domaine permettant d'évoquer un Futur concret chez ces patientes.

De plus la littérature établi un seuil de 8 à 10 ovocytes cryoconservés par patiente dans l'espoir d'aboutir à une naissance vivante. Ce seuil aurait pu être utilisé pour définir un âge maximal d'inclusion ou un seuil minimal d'AMH. Or, avec pour objectif d'améliorer la pratique en augmentant le nombre de patientes éligibles à une double stimulation dans un même cycle et donc améliorer le rendement, le seuil de significativité initial a été conservé.

Enfin, lors de la stimulation ovarienne en phase lutéale, certains auteurs préconisent que pour induire la lutéolyse des cellules de la granulosa il faut dans un premier temps administrer des GnRH-antag avant de démarrer la stimulation ovarienne par des gonadotrophines ([125], [126]), comme nous l'avons fait au sein de notre étude.
En revanche, comme décrit dans la revue de la littérature de Grynberg et al. en 2018, d'autres auteurs ont par la suite montré, que débuter la stimulation ovarienne par gonadotrophines simultanément à l'instauration des GnRH-antag, n'avait aucun impact sur le rendement, la durée de stimulation ovarienne, ni sur la qualité ovocytaire évaluée par les taux de fécondation ([63], [124]).
L'application de ce protocole à notre service serait intéressante et permettrait un gain de temps supplémentaire dans la prise en charge.

IV.3 Comparaison des résultats à la littérature

Le protocole Random Start a été étudié à plusieurs reprises dans la littérature médicale, et, comme nous l'avons déjà vu, dans différentes populations de patientes. Nous avons comparé les résultats de notre étude concernant les femmes atteintes d'un cancer avec les 2 principales publications les plus récentes qui ont également été réalisées dans un contexte de préservation de la fertilité. Les essais comparaient le plus souvent les protocoles *Random Start* au protocole standard. Le critère de jugement principal était semblable à l'ensemble des études : le nombre d'ovocytes matures vitrifiés ou mis en fécondation.
Nous avons sélectionné les critères qui étaient communs à la majorité des publications pour établir les critères de jugement secondaires de notre propre étude : le nombre d'ovocytes matures obtenus, le nombre d'ovocytes ponctionnés, la durée de la stimulation ovarienne, la dose totale de gonadotrophines utilisée et le délai de prise en charge en oncofertilité.

Dans notre étude, le nombre d'ovocytes matures, critère de jugement principal, n'a pas été retrouvé significativement différent entre les différents groupes étudiés en fonction d'une stimulation effectuée classiquement en phase folliculaire précoce, en phase folliculaire tardive ou encore en phase lutéale : 6.20, 7.75 et 10.7 respectivement. Il en est de même dans la littérature médicale : l'étude de Von Wolff et al., en 2016, qui a le plus gros effectif de 684 patientes dont la majorité dans un contexte oncologique, dont 472 stimulées selon le protocole classique, 109 en phase folliculaire tardive, et 103 en phase lutéale, retrouvait respectivement 11.6, 13.9 et 13.6 ovocytes matures [124]. Cakmak et al., en 2015, ont inclus 212 patientes dans leur étude dont 136 stimulées selon le protocole conventionnel, 32 en phase folliculaire tardive et 44 en phase lutéale. Leurs résultats en termes d'ovocytes matures obtenus étaient respectivement : 11, 12 et 10 ovocytes, et n'étaient pas significativement différents [123].

Nous avons comparé nos critères secondaires : nombre de jours de stimulation ovarienne et dose totale de gonadotrophines utilisée, à l'étude de Von Wolff et al., et nous retrouvons des résultats similaires. En termes de durée de stimulation ovarienne nous retrouvions : protocole standard : 10.3 jours, phase folliculaire tardive : 11.5 jours et phase lutéale : 10.9 jours, comparables à ceux de l'équipe de Von Wolff qui retrouvait respectivement : 10.8, 10.6 et 11.5 jours [124].
Concernant la dose totale de gonadotrophines utilisée, les résultats étaient légèrement

plus importants dans notre étude avec, en fonction de la phase du cycle : 3054 UI, 3059 UI et 3083 UI, alors que dans l'étude de von Wolff, ils retrouvaient 2496 UI, 2529 UI, et 2970 UI, sans différence significative entre les groupes [124].

Enfin, les taux de fécondation entre les protocoles classiques et Random Start, ne montrent pas de différence significative dans notre étude avec, respectivement, 80.3% et 83.1%. Ils sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Cakmak, respectivement 79% et 86.5% [123].

Pour le cancer du sein, nous avons utilisé le Létrozole, parallèlement à la FSH, pour diminuer les taux sériques d'estradiol en cours de stimulation. Notre étude ne retrouve aucune différence significative en termes de nombre d'ovocytes reccueillis entre les 2 protocoles, ce qui va dans le sens de la littérature médicale [92]. Le nombre d'ovocytes moyen obtenus au sein des publications était de 11.8 ovocytes.

En 2007, Madrigano et al. retrouvaient au sein de leur population de 23 patientes présentant un cancer du sein et stimulées avec le protocole standard, une moyenne de 31.1 jours de délai entre la première consultation en oncofertilité et la ponction [132]. Depuis l'instauration du protocole Random Start, cette durée a nettement diminué : le délai de prise en charge moyen de 1.64 jours après la première consultation en oncofertilité permettait une ponction entre le 12ème et le 15ème jour du cycle, et donc un gain de temps précieux. En effet, cette stratégie de prise en charge rapide est équivalente à la MIV qui permettrait une ponction en moyenne 13 jours après la première consultation [59].
De plus, Letourneau et al., dans leur parution de 2017, ont montré que la stimulation ovarienne dans le cadre du cancer n'avait pas d'impact sur la prise en charge oncologique : 38.1 jours contre 39.4 jours entre la confirmation diagnostique du cancer et le début de la chimiothérapie [133]. En comparant à la durée de prise en charge dans notre étude, un délai de 38 jours avant l'instauration d'une chimiothérapie permettrait la réalisation de deux cycles de stimulation ovarienne consécutifs.

