



**HAL**  
open science

# État des lieux de la préservation de la fertilité féminine en Auvergne 3 ans après la mise en place du réseau PREFERA (PREservation FERtilité Auvergne)

Sarah Antunes

► **To cite this version:**

Sarah Antunes. État des lieux de la préservation de la fertilité féminine en Auvergne 3 ans après la mise en place du réseau PREFERA (PREservation FERtilité Auvergne). Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431964

**HAL Id: dumas-02431964**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431964>**

Submitted on 8 Jan 2020

**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 CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ANTUNES Sarah, Isabelle

Présentée et soutenue publiquement le 9 Octobre 2019

**Etat des lieux de la préservation de la fertilité féminine en Auvergne 3 ans  
après la mise en place du réseau PREFERA (PRÉservation FERtilité  
Auvergne)**

Directrice de thèse : Madame GREMEAU Anne Sophie, Docteur, CHU Clermont-Ferrand  
service de Gynécologie Obstétrique et Reproduction humaine

Présidente du jury : Madame BRUGNON Florence, Professeur, UFR de Médecine et des  
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame KANOLD LASTAWIECKA Justyna, Professeur, UFR de Médecine et des  
professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur POMEL Christophe, Professeur, UFR de Médecine et des professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame VORILHON Solène, Docteur, CHU Clermont-Ferrand service de Biologie et  
Médecine du Développement et de la Reproduction

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François

□□□□□

## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Héléne – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M. LEMAIRE Jean-Jacques  
M. CAMILLERI Lionel  
M. DAPOIGNY Michel  
M. LLORCA Pierre-Michel  
M. PEZET Denis  
M. SOUWEINE Bertrand  
M. BOISGARD Stéphane  
M. CONSTANTIN Jean-Michel  
Mme DUCLOS Martine  
M. SCHMIDT Jeannot

Neurochirurgie  
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Psychiatrie d'Adultes  
Chirurgie Digestive  
Réanimation Médicale  
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale  
Physiologie  
Thérapeutique

**PROFESSEURS DE**  
**1<sup>ère</sup> CLASSE**

M. DECHELOTTE Pierre  
M. CAILLAUD Denis  
M. VERRELLE Pierre  
M. CITRON Bernard  
M. D'INCAN Michel  
Mme JALENQUES Isabelle  
Mle BARTHELEMY Isabelle  
M. GARCIER Jean-Marc  
M. GERBAUD Laurent  
  
M. SOUBRIER Martin  
M. TAUVERON Igor  
M. MOM Thierry  
M. RICHARD Ruddy  
M. RUIVARD Marc  
M. SAPIN Vincent  
M. BAY Jacques-Olivier  
M. BERGER Marc  
M. COUDEYRE Emmanuel  
Mme GODFRAIND Catherine  
M. ROSSET Eugénio  
M. ABERGEL Armando  
M. LAURICHESSE Henri  
M. TOURNILHAC Olivier  
M. CHIAMBARETTA Frédéric  
M. FILAIRE Marc  
  
M. GALLOT Denis  
M. GUY Laurent  
M. TRAORE Ousmane  
M. ANDRE Marc  
M. BONNET Richard  
M. CACHIN Florent  
M. COSTES Frédéric  
M. FUTIER Emmanuel  
Mme HENG Anne-Elisabeth  
M. MOTREFF Pascal  
Mme PICKERING Gisèle

Anatomie et Cytologie Pathologique  
Pneumo-phtisiologie  
Radiothérapie option Clinique  
Cardiologie et Maladies Vasculaires  
Dermatologie -Vénérologie  
Psychiatrie d'Adultes  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale  
Epidémiologie, Economie de la Santé  
et Prévention  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Physiologie  
Médecine Interne  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Cancérologie  
Hématologie  
Médecine Physique et de Réadaptation  
Anatomie et Cytologie Pathologiques  
Chirurgie Vasculaire  
Hépatologie  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hématologie  
Ophtalmologie  
Anatomie – Chirurgie Thoracique et  
Cardio-Vasculaire  
Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Hygiène Hospitalière  
Médecine Interne  
Bactériologie, Virologie  
Biophysique et Médecine Nucléaire  
Physiologie  
Anesthésiologie-Réanimation  
Néphrologie  
Cardiologie  
Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

### *MAITRES DE CONFERENCES 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel  
Mle GOUMY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie

M. LIBERT Frédéric  
Mle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien

### *MAITRES DE CONFERENCES 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë  
M. JABAUDON-GANDET Matthieu  
M. BOUVIER Damien  
M. BUISSON Anthony  
M. COLL Guillaume  
Mme SARRET Catherine  
M. MAQDASY Salwan  
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction  
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Gastroentérologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques  
Parasitologie – Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale



## **A NOTRE PRESIDENTE DE JURY**

**A Madame le Professeur Florence BRUGNON,**

Qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre accessibilité et votre pédagogie de grande qualité. J'ai pu mesurer cette dernière dès les premiers mois de ma formation sur les bancs de la faculté de médecine. Votre parcours et vos différentes activités sont le reflet de votre implication sans faille. Veuillez recevoir le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A NOTRE JURY DE THESE**

**A Madame le Professeur Justyna KANOLD LASTAWIECKA,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail en apportant votre expertise d'oncopédiatre. L'exercice de votre spécialité est pour moi admirable. Soyez assurée de ma gratitude et de tout mon respect.

**A Monsieur le Professeur Christophe POMEL,**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'avoir gratifié le jugement de ce travail avec votre point de vue chirurgical. Soyez assuré de ma gratitude et de tout mon respect.

**A Madame le Docteur Anne Sophie GREMEAU,**

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce travail. Tout du long, tu as pleinement œuvré dans ton rôle de directrice de thèse et surtout tu as su me rassurer dans mes (nombreux) moments de doute. Merci également pour ta sympathie et pour tout ce que tu as pu m'apprendre concernant la PMA, je retiendrais surtout que pour les doses de stimulation on n'est pas à 12,5 unités près... Je suis ravie de continuer à travailler à tes côtés à partir de Novembre.

**A Madame le Docteur Solène VORILHON,**

Je ne peux m'empêcher de souligner la gentillesse, la disponibilité et la bienveillance que tu as pu avoir pour moi lors de ces deux semestres passés dans le service. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, qui sera, j'en suis sûre, le premier d'une longue série.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	10
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	11
INTRODUCTION.....	13
MATERIEL ET METHODE .....	24
1. Protocole de l'étude :.....	24
2. Patientes : .....	24
3. Accès à la plateforme de préservation :.....	24
4. Vitriification ovocytaire (et embryonnaire) : stimulation, déclenchement et ponction ovarienne : .....	26
5. Cryoconservation de tissu ovarien : .....	29
6. Consultation de suivi des patientes : .....	30
7. Suivi des ovocytes et du tissu ovarien congelés :.....	30
8. Réutilisation des ovocytes ou du tissu ovarien autoconservés :.....	31
9. Analyses statistiques : .....	31
RESULTATS .....	32
DISCUSSION .....	48
CONCLUSION .....	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	62
ANNEXES .....	69
Annexe 1 : Risque d'aménorrhée chimio-induite, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie, traduit d'après Lambertini et al. ....	69
Annexe 2: Evaluation du risque d'infertilité après traitement de première intention des cancers les plus fréquents chez l'enfant et le jeune adulte traduit selon Wallace et al. 70	
Annexe 3: Radiotoxicité et insuffisance ovarienne, extrait et traduit d'après les recommandations FertiPROTEKT part I .....	70
Annexe 4: Risque de métastase ovarienne selon le type de cancer extrait et traduit d'après les recommandations FertiPROTEKT part II.....	71
Annexe 5: Fiche de liaison pour demande de consultation de préservation de la fertilité utilisée dans notre centre .....	71
Annexe 6: Photos prises lors des greffes de cortex ovarien réalisées dans notre service en 2015 .....	72
Annexe 7: Brochure informative PREFERA .....	73
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	74

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: Pathologies dans la population des patientes adressées en consultation de PF.....	35
Tableau 2: Technique de préservation de la fertilité réalisée dans notre centre en fonction de la pathologie initialement présentée.....	40
Tableau 3: Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'un cumul ovocytaire dans notre population.....	41
Tableau 4: Caractéristiques de l'évaluation de la réserve ovarienne des patientes revues en consultation de suivi.....	43
Tableau 5: Caractéristiques complémentaires de l'évaluation de la fertilité des patientes revues en consultation de suivi.....	44
Tableau 6: Quelques chiffres clés .....	47
Figure 1: Schéma de stimulation en phase folliculaire.....	27
Figure 2: Schéma de stimulation en phase folliculaire tardive ou pré-ovulatoire.....	27
Figure 3: Schéma de stimulation en phase lutéale .....	27
Figure 4: Nombre de patientes adressées en consultation avant et après mise en place de PREFERA en fonction de l'établissement d'adressage .....	33
Figure 5: Nombre de spécialistes ayant adressés les patientes en consultation avant et après PREFERA .....	34
Figure 6: Nombre de patientes adressées en consultation avant et après PREFERA en fonction de leur pathologie .....	36
Figure 7: Nombre de patientes prises en charge en préservation de la fertilité en fonction de la technique utilisée avant et après mise en place de la plateforme PREFERA .....	38
Figure 8: Flowchart de l'activité de préservation de la fertilité féminine dans notre service de mars 2013 à mars 2019.....	39
Figure 9: Diagramme en boîtes, nombre d'ovocytes matures vitrifiés par patiente en fonction de la pathologie présentée .....	42