IV.4 Les perspectives

Lorsque l'on compare le nombre de patientes de moins de 40 ans prises en charge pour un cancer en Aquitaine avec le nombre de PF réalisées chez ces mêmes patientes, il apparaît un différentiel notable *(Tableau 16)*.
En effet, lors de l'année 2016, seulement 43 préservations de la fertilité féminine ont été effectuées, alors qu'il a été enregistré 1094 patientes ayant moins de 40 ans et atteintes d'un cancer lors de la première présentation en RCP, soit 4%.
De plus, l'on peut noter qu'entre 2014 et 2016, le taux de préservations de la fertilité réalisées au CPFA a nettement évolué car il a doublé, mais il reste malheureusement bas.

Il est donc urgent et nécessaire d'améliorer notre pratique par diverses possibilités, pour palier à ce problème de prise en charge en oncofertilité.

	Année 2014		Année 2015		Année 2016	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Nombre de cas de cancers des patientes < 40 ans	980	100%	1034	100%	1094	100%
Nombre de consultations d'oncofertilité au CPFA	41	4%	43	4%	102	9%
Nombre de PF réalisées au CPFA	15	2%	17	2%	43	4%

Tableau 16 : Différentiel entre le nombre de patientes ≤40 ans présentées en RCP pour cancer et nombre de PF réalisées au CPFA des 3 dernières années [134].

Tout d'abord, il faudrait systématiser le parcours de soins en oncofertilité pour faciliter l'abord de ce sujet avec la patiente, simplifier sa prise en charge et gagner un temps précieux entre le circuit oncologique et la médecine de la reproduction.
Des plaquettes d'information, réalisées par le CECOS du CHU de Bordeaux, adressées aux patientes concernées, devraient leur être distribuées dés la première consultation oncologique pour qu'elles puissent prendre connaissance le plus tôt possible des différents services auxquels elles ont accès et qui leurs donnent des perspectives d'avenir.
Nous avons récupéré les fiches de RCP des différents centres d'oncologie de Bordeaux, et il n'existe pas à ce jour, pour la majorité, d'onglet concernant la fertilité future de ces patientes (cf. annexes).

C’est pour cela que nous proposons d’intégrer au sein de ces fiches de RCP, un espace dédié à la prise en charge en préservation de la fertilité avec, notamment, une case à cocher, si la patiente est éligible à une prise en charge en oncofertilité.
De plus, ajouter un dosage de l’AMH plasmatique à un bilan oncologique d’évaluation initiale de la patiente serait également un gain de temps.

Enfin, à la fin de la RCP, un système de mail sécurisé ou de fax pourrait alors être adressé par l’infirmière présente en RCP au CPFA, avec, en retour, une proposition de consultation en urgence dans le service de PF. Ainsi, l’intéraction entre les médecins oncologues et les médecins du CPFA serait facilitée.

Cette prise en charge systématisée au sein du circuit d’oncofertilité permettra une économie de temps pour ne plus avoir à récuser de patiente pour ce motif, et permettre une meilleure prise en charge dans ce domaine.

En effet, la possibilité de stimuler les patientes à n’importe quel moment du cycle, soit, dès la première consultation de PF, par l’avènement de la technique Random Start, associée au gain de temps dans la prise en charge de ces patientes par la systématisation du circuit d’oncofertilité, vont permettre de pouvoir mettre en place, plus fréquemment, voire systématiquement la *Duostim*.
Ainsi, l’application la plus intéressante du protocole Random Start est le concept de la double stimulation ovarienne pendant le même cycle pour maximiser le nombre d’ovocytes obtenus sur une durée la plus courte possible.
Cette augmentation du rendement en termes d’ovocytes matures ou d’embryons cryopréservés induit une augmentation du potentiel de fertilité de ces patientes.

De plus, cette nouvelle organisation permettrait la mise en place dans de meilleures conditions, d’un accompagnement psychosocial personnalisé mieux adapté autour de la pathologie cancéreuse, mais aussi, pour permettre d’accepter moins difficilement une hypofertilité future potentiellement irréversible.

CONCLUSION

Le nombre de femmes jeunes chez lesquelles un cancer est diagnostiqué augmente chaque année. Heureusement, les avancées médicales permettent d'augmenter également les taux de survie. La préservation de la fertilité est donc devenue fondamentale dans la prise en charge multidisciplinaire des jeunes patientes dont les traitements pourraient altérer la fonction de reproduction. Améliorer leur qualité de vie est devenu une priorité. Si la préservation de la fertilité masculine demeure codifiée, la complexité de la folliculogenèse, son faible rendement, ainsi que l'accessibilité aux ovaires par des techniques plus invasives, expliquent son émergence plus récente chez la femme.

Malgré l'existence de multiples techniques de préservation de la fertilité chez la femme, celle qui reste indiquée en première intention et la plus efficace demeure la cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire. Son utilisation avait initialement nécessité un délai de prise en charge long et contraignant.

L'exploitation de la théorie des multiples vagues de maturation folliculaires a permis l'avénement des protocoles *Random Start*. Notre étude va dans le sens de la littérature médicale actuelle en montrant l'intérêt de ce protocole par un gain de temps précieux dans la prise en charge de ces patientes sans répercussion négative en termes de rendement ni de qualité ovocytaire.

L'objectif principal de cette étude est l'amélioration du circuit de prise en charge en oncofertilité par sa simplification et sa systématisation, mais également par la sensibilisation des patientes et du monde médical à la préservation de la fertilité pour permettre à plus de femmes d'y avoir accés. De plus, l'utilisation du protocole Random start dans notre pratique courante a permis un gain de temps, non négligeable, dans la prise en charge de ces patientes, permettant de l'intégrer plus facilement à la prise en charge oncologique. L'intérêt majeur de la mise en application du protocole Random Start, est la possibilité de réaliser la technique de Duostim, ce qui permettrait une augmentation importante du rendement ovocytaire. Par cette méthode, les femmes dont la réserve ovarienne serait altérée pourraient être incluses. L'amélioration des techniques permet donc d'ouvrir au plus grand nombre l'accès à la préservation de la fertilité et d'améliorer la fertilité future des jeunes patientes atteintes de cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. S. J. Lee *et al.*, « American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients », *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, nº 18, p. 2917-2931, juin 2006.

2. M. Comtet, C. Sonigo, C. Valdelièvre, N. Sermondade, C. Sifer, et M. Grynberg, « Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, nº 5, p. 443-453, mai 2015.

3. J. Bénard, J. Calvo, M. Comtet, A. Benoit, C. Sifer, et M. Grynberg, « Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 45, nº 5, p. 424-444, mai 2016.

4. *Code de la santé publique - Article L2141-11*, vol. L2141-11.

5. « Plan Cancer 2014-2019 - Ref : PLANKPNRT14 | Institut National Du Cancer ». http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019.

6. ISFP Practice Committee *et al.*, « Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 29, nº 6, p. 465-468, juin 2012.

7. « Committee Opinion No. 584: Oocyte Cryopreservation », *Obstet. Gynecol.*, vol. 123, nº 1, p. 221-222, janv. 2014.

8. F. Cardoso *et al.*, « The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, nº 18, p. 3355-3377, déc. 2012.

9. K. M. Ataya, J. A. McKanna, A. M. Weintraub, M. R. Clark, et W. J. LeMaire, « A Luteinizing Hormone-releasing Hormone Agonist for the Prevention of Chemotherapy-induced Ovarian Follicular Loss in Rats », *Cancer Res.*, vol. 45, nº 8, p. 3651-3656, août 1985.

10. W. J. Gradishar et R. L. Schilsky, « Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer », *Semin. Oncol.*, vol. 16, nº 5, p. 425-436, oct. 1989.

11. D. Meirow, H. Biederman, R. A. Anderson, et W. H. B. Wallace, « Toxicity of Chemotherapy and Radiation on Female Reproduction »:, *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 53, nº 4, p. 727-739, déc. 2010.

12. L. Kalich-Philosoph *et al.*, « Cyclophosphamide Triggers Follicle Activation and "Burnout"; AS101 Prevents Follicle Loss and Preserves Fertility », *Sci. Transl. Med.*, vol. 5, nº 185, p. 185ra62-185ra62, mai 2013.

13. D. Meirow, M. Epstein, H. Lewis, D. Nugent, et R. G. Gosden, « Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 16, nº 4, p. 632-637, avr. 2001.

14. W. H. Wallace, S. M. Shalet, J. H. Hendry, P. H. Morris-Jones, et H. R. Gattamaneni, « Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte », *Br. J. Radiol.*, vol. 62, nº 743, p. 995-998, nov. 1989.

15. W. H. B. Wallace, R. A. Anderson, et D. S. Irvine, « Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? », *Lancet Oncol.*, vol. 6, nº 4, p. 209-218, avr. 2005.

16. E. C. Larsen, K. Schmiegelow, C. Rechnitzer, A. Loft, J. Müller, et A. N. Andersen, « Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 83, nº 1, p. 96-102, janv. 2004.

17. K. A. Rodriguez-Wallberg et K. Oktay, « Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 32, nº 5, p. 390-396, juill. 2010.

18. E. Muñoz *et al.*, « Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors », *Fertil. Steril.*, vol. 103, nº 1, p. 205-213, janv. 2015.

19. J. Donnez, B. Martinez-Madrid, P. Jadoul, A. Van Langendonckt, D. Demylle, et M.-M. Dolmans, « Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review », *Hum. Reprod. Update*, vol. 12, nº 5, p. 519-535, sept. 2006.

20. H. O. D. Critchley et W. H. B. Wallace, « Impact of cancer treatment on uterine function », *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, nº 34, p. 64-68, 2005.

21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), « Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 365, nº 9472, p. 1687-1717, mai 2005.

22. C. Davies *et al.*, « Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 381, nº 9869, p. 805-816, mars 2013.

23. J. A. Petrek *et al.*, « Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, nº 7, p. 1045-1051, mars 2006.

24. M. E. Abusief, S. A. Missmer, E. S. Ginsburg, J. C. Weeks, et A. H. Partridge, « The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer », *Cancer*, vol. 116, nº 4, p. 791-798, févr. 2010.

25. J. C. Berger et C. L. Clericuzio, « Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 146A, nº 16, p. 2141-2144, août 2008.

[26] K. J. Ruddy *et al.*, « Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial) », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 151, nº 3, p. 589-596, juin 2015.

27. J. M. Letourneau *et al.*, « Pre-treatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer », *Cancer*, vol. 118, nº 6, p. 1710-1717, mars 2012.

28. F. J. Broekmans, M. R. Soules, et B. C. Fauser, « Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences », *Endocr. Rev.*, vol. 30, nº 5, p. 465-493, août 2009.

29. J. M. Letourneau *et al.*, « Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer », *Cancer*, vol. 118, nº 7, p. 1933-1939, avr. 2012.

30. S. M. Nelson, « Biomarkers of ovarian response: current and future applications », *Fertil. Steril.*, vol. 99, nº 4, p. 963-969, mars 2013.

31. K. Lutchman Singh *et al.*, « Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 96, nº 12, p. 1808-1816, juin 2007.

32. B. Yu *et al.*, « Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy », *Cancer*, vol. 116, nº 9, p. 2099-2105, mai 2010.