## LISTE DES ABBREVIATIONS

- ABVD** : adriamycine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine
- aGnRH** : agonistes de la Gonadotropin-Releasing Hormone
- AMH** : Anti-Müllerian Hormone
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- AMP** : Assistance Médicale à la Procréation
- ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- CCO** : complexe cumulo-ovocytaire
- CECOS** : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme
- CFA** : compte des follicules antraux
- CHOEP** : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CIN** : Cervical Intraepithelial Neoplasia
- CIS** : Carcinomes In Situ
- CJP** : Centre Jean Perrin
- CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- CTO** : cryoconservation de tissu ovarien
- DATOR** : Développement de l'Autogreffe de Tissu Ovarien dans le but de Restaurer la fonction ovarienne
- ENRICH** : Educating Nurses about Reproductive Issues in Cancer Healthcare
- ESMO** : European Society for Medical Oncology
- FIV** : Fécondation in Vitro
- FSH** : follicle-stimulating hormone / hormone folliculo-stimulante
- GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- GRECOT** : Groupe de Recherche sur la Cryoconservation de l'Ovaire et du Testicule
- Gy** : Gray
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- hCG** : human chorionic gonadotropin / hormone chorionique gonadotrope humaine
- ICSI** : intracytoplasmic sperm injection / injection intracytoplasmique de spermatozoïde
- INCa** : Institut National du Cancer
- IOP** : insuffisance ovarienne prématurée

**LH** : luteinizing hormone / hormone lutéinisante

**MIV** : maturation in vitro

**PF** : préservation de la fertilité

**PHRC** : protocole hospitalier de recherche clinique

**PREFERA** : PREservation FERtilité Auvergne

**PRESAGE** : Préservation de la fErtilité par Stimulation ovarienne associée à du tAmoxifène et conGElation ovocytaire ou embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein

**PSR** : Pôle Santé République

**RH+** : récepteurs hormonaux positifs

**S1P** : sphingosine-1-phosphate

**THS** : traitement hormonal substitutif

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

**VO** : vitrification ovocytaire

## INTRODUCTION

Selon les chiffres de l'INCa, on évalue à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les adultes en 2018 en France métropolitaine parmi lesquels 177 400 cas déclarés chez les femmes (1). Chez les enfants et les adolescents, ces chiffres concernent, en moyenne, 2 500 nouvelles personnes par an (1). Au sein de cette population beaucoup n'ont pas encore initié ou finalisé leur projet parental mais les progrès réalisés ces dernières décennies en matière de traitements oncologiques (chimiothérapie, radiothérapies, thérapies ciblées et chirurgie) ont permis d'améliorer le pronostic et la survie des patients atteints de cancer, qui dépasse actuellement 80%. En France, on estime aujourd'hui qu'environ 3,8 millions de personnes âgées de 15 ans et plus, ont survécu à un cancer au cours de leur vie dont près de 2 000 000 de femmes (1). Parmi ces survivantes, certaines devront donc faire face à des séquelles en matière de fertilité.

De manière physiologique chez la femme, il existe une altération de la fertilité liée à l'âge (2). D'autres facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux peuvent également être évoqués. En cas de pathologie oncologique, s'ajoute l'impact spécifique des traitements oncologiques tels que les chimiothérapies, les nouvelles thérapies et la radiothérapie. D'autres études suggèrent que la maladie elle-même aurait un rôle à jouer sur l'atteinte du potentiel de fertilité (3,4). Enfin, dans le cas spécifique du cancer du sein se surajoute la mise en différé du projet de grossesse liée à la nécessité de mise en place d'une hormonothérapie (5).