33. A. Weghofer, W. Dietrich, D. H. Barad, et N. Gleicher, « Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 26, nº 7, p. 1905-1909, juill. 2011.

34. A. W. Loren *et al.*, « Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update », *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, nº 19, p. 2500-2510, juill. 2013.

35. J. D. Kort, M. L. Eisenberg, L. S. Millheiser, et L. M. Westphal, « Fertility issues in cancer survivorship », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 64, nº 2, p. 118-134, avr. 2014.

36. B. Gerber *et al.*, « Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 29, nº 17, p. 2334-2341, juin 2011.

37. A. Badawy, A. Elnashar, M. El-Ashry, et M. Shahat, « Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study », *Fertil. Steril.*, vol. 91, nº 3, p. 694-697, mars 2009.

38. K. Oktay, M. Sönmezer, O. Oktem, K. Fox, G. Emons , et H. Bang, « Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury », *The Oncologist*, vol. 12, nº 9, p. 1055-1066, sept. 2007.

39. L. C. Hickman, N. C. Llarena, L. N. Valentine, X. Liu, et T. Falcone, « Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 35, nº 4, p. 571-581, avr. 2018.

40. K. Oktay *et al.*, « Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update », *J. Clin. Oncol.*, p. 10.

41. M. Kurt, G. Uncu, S. K. Cetintas, N. Kucuk, S. Guler, et L. Ozkan, « Successful spontaneous pregnancy in a patient with rectal carcinoma treated with pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy: the unique role of laparoscopic lateral ovary transposition », *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 28, nº 5, p. 408–410, 2007.

42. R. A. Cowles, R. M. Gewanter, et J. J. Kandel, « Ovarian repositioning in pediatric cancer patients: Flexible techniques accommodate pelvic radiation fields », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 49, nº 3, p. 339-341, sept. 2007.

43. R. S. Williams, R. D. Littell, et N. P. Mendenhall, « Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease », *Cancer*, vol. 86, nº 10, p. 2138-2142, nov. 1999.

44. K. Fujiwara, H. Mohri, T. Yoshida, H. Yamauchi, et I. Kohno, « Subcutaneous transposition of the ovary following hysterectomy », *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 58, nº 2, p. 223-228, août 1997.

45. W. Gareer, Z. Gad, et H. Gareer, « Needle oophoropexy: a new simple technique for ovarian transposition prior to pelvic irradiation », *Surg. Endosc.*, vol. 25, nº 7, p. 2241-2246, juill. 2011.

46. K. Gubbala, A. Laios, I. Gallos, P. Pathiraja, K. Haldar, et T. Ind, « Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis », *J. Ovarian Res.*, vol. 7, nº 1, p. 69, 2014.

47. I. Fernandez-Pineda *et al.*, « Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, nº 9, p. e27232, sept. 2018.

48. P. Morice *et al.*, « Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes », *Fertil. Steril.*, vol. 70, nº 5, p. 956-960, nov. 1998.

49. J. Donnez et M.-M. Dolmans, « Fertility Preservation in Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, nº 17, p. 1657-1665, oct. 2017.

50. J. Donnez *et al.*, « Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 364, nº 9443, p. 1405-1410, oct. 2004.

51. P. Jadoul *et al.*, « Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 32, nº 5, p. 1046-1054, 01 2017.

52. J. Y. J. Huang, T. Tulandi, H. Holzer, S. L. Tan, et R.-C. Chian, « Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation », *Fertil. Steril.*, vol. 89, nº 3, p. 567-572, mars 2008.

53. M.-M. Dolmans, V. Luyckx, J. Donnez, C. Y. Andersen, et T. Greve, « Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue », *Fertil. Steril.*, vol. 99, nº 6, p. 1514-1522, mai 2013.

54. K. Winkler-Crepaz, S. Ayuandari, S. C. Ziehr, S. Hofer, et L. Wildt, « Fertility preservation in cancer survivors », *Minerva Endocrinol.*, vol. 40, nº 2, p. 105-118, juin 2015.

55. H. Creux, P. Monnier, W.-Y. Son, T. Tulandi, et W. Buckett, « Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment », *Fertil. Steril.*, vol. 107, nº 1, p. 198-204, 2017.

56. E. Maman, D. Meirow, M. Brengauz, H. Raanani, J. Dor, et A. Hourvitz, « Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation », *Fertil. Steril.*, vol. 95, nº 1, p. 64-67, janv. 2011.

57. H. Yin, H. Jiang, S. G. Kristensen, et C. Y. Andersen, « Vitrification of in vitro matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 33, nº 6, p. 741-746, juin 2016.

58. E. B. Prasath *et al.*, « First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 29, nº 2, p. 276-278, févr. 2014.

59. H. Shirasawa et Y. Terada, « In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation and research material », *Reprod. Med. Biol.*, vol. 16, nº 3, p. 258-267, juin 2017.

60. Z.-Y. Yang et R.-C. Chian, « Development of in vitro maturation techniques for clinical applications », *Fertil. Steril.*, vol. 108, nº 4, p. 577-584, oct. 2017.

61. P. E. Levi-Setti, P. Patrizio, et G. Scaravelli, « Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification », *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 23, nº 6, p. 445-450, déc. 2016.

62. N. Potdar, T. A. Gelbaya, et L. G. Nardo, « Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 29, nº 2, p. 159-176, août 2014.

63. S. Duros, C. Vinolas, M. Comtet, C. Sifer, et M. Grynberg, « Préservation de la fertilité féminine », *Médecine Reprod.*, vol. 20, nº 1, p. 4-10, janv. 2018.

64. D. Stoop *et al.*, « Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 27, nº 7, p. 2030-2035, juill. 2012.

65. L. Rienzi *et al.*, « Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 27, nº 6, p. 1606-1612, juin 2012.

66. A. Cobo, J. A. García-Velasco, A. Coello, J. Domingo, A. Pellicer, et J. Remohí, « Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation », *Fertil. Steril.*, vol. 105, nº 3, p. 755-764.e8, mars 2016.

67. J. O. Doyle, K. S. Richter, J. Lim, R. J. Stillman, J. R. Graham, et M. J. Tucker, « Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval », *Fertil. Steril.*, vol. 105, nº 2, p. 459-466.e2, févr. 2016.

68. C. Vinolas, J. Raad, C. Sonigo, C. Sifer, N. Sermondade, et M. Grynberg, « Medical techniques of fertility preservation in the male and female », *J. Visc. Surg.*, vol. 155, p. S3-S9, juin 2018.

69. A. Cobo, V. Serra, N. Garrido, I. Olmo, A. Pellicer, et J. Remohí, « Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes », *Fertil. Steril.*, vol. 102, nº 4, p. 1006-1015.e4, oct. 2014.

70. S. Friedler, O. Koc, Y. Gidoni, A. Raziel, et R. Ron-El, « Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis », *Fertil. Steril.*, vol. 97, nº 1, p. 125-133, janv. 2012.

71. A. Agarwal et T. M. Said, « Implications of systemic malignancies on human fertility », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 9, nº 6, p. 673-679, déc. 2004.

72. L. Pal *et al.*, « Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 13, nº 7, p. 1837-1840, juill. 1998.

73. M. Das, F. Shehata, A. Moria, H. Holzer, W.-Y. Son, et T. Tulandi, « Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy », *Fertil. Steril.*, vol. 96, nº 1, p. 122-125, juill. 2011.

74. J. M. Knopman, N. Noyes, S. Talebian, L. C. Krey, J. A. Grifo, et F. Licciardi, « Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins », *Fertil. Steril.*, vol. 91, nº 4, p. 1476-1478, avr. 2009.

75. A. D. Robertson, S. A. Missmer, et E. S. Ginsburg, « Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy », *Fertil. Steril.*, vol. 95, nº 2, p. 588-591, févr. 2011.

76. S. C. Klock, J. X. Zhang, et R. R. Kazer, « Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience », *Fertil. Steril.*, vol. 94, nº 1, p. 149-155, juin 2010.

77. S. Lee et K. Oktay, « Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? », *Fertil. Steril.*, vol. 98, nº 4, p. 961-964.e1, oct. 2012.

78. M. P. Rosen, E. Johnstone, C. Addauan-Andersen, et M. I. Cedars, « A lower antral follicle count is associated with infertility », *Fertil. Steril.*, vol. 95, nº 6, p. 1950-1954, 1954.e1, mai 2011.

79. « Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents - Cancérologie pédiatrique | Institut National Du Cancer ».

80. C. A. Sklar *et al.*, « Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, nº 13, p. 890-896, juill. 2006.

81. M. von Wolff, T. Bruckner, T. Strowitzki, et A. Germeyer, « Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases—an analysis of 992 stimulations », *J. Assist. Reprod. Genet.*, juin 2018.

82. « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil ».

83. A. Gougeon, « Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses », *Endocr. Rev.*, vol. 17, nº 2, p. 121-155, avr. 1996.

84. A. H. Partridge et E. P. Winer, « Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer », *Breast Dis.*, vol. 21, p. 55-64, 2004.

85. M. J. Hayat, N. Howlader, M. E. Reichman, et B. K. Edwards, « Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program », *The Oncologist*, vol. 12, nº 1, p. 20-37, janv. 2007.

86. B. Gerber, M. Dieterich, H. Müller, et T. Reimer, « Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 108, nº 1, p. 1-7, mars 2008.

87. L. Del Mastro et M. Lambertini, « Gonadotropin-releasing hormone analogs for ovarian function protection during chemotherapy in young early breast cancer patients: the last piece of the puzzle? », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, nº 8, p. 1683-1685, 01 2017.

88. K. A. Rodriguez-Wallberg, S. Eloranta, K. Krawiec, A. Lissmats, J. Bergh, et A. Liljegren, « Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 167, nº 3, p. 761-769, févr. 2018.

89. R. J. Rodgers *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.*, vol. 32, nº 5, p. 1033-1045, 01 2017.

90. A. A. Azim, M. Costantini-Ferrando, et K. Oktay, « Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, nº 16, p. 2630-2635, juin 2008.

91. J. Kim, V. Turan, et K. Oktay, « Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, nº 4, p. 1364-1371, avr. 2016.

92. K. Oktay *et al.*, « Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, nº 10, p. 3885-3890, oct. 2006.

93. T. Dahhan, E. Balkenende, M. van Wely, S. Linn, et M. Goddijn, « Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction », *Cochrane Database Syst. Rev.*, nº 11, p. CD010240, nov. 2013.

94. K. Oktay, E. Buyuk, N. Libertella, M. Akar, et Z. Rosenwaks, « Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, nº 19, p. 4347-4353, juill. 2005.

95. C. Decanter, F. Morschhauser, P. Pigny, C. Lefebvre, C. Gallo, et D. Dewailly, « Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 20, nº 2, p. 280-285, févr. 2010.

96. M. von Wolff, M. Montag, R. Dittrich, D. Denschlag, F. Nawroth, et B. Lawrenz, « Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 284, nº 2, p. 427-435, août 2011.

97. K. T. Schmidt, C. Y. Andersen, et ISFP Practice Committee, « Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 29, nº 6, p. 473-477, juin 2012.

98. B. Lawrenz *et al.*, « Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma--evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes », *Fertil. Steril.*, vol. 98, nº 1, p. 141-144, juill. 2012.

99. A. W. Loren *et al.*, « Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, nº 19, p. 2500-2510, juill. 2013.

100. L. J. Heffner, « Advanced maternal age--how old is too old? », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, nº 19, p. 1927-1929, nov. 2004.