Les chimiothérapies atteignent préférentiellement les cellules en division rapide dont les cellules gonadiques en période active de gamétogenèse. Les effets classiques de ces traitements sur la fonction ovarienne sont représentés par deux phénomènes différents. Le premier est un phénomène aigu, l'aménorrhée chimio-induite temporaire par atteinte de la cohorte des

follicules en croissance ; le deuxième est une atteinte des follicules primordiaux avec une entrée en croissance excessive vers les stades antraux conduisant à une insuffisance ovarienne prématurée (6); on parle de “burn out folliculaire”. Chez la femme, ces effets gonadotoxiques sont liés à l’âge de la patiente, au type de molécule ainsi qu’au schéma thérapeutique utilisés regroupant des produits de différentes classes pharmacologiques. Les doses cumulées ont également une influence avec des effets d’autant plus marqués et irréversibles que ces dernières sont élevées. La classe des alkylants dont l’action principale passe par une cassure de l’ADN sont les plus toxiques pour la fonction ovarienne et l’on estime que leur utilisation augmenterait la survenue d’IOP par un facteur de 9 (7). Le risque d’aménorrhée chimio-induite selon l’âge de la patiente et le type de chimiothérapie a été explicité par Lambertini et al. (8) (Annexe 1). Wallace et al. ont quant à eux proposé une classification des cancers les plus fréquents en population pédiatrique et chez les jeunes adultes en fonction du risque d’atteinte de la fertilité lié aux traitements utilisés en première intention (Annexe 2) (9). Concernant les thérapies moléculaires, faisant désormais partie de l’arsenal thérapeutique courant (Rituximab dans le lymphome, Trastazumab dans le cancer du sein), leur impact sur la fertilité reste à ce jour assez méconnu (10).

Pour la radiothérapie, de nombreux facteurs ont une influence sur ses effets : le site d’irradiation, la dose totale délivrée, la dose par fraction, la trajectoire de radiation, l’utilisation d’une chimiothérapie concomitante et l’âge au moment du traitement (11). L’irradiation ovarienne est responsable d’une déplétion du stock de follicules primordiaux induisant une insuffisance ovarienne prématurée en cas de fortes doses. On considère que la dose entraînant une perte de 50% des follicules serait de 2 Gy (12). Dans le traitement des pathologies hématologiques, Thibaud et al. (13) ont montré, après conditionnement systémique, qu’une irradiation corporelle totale <10 Gy, administrée en dose unique avant la puberté entraînait un

déficit ovarien dans 55-85% des cas, alors que la même dose délivrée en plusieurs fractions était moins toxique. En 2017, une synthèse des doses de radiothérapie significatives en termes de fertilité a été réalisée par le réseau FertiPROTEKT (14) (Annexe 3). Par ailleurs, contrairement à la chimiothérapie, la radiothérapie a des effets sur l'utérus. Les radiations réduisent l'apport sanguin utérin, le volume et l'épaisseur de l'endomètre. Ceci est donc important à prendre en compte en cas de grossesse. En effet, il a été démontré que l'exposition à 20–30 Gy de radiations abdominales ou pelviennes augmentait le risque futur de fausse couche, de travail prématuré et d'insuffisance pondérale à la naissance (15). Sont également imputables à la radiothérapie des effets au niveau vulvovaginal avec de possibles synéchies, vaginites ou fistules ayant un impact sur la vie sexuelle. Enfin, en cas d'irradiation cérébrale, une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut entraîner un déficit gonadotrope.

Au vu des progrès concernant les traitements anticancéreux mais au prix d'un impact potentiel sur la fertilité, la chirurgie a, au contraire connu une désescalade thérapeutique. Ceci permet dans le domaine de l'oncologie gynécologique d'envisager des traitements conservateurs, considérés eux même comme une technique à part entière de préservation de la fertilité. Si on prend l'exemple des tumeurs épithéliales de l'ovaire, des recommandations ont été publiées récemment par l'INCa. Un traitement conservateur, épargnant l'annexe controlatérale et l'utérus, peut être envisagé dans certaines conditions à savoir : un cancer de l'ovaire stade IA de bas grade chez une femme en âge de procréer, à la condition d'une stadification négative (péritonéale et ganglionnaire complète pour toutes les histologies et associée à un curetage utérin pour les sous-types histologiques endométrioïde et mucineux) (Grade C) (16). Pour les tumeurs borderline, la méta-analyse de Daraï et al. (17) conclut que chez les patientes jeunes présentant un stade précoce et unilatéral, un traitement conservateur à type de kystectomie ou annexectomie unilatérale et "staging" (avec cytologie, biopsies