101. D. E. Reichman, O. K. Davis, N. Zaninovic, Z. Rosenwaks, et D. E. Goldschlag, « Fertility preservation using controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome », *Fertil. Steril.*, vol. 98, nº 5, p. 1225-1228, nov. 2012.

102. L. Del Pup, F. Salvagno, A. Borini, M. Trovò, et F. A. Peccatori, « Ovarian transposition in young women and fertility sparing », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 20, nº 2, p. 197-198, 2016.

103. A. Dezellus *et al.*, « Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 79, p. 72-80, 2017.

104. A. Wenners *et al.*, « Reduced ovarian reserve in young early breast cancer patients: preliminary data from a prospective cohort trial », *BMC Cancer*, vol. 17, nº 1, p. 632, sept. 2017.

105. A. Perdrix *et al.*, « Influence of adjuvant chemotherapy on anti-Müllerian hormone in women below 35 years treated for early breast cancer », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 35, nº 4, p. 468-474, oct. 2017.

106. C. Decanter *et al.*, « Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimüllerian hormone assay », *Fertil. Steril.*, vol. 102, nº 2, p. 483-487, août 2014.

107. C. Simon, « Analyse des valeurs seuils de compte des follicules antraux et d'hormone Anti-Müllérienne sérique permettant de prédire le nombre d'ovocytes cryopréservés en maturation in vitro chez des jeunes femmes atteintes de cancer et candidates à une préservation de la fertilité », Thèse d'exercice, Université Toulouse lll - Paul Sabatier, 2015.

108. R. A. Anderson, R. T. Mitchell, T. W. Kelsey, N. Spears, E. E. Telfer, et W. H. B. Wallace, « Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 3, nº 7, p. 556-567, juill. 2015.

109. K.-D. Yu, S. Huang, J.-X. Zhang, G.-Y. Liu, et Z.-M. Shao, « Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis », *BMC Cancer*, vol. 13, p. 240, mai 2013.

110. Y. Kuang *et al.*, « Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 29, nº 6, p. 684-691, déc. 2014.

111. A. Vaiarelli *et al.*, « Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis », *Front. Endocrinol.*, vol. 9, p. 317, 2018.

112. F. M. Ubaldi *et al.*, « Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation », *Fertil. Steril.*, vol. 105, nº 6, p. 1488-1495.e1, juin 2016.

113. S. Logan, J. Perz, J. Ussher, M. Peate, et A. Anazodo, « Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review », *Psycho-Oncology*, vol. 27, nº 3, p. 748-756, mars 2018.

114. A. H. Partridge *et al.*, « Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, nº 20, p. 4174-4183, oct. 2004.

115. M. von Wolff *et al.*, « Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase », *Fertil. Steril.*, vol. 92, nº 4, p. 1360-1365, oct. 2009.

116. K. P. McNatty, « Hormonal correlates of follicular development in the human ovary », *Aust. J. Biol. Sci.*, vol. 34, nº 3, p. 249-268, 1981.

117. G. P. Adams, R. L. Matteri, J. P. Kastelic, J. C. Ko, et O. J. Ginther, « Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers », *J. Reprod. Fertil.*, vol. 94, nº 1, p. 177-188, janv. 1992.

118. G. P. Adams, J. Singh, et A. R. Baerwald, « Large animal models for the study of ovarian follicular dynamics in women », *Theriogenology*, vol. 78, nº 8, p. 1733-1748, nov. 2012.

119. A. R. Baerwald, G. P. Adams, et R. A. Pierson, « A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle », *Fertil. Steril.*, vol. 80, nº 1, p. 116-122, juill. 2003.

120. P. H. de Mello Bianchi *et al.*, « Review: follicular waves in the human ovary: a new physiological paradigm for novel ovarian stimulation protocols », *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif*, vol. 17, nº 12, p. 1067-1076, déc. 2010.

121. A. R. Baerwald, G. P. Adams, et R. A. Pierson, « Characterization of Ovarian Follicular Wave Dynamics in Women1 », *Biol. Reprod.*, vol. 69, nº 3, p. 1023-1031, sept. 2003.

122. N. Qin *et al.*, « Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection », *Fertil. Steril.*, vol. 106, nº 2, p. 334-341.e1, août 2016.

123. H. Cakmak et M. P. Rosen, « Random-start ovarian stimulation in patients with cancer »:, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 27, nº 3, p. 215-221, juin 2015.

124. M. von Wolff, E. Capp, J. Jauckus, T. Strowitzki, et A. Germeyer, « Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 199, p. 146-149, avr. 2016.

125. M. A. Checa *et al.*, « Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: a self-controlled trial », *International Journal of Women's Health*, 12-févr-2015.

126. G. Simi, M. E. R. Obino, E. Casarosa, P. Litta, P. G. Artini, et V. Cela, « Different stimulation protocols for oocyte cryropreservation in oncological patients: a retrospective analysis of single university centre », *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 31, nº 12, p. 966-970, déc. 2015.

127. R. A. Anderson, D. Kinniburgh, et D. T. Baird, « Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 14, nº 10, p. 2665-2668, oct. 1999.

128. H. Cakmak, A. Katz, M. I. Cedars, et M. P. Rosen, « Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation », *Fertil. Steril.*, vol. 100, nº 6, p. 1673-1680, déc. 2013.

129. V. Turan, G. Bedoschi, F. Moy, et K. Oktay, « Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients », *Fertil. Steril.*, vol. 100, nº 6, p. 1681-1685.e1, déc. 2013.

130. F. Martínez *et al.*, « Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes », *Fertil. Steril.*, vol. 102, nº 5, p. 1307-1311, nov. 2014.

131. H. Chen *et al.*, « Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles », *Fertil. Steril.*, vol. 103, nº 5, p. 1194-1201.e2, mai 2015.

132. A. Madrigrano, L. Westphal, et I. Wapnir, « Egg retrieval with cryopreservation does not delay breast cancer treatment », *Am. J. Surg.*, vol. 194, nº 4, p. 477-481, oct. 2007.

133. J. M. Letourneau *et al.*, « Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer », *Hum. Reprod.*, vol. 32, nº 10, p. 2123-2129, oct. 2017.

134. M. Zizi, « Préservation de la fertilité: évaluation des connaissances et des pratiques des médecins ayant une activité oncologique en territoire d'Aquitaine », Thèse d'exercice, oct. 2017, p. 98.

ANNEXES

Fiche de RCP du CHU de Bordeaux

Compte-rendu de Réunion pluridisciplinaire (RCP) – FICHE RCP ONCO – CHU de Bordeaux

Date de RCP : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Nom de la RCP : ....

Recours

Cocher une des 4 cases :	Cas ENREGISTRÉ	Cas DISCUTÉ
Demande INTRA CHU		
Demande HORS CHU		

Patient

NOM : ....

PRENOM : ....

Date de naissance |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ☐ Homme ☐ Femme

☒ pour les patients non connus du CHU : *code postal et commune de résidence*

|__|__|__|__|__| ....

Demande

Médecin demandeur d'avis en RCP : ....

Service de rattachement au CHU : ....

Structure de rattachement si HORS CHU : ....

Commune si Cabinet Privé : ....

Médecin présentant le dossier *(si différent du demandeur)* : ....

Motif de la demande *(1 seule case à cocher)* :

☐ Avis diagnostique *(diagnostic de cancer non déterminé ou incertain, suspicion de tumeur)*
☐ Mise en traitement *(non traité auparavant)*
☐ Suivi de traitement / ajustement thérapeutique *(patient en cours de traitement)*
☐ Surveillance
☐ Autre, *préciser* : ....

Etat clinique général

Capacité de vie OMS : ☐ 0 *activité normale* ☐ 1 *efforts intenses* ☐ 2 *alitement <50%* ☐ 3 *alitement >50%* ☐ 4 *incapacité totale* ☐ inconnu

Comorbidités actives : ....
(pouvant influencer la proposition de prise en charge au moment de la RCP)

État de la tumeur discutée en RCP

▸ Description de la tumeur discutée *(ex : suspicion de métastase d'un cancer de...)* :
....

▸ Type de tumeur discutée en RCP *(1 case à cocher)* :
☐ Tumeur primitive
☐ Métastase

▸ S'agit-il d'une suspicion de tumeur *(1 case à cocher)* :
☐ Oui *(caractère malin incertain, suspicion de rechute, suspicion de progression)*
☐ Non *(tumeur maligne in situ ou infiltrante certaine, tumeurs bénignes certaines (exemple : tumeur bénigne du système nerveux central), rechute ou progression certaines)*

▸ État de la tumeur discutée *(1 case à cocher)* :
☐ Nouvelle tumeur *(pour le patient)*
☐ Rechute *(après phase de rémission)*
☐ Progression *(si patient en cours de traitement)*
☐ Suivi d'une tumeur déjà connue *(réévaluation du traitement)*

Tumeur primitive

▸ Siège du primitif *(localisation de la tumeur primitive)* : ....

ou ☐ siège primitif inconnu

▸ Latéralité : ☐ droit ☐ gauche ☐ médian ☐ bilatéral ☐ sans objet

▸ Date de diagnostic : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
(date de 1ère anapath positive, sinon date de 1ère consultation pour la pathologie maligne)

▸ Type histologique du primitif *(anapath de la tumeur primitive)* :
....

▸ Paramètres spécifiques *(ex : Her2, RP, RO, Breslow, Clark, Gleason...)* :
....

▸ Autres tumeurs primitives connues chez ce patient :
Siège : ....Histologie : ....année : |__|__|__|__|
Siège : ....Histologie : ....année : |__|__|__|__|
Siège : ....Histologie : ....année : |__|__|__|__|

Extension de la tumeur primitive

☐ aucune ☐ inconnue
☐ loco-régionale : ....
☐ à distance : si oui, siège des METASTASES :
siège méta : .... siège méta : ....
siège méta : .... siège méta : ....

TNM *(au moment de la discussion en RCP)*
cT |____| 1/2/3/4/X cN |____| ...X M |____| 1/0/X
pT |____| 1/2/3/4/X pN |____| ...X
yT |____| 1/2/3/4/X yN |____| ...X
R0 ☐ R1 ☐ R2 ☐ RX ☐ *(maladie résiduelle après chirurgie)*

Autres Stades, *préciser ex : FIGO BA*
..........: |____|
..........: |____|
..........: |____|

Synthèse du cas

Question posée

Proposition de la RCP *(1 ou plusieurs cases à cocher)* :

☐ Mise en traitement ☐ Suivi de traitement
☐ Surveillance ☐ Essai thérapeutique
☐ Abstention thérapeutique
☐ Autre, *préciser* : ....
☐ Décision reportée et raison du report *(1 ou plusieurs cases à cocher)* :
☐ Nécessité d'examens complémentaires
☐ Recours à une autre RCP régionale/interrégionale/nationale
☐ Pas assez d'information sur le dossier
☐ Autre, *préciser* : ....

Conclusion de la RCP *(proposition + justification de la proposition de RCP)* :

Nom du médecin référent de la prise en charge : ....

Médecins présents à la RCP *(au moment de la discussion)* :

Médecins CHU :
Dr / Pr + Prénom + NOM + Spécialité médicale

☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....

Médecins HORS CHU :
Dr / Pr + Prénom + NOM + Spécialité médicale + Structure de rattachement
(exemple : CLCC Bordeaux, CH Sud Gironde, Clinique Tivoli, Cabinet privé Le Bouscat ...)

☐ ....
☐ ....
☐ ....
☐ ....