péritonéales et omentales) peut être envisagé. Dans le cadre du cancer du col utérin, concernant les lésions dysplasiques représentées notamment par les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de grade 2 et 3 et les carcinomes in situ (CIS), un traitement par conisation à l'anse est proposé. Concernant les cancers avérés, selon les recommandations HAS de 2010, un traitement conservateur par trachélectomie simple ou élargie avec conservation utérine peut être envisagé. Les conditions sine qua non étant, pour les stades IA1, IA2 et IB1, une tumeur de moins de 2 cm et une patiente en âge de procréer. Cette prise en charge serait cependant associée à des taux d'infertilité plus importants (18). Enfin, même pour le cancer de l'endomètre, l'équipe de Gonthier et al. (19) a montré qu'un traitement conservateur par hormonothérapie type progestatif et surveillance hystéroscopique était possible en cas d'hyperplasie atypique (simple ou complexe) ou dans le cadre d'un adénocarcinome endométrioïde de grade 1 limité à l'endomètre.

D'un point de vue légal et à l'échelle internationale, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a fait part en 2013, de directives claires en ce qui concerne l'information des patients quant au risque potentiel d'infertilité lié aux traitements, la nécessité de référer le plus tôt possible les patients qui s'intéressent à la préservation de la fertilité ainsi que sur les méthodes de préservation réalisables. En France, la préservation de la fertilité est portée par la loi bioéthique détaillée par l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32 qui stipule que « *toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité* ». Le 3ème plan cancer (2014-2019) (20) quant à lui, précise l'obligation d'une information systématique et

adaptée qui doit être délivrée dès la consultation d'annonce tant sur les risques gonadotoxiques liés aux traitements que sur les possibilités de préservation de la fertilité en vue d'un projet parental futur. De plus, la notion de préservation doit être intégrée aux réunions de concertation pluridisciplinaire. Il insiste sur la nécessité de favoriser la recherche sur la prévention et la réduction des risques d'altération de la fertilité ainsi que sa restauration. Enfin, l'égal accès des patients qui le souhaitent aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité doit également être favorisé. En France, on considère qu'une information sur la préservation de la fertilité devrait être délivrée à 17200 personnes chaque année parmi lesquelles 6800 femmes de moins de 35 ans (21). Pourtant, seule une faible part d'entre elles reçoit des explications sur cette dernière par un spécialiste dans le domaine (22). De plus, par la suite, seul un petit nombre d'entre elles finit par prendre des mesures actives en matière de préservation de la fertilité. Pourtant cette offre est perçue comme essentielle par les patientes car elle permet de diminuer la détresse psychologique, améliore la qualité de vie physique et psychologique et représente une aide pour faire face aux traitements et ce d'autant plus que les préoccupations liées à la fertilité jouent également un rôle dans le choix de ces derniers (23).

Plusieurs techniques de préservation de la fertilité existent actuellement :

*\* La cryoconservation ovocytaire et embryonnaire :*

Selon les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) et de l'ASCO, il s'agit des deux seules techniques standards de préservation de la fertilité chez les patientes (24). Ces options ne peuvent être proposées que chez les patientes pubères pour lesquelles on dispose d'une fenêtre temporelle suffisamment importante avant le début des traitements. Cet aspect tient au fait qu'une hyperstimulation ovarienne contrôlée, par administration de gonadotrophines, est nécessaire afin de permettre le recrutement et la croissance de plusieurs follicules de manière synchrone. Pendant longtemps, les tumeurs

hormonodépendantes, telles que certains cancers du sein, étaient considérées comme une contre-indication à la stimulation du fait de l'hyperœstrogénie induite. Il est néanmoins possible de contrôler cette dernière grâce à l'association d'anti-œstrogènes ou anti-aromatases. Ainsi, les patientes atteintes d'un cancer RH+ peuvent désormais avoir, sous l'accord de l'oncologue, accès à ces techniques de préservation (25). Concernant le choix entre congélation ovocytaire ou embryonnaire, l'embryon a longtemps été proposé du fait de la difficulté de congeler et conserver un ovocyte lié à sa forte teneur en eau (>90%), par les techniques de congélation classique dites de "congélation lente". Il est maintenant possible de congeler et décongeler un ovocyte de manière fiable grâce à la vitrification ovocytaire autorisée en France depuis 2011. Cette méthode utilise des cryoprotecteurs pénétrants à forte concentration et repose sur le principe de la transformation d'un liquide en phase non cristalline (ou vitreuse) par une descente très rapide en température (-196°C) associée à une forte augmentation de la viscosité. La glace n'a donc pas le temps de se former, le gel obtenu diminuant alors le risque d'endommagement cellulaire. Les résultats de la littérature démontrent clairement son efficacité et rapportent des taux de survie élevés (97%) après vitrification ovocytaire, avec des propriétés comparables aux ovocytes frais en terme de taux de fécondation, de qualité embryonnaire et de taux de grossesse (26). En conséquence, la vitrification ovocytaire a peu à peu remplacé la congélation embryonnaire, d'autant que cette dernière présente un inconvénient majeur : elle ne peut être proposée qu'aux patientes en couple, critère également essentiel pour la réutilisation des embryons par la suite, constituant donc plus une préservation pour le couple que pour la patiente elle-même.

\* *La cryoconservation de tissu ovarien (CTO) :*

A l'heure actuelle, cette technique revêt un caractère expérimental dans certains pays mais les données émergentes et sa progression rapide pourraient faire reconsidérer cela et en

faire un traitement standard dans un avenir proche (24). En France, les premières cryoconservations de tissu ovarien datent de 1995. En 2006, un décret a autorisé sa pratique hors protocole de recherche clinique. Actuellement, elle n'est donc plus considérée comme expérimentale mais reste en cours d'évaluation (5). Il s'agit de la seule option envisageable pour les jeunes filles prépubères (27), représentant également une technique de choix chez les patientes devant bénéficier d'un traitement en urgence ou celles ayant une contre-indication à la stimulation ovarienne. Concernant le procédé, celui-ci repose sur un recueil chirurgical, en général par cœlioscopie de fragments de corticale contenant des follicules primordiaux ou primaires, voire d'un ovaire entier chez la petite fille. Les fragments d'ovaires sont ensuite préparés, congelés et conservés au laboratoire. Par la suite, ils peuvent être greffés par cœlioscopie de manière orthotopique (dans la cavité pelvienne, au niveau de l'ovaire restant ou du péritoine de la fossette ovarienne) ou hétérotopique (en général au niveau du tissu sous-cutané). Il s'agit donc de la seule technique susceptible de restaurer une fonction endocrinienne naturelle et par la même occasion la fertilité. La première naissance après autogreffe de cortex ovarien conservé avant la prise en charge d'un lymphome de Hodgkin a été rapportée en 2004 par l'équipe de Donnez et al. (28). Depuis, une étude menée par Jensen et al., publiée en 2017 faisait état de 86 naissances vivantes (et 9 grossesses en cours) dans le monde après greffe de tissu ovarien congelé/décongelé (29). En juin 2017, on estimait que le nombre de naissances vivantes dépassait 130 (22). La première naissance vivante après autogreffe de tissu ovarien cryoconservé chez une patiente avant la puberté a été rapportée en 2015 par Demeestere et al. (30). La limite majeure de cette technique est représentée par le risque de réintroduction de cellules néoplasiques lors de la greffe qui est plus ou moins important en fonction de la pathologie (31) (Annexe 4). Afin de limiter ce dernier, des techniques de recherche de la maladie résiduelle au niveau ovarien, que ce soit par biologie moléculaire ou via le

développement d'un ovaire artificiel, sont actuellement en cours de développement. Dans l'attente, la prudence reste de mise.

D'autres techniques ont été décrites et sont actuellement pratiquées, mais contrairement aux techniques citées précédemment, elles n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité. Il s'agit de la MIV (maturation in vivo), de la maturation ex vivo, de la transposition ovarienne et de l'utilisation des analogues de la GnRH. Concernant la MIV, il s'agit de recueillir les complexes cumulo-ovocytaires immatures, présents dans les follicules antraux sans nécessité d'une stimulation ovarienne. Le recueil se fait par ponction transvaginale, la maturation des ovocytes étant ensuite réalisée au laboratoire. Cette technique a d'abord été développée dans le syndrome des ovaires polykystiques afin de limiter le risque d'hyperstimulation ovarienne (32) mais les résultats se sont avérés plus mauvais en termes de grossesse et d'accouchement comparés aux techniques avec stimulation. Dans le cadre de la préservation, l'idée de l'absence de stimulation était séduisante et la MIV a été poursuivie, mais peu de résultats sont actuellement connus en termes de fertilité. L'étude publiée par Creux et al. (33) montre des résultats inférieurs aux techniques classiques en termes d'ovocytes matures (5 [2-8] vs 10 [6-15]) et d'embryons obtenus (3 [2-5] vs 5 [3-7]) avec une seule naissance vivante décrite. Cette dernière constituant seulement la quatrième naissance vivante après une procédure de MIV dans un contexte de préservation de la fertilité pour cancer. Ainsi, les recommandations du réseau FertiPROTEKT publiées en 2018 (31) concluent que la MIV représente une technique peu efficace ne trouvant sa place que chez les femmes ayant une importante réserve ovarienne et seulement si les deux semaines nécessaires à la réalisation d'une stimulation ne sont pas disponibles. Toutefois, bien que cette technique ne soit pas une offre de première intention, la première naissance vivante suite à une MIV réalisée chez une patiente atteinte d'un cancer du sein hormono-dépendant a eu lieu en juillet dernier, à l'hôpital Antoine Bécclère (Clamart). Il

s'agit d'une première mondiale dans cette indication. Depuis, une deuxième naissance a eu lieu et une troisième est attendue pour novembre. La maturation ex vivo d'ovocytes immatures collectés lors de la préparation des fragments d'ovaires obtenus en vue d'une CTO a également été décrite. Bien qu'expérimentale, il s'agit d'une option prometteuse. En effet, son association à la CTO apporte une option complémentaire afin d'augmenter les possibilités de fertilité chez les patientes atteintes de cancer. Cela est particulièrement vrai lorsque la greffe de tissu ovarien est contre-indiquée en raison d'un risque de réintroduction de la maladie (34). Trois naissances vivantes obtenues par ce procédé ont été décrites à ce jour (34–36).

La transposition ovarienne a été réalisée et décrite pour la première fois en 1952 par Batten (37). Les ovaires sont placés par chirurgie laparoscopique, en dehors du champ de rayonnement réduisant ainsi l'exposition et la dose totale d'irradiation. Les tumeurs relevant le plus fréquemment d'une transposition chez la femme adulte sont, les cancers du col utérin et les cancers du rectum. Chez l'adolescente, il peut s'agir de sarcomes des tissus mous, de sarcomes d'Ewing ou de médulloblastomes avec indication d'irradiation crânio-spinale (38). Une revue de la littérature publiée début 2019 (39) portant sur 38 études (765 patientes) a permis de conclure que la préservation de la fonction ovarienne après transposition ovarienne et avant radiothérapie externe était efficace chez 20 à 100% des patientes. Il semblerait qu'elle ait encore plus de succès avant curiethérapie avec des taux allant de 63,6% à 100%.

Enfin, concernant les agonistes de la GnRH (aGnRH) le débat n'est pas encore clos. Les mécanismes pouvant expliquer leur effet protecteur sont notamment (40) : un moindre recrutement des follicules primordiaux ; une diminution de la perfusion utéro-ovarienne conséquence de l'état d'hypoestrogénie réduisant ainsi l'accessibilité des ovaires à la chimiothérapie ; la régulation positive d'une molécule anti-apoptotique présente au niveau des gonades comme la sphingosine-1-phosphate (S1P) ; une action directe sur les ovaires par

activation des récepteurs de la GnRH et enfin une protection des cellules souches de la lignée germinale non différenciées. La plupart des méta-analyses effectuées depuis 2011 ont montré un taux significativement plus faible d'IOP après l'administration d'aGnRH de manière concomitante à la chimiothérapie (31). En revanche, en terme de probabilité de grossesse, l'efficacité de cette technique n'a pas encore été démontrée (41). Au vu de ces résultats, en 2018, l'ASCO a consenti à l'utilisation de cette technique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein chez qui les méthodes standards de préservation de la fertilité ne pouvaient être réalisées et ce, non pas dans une finalité de préservation de la fertilité, mais dans l'unique but de réduire le risque d'insuffisance ovarienne liée aux effets gonadotoxiques de la chimiothérapie (24).

A la suite du 3ème plan cancer, la plateforme PREFERA (PREservation FERtilité Auvergne) a été mise en place en mars 2016, soutenue principalement par la Ligue contre le cancer et le CHU, pour faire face à un besoin important. Elle permet la centralisation des demandes depuis trente-sept structures régionales qu'elles soient publiques ou privées. Elle est composée de médecins biologistes, de gynécologues, d'une infirmière de coordination, de psychologues, d'une sexologue et de secrétaires. Viennent s'ajouter des médecins référents en cancérologie adulte et pédiatrique mais également en biologie moléculaire et en anatomopathologie. En ce sens, PREFERA assure une collaboration multidisciplinaire entre "prestataires de soins médicaux" (hématologues, oncologues médicaux, gynécologues etc.) et spécialistes de la reproduction humaine (42,43). Un Mail et une ligne téléphonique sont dédiés à cette activité. La réserve ovarienne des patientes est évaluée lors d'une consultation spécifique avant le traitement potentiellement gonadotoxique ou après pour des patientes en rémission. Cette évaluation est réalisée par échographie, via le CFA (compte de follicules antraux) (15) et hormonalement par un dosage sanguin d'AMH (hormone antimüllérienne) sécrétée par les

cellules de la granulosa (44,45), ce dernier n'étant pas remboursé par le système de santé français. En fonction de ces différents éléments, la technique de préservation de la fertilité la plus adéquate pour la patiente en fonction de son âge, de sa réserve, de sa pathologie et son désir de grossesse est ensuite proposée. Ainsi, la plateforme garantit aux patientes une information et un suivi de leur fertilité. Pour finir, elle contribue à la recherche.

Ce travail constitue une étude observationnelle de cohorte dont l'objectif principal est de réaliser un état des lieux de l'activité de préservation de la fertilité en région Auvergne, au CHU de Clermont-Ferrand, de mars 2013 à mars 2019.

L'objectif principal est d'évaluer l'évolution de l'activité de préservation avant et après la mise en place de la plateforme PREFERA.

Les objectifs secondaires sont d'analyser :

- la proportion de patientes entamant réellement un processus de préservation ;
- les groupes de cancers les plus fréquemment adressés en préservation ;
- les techniques de préservation proposées en fonction de la pathologie ;
- l'évaluation de la survie et de la fertilité des patientes post cancer ;
- la réutilisation des embryons, ovocytes et cortex ovariens au jour d'aujourd'hui ;
- la mise en place du suivi post cancer ;
- les limites de mise en œuvre de la plateforme et la mise en place de nouvelles

perspectives afin d'harmoniser l'accès des patientes.



# MATERIEL ET METHODE

## **1. Protocole de l'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte dont l'objectif est de réaliser un état des lieux de l'activité de préservation de la fertilité féminine en région Auvergne, réalisée au centre clinico-biologique d'AMP/CECOS du CHU de Clermont-Ferrand, de mars 2013 à mars 2019 soit 3 ans avant et après la mise en place de la plateforme PREFERA (PREservation FERtilité Auvergne). Les données ont été recueillies majoritairement via le logiciel INFOFIV spécifique du service d'AMP/CECOS du CHU de Clermont-Ferrand ; les dossiers papiers archivés ont également été analysés. De plus, nous avons utilisé le dossier des patientes dont la pathologie a été prise en charge au sein de notre CHU en ayant recours aux données informatiques et écrites des différents services. Concernant les patientes dont les traitements de la pathologie elle-même ont été réalisés sur un autre centre, une interconnexion des dossiers a été réalisée. Pour les patientes prises en charge au Centre Jean Perrin, ces dernières ont été informées de notre étude et une lettre de non opposition leur a été envoyée.

## **2. Patientes :**

Les critères d'inclusion des patientes étaient les suivants : affiliation à la sécurité sociale, mineures ou majeures âgées de 43 ans maximum, atteintes d'une pathologie bénigne ou maligne dont les traitements (chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie) étaient susceptibles d'altérer leur réserve ovarienne ainsi que leur fertilité ultérieure.

## **3. Accès à la plateforme de préservation :**

L'adressage vers notre centre était possible par tout médecin prenant en charge la patiente dans son parcours de soin par le biais de la fiche de liaison de demande de consultation de

préservation de la fertilité. Cette dernière est accessible sur le site internet du CHU de Clermont-Ferrand, service de Biologie de la reproduction AMP/CECOS, onglet préservation de la fertilité (Annexe 5). Les patientes pouvaient également être adressées via un appel téléphonique sur une ligne dédiée à cette activité (04.73.85.02.31) ou par mail à l'adresse suivante : [secretariat.amp.cecos@chu-clermontferrand.fr](mailto:secretariat.amp.cecos@chu-clermontferrand.fr). Avant la création de la nouvelle région Auvergne-Rhône-Alpes, le réseau ONCAUVERGNE permettait l'information aux patientes et aux professionnels, depuis l'an dernier le réseau régional RESSOURCES a pris le relai.

Par la suite, était organisée dans les plus brefs délais (si possible dans les 48h) une consultation avec un médecin