Centre de coordination des soins en cancérologie (3C) — *Voir agenda des RCP du CHU sur www.chu-bordeaux.fr, rubrique « Cancer »* — *Version fiche n°4.0 – 14/04/2015*

Fiche de RCP type proposée par le réseau de cancérologie d'Aquitaine

Etiquette patient

REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
Compte rendu standardisé

Information générale sur le patient

NOM ..... **PRENOM** .....

Date de naissance |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

☐ Homme ☐ Femme

Code postal et ville de résidence |__|__|__|__|__| .....

Médecin traitant : .....

RCP

RCP du |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ☐ **Dossier discuté en RCP**

Intitulé/type de RCP

☐ Thorax ☐ Urologie ☐ Endocrinologie
☐ Sein ☐ Tête et cou ☐ Dermatologie
☐ Digestif ☐ Sarcomes/Tumeurs rares ☐ Soins de support
☐ Hématologie/Lymphômes ☐ Tumeurs neurologiques
☐ Gynécologie ☐ Pédiatrie

Médecin ayant présenté le dossier : .....

Motif de la RCP

☐ Avis diagnostic ☐ Suivi de traitement (ajustement thérapeutique)
☐ Décision de traitement ☐ Surveillance (après traitement)
☐ Autre

Clinique générale / Description de la maladie

Capacité de vie OMS

☐ Activité extérieure normale sans restriction (0) ☐ Doit être alité + de 50% de la journée (3)
☐ Réduction des efforts physiques intenses (1) ☐ Incapacité totale, alitement fréquent ou constant (4)
☐ Doit parfois s'aliter, - de 50% de la journée (2)

Comorbidités : .....

Circonstances de la découverte

☐ Dépistage organisé ☐ Dépistage individuel ☐ Manifestation clinique

Statut thérapeutique de la maladie

☐ Non traitée antérieurement ☐ En cours de traitement initial ☐ Déjà traitée

Traitements déjà réalisés

☐ Chirurgie ☐ Chimiothérapie ☐ Radiothérapie ☐ Autre

Rechute

☐ oui ☐ non ☐ Progression

Siège de la tumeur primitive

.....

Code CIM 10 : ___ |__|__|.|__|

Latéralité

☐ Droit ☐ Gauche ☐ Médian
☐ Bilatéral ☐ Non applicable

Classification pré-thérapeutique : cT|___| N |___| M |___|

Localisation des métastases (si cM1) : .....

Autre système de classification : .....

Réseau de cancérologie d'Aquitaine

Histologie de la tumeur

Date du prélèvement |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| ☐ Prélèvement adressé à une tumorothèque

Type histologique

.....

Code CIM-O : ..... Code ADICAP : .....

Grade histologique : .....

Classification pathologique : pT|___| N |___| M |___|

Localisation des métastases (si pM1) : .....

Résidu tumoral après chirurgie : ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2 ☐ R3

Proposition de prise en charge

Type de proposition

☐ Mise en traitement ☐ Décision reportée
☐ Surveillance ☐ Abstention thérapeutique
☐ Nécessité d'examens complémentaires à visée diagnostique ou pour préciser l'extension

☐ Recours à une RCP régionale

Remplir les éléments suivants si un traitement est proposé

☐ Application du référentiel ☐ Etude randomisée
☐ Traitement hors référentiel ☐ Etude non randomisée

Plan de traitement	Date (ou délai)
☐ Chirurgie	.....
☐ Chimiothérapie	.....
☐ Radiothérapie	.....
☐ Radio-chimiothérapie simultanée	.....
☐ Hormonothérapie	.....
☐ Curiethérapie	.....
☐ Radiologie interventionnelle	.....
☐ Endoscopie interventionnelle	.....
☐ Autre traitement médical spécifique (immunothérapie, ...)	.....
☐ Soins palliatif ou de support	.....
☐ Autre traitement :	.....

Description de la proposition / Commentaires

Médecins présents à la RCP :

Réseau de cancérologie d'Aquitaine

Plaquette d'information du CECOS pour la préservation de la fertilité chez la femme destinée aux patientes

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Fertilité chez la femme traitée pour un cancer

Conseils et risques

Informations destinées aux patientes
www.chu-bordeaux.fr

Préserver la fertilité, c'est essayer de protéger la possibilité de devenir enceinte et d'être mère après le cancer

Pourquoi préserver la fertilité ?

- La possibilité pour la femme d'avoir des enfants dépend de l'existence d'ovocytes (ou cellules reproductives féminines) dans les ovaires et du fonctionnement normal de l'utérus.
- Le risque d'infertilité est difficile à prévoir. Il dépend de l'âge et du type et/ou des doses des traitements qu'elle va recevoir.
- L'infertilité peut être provisoire ou permanente.

Connaître les risques

Le risque d'altération de la fertilité chez la femme est dépendant de plusieurs facteurs : son âge, sa réserve en ovocytes présents dans ses ovaires et des traitements qu'elle va recevoir.

Quand et comment réaliser une préservation de la fertilité ?

La question de la préservation de la fertilité se pose dès l'annonce du diagnostic, sans retarder la prise en charge de la maladie. La décision est prise en concertation avec les médecins spécialistes du cancer et de la reproduction.

Plusieurs techniques sont disponibles

- Cryoconservation des ovocytes matures et matures in vitro
- Cryoconservation des embryons
- Cryoconservation de tissu ovarien
- Transposition des ovaires

Le choix de la technique est fonction du risque d'altération de la fertilité, du délai disponible pour sa mise en route, du statut du couple.

COM0021c © Direction de la communication et de la culture - Photo Fotolia - Août 2017

Pour plus d'informations,
n'hésitez pas à en parler à votre médecin

www.chu-bordeaux.fr
> rubrique Cancer, Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine (CPFA)

www.canceraquitaine.org
> Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (RCA) lien Cancer et fertilité

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimina on 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 parents 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.

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

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

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

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

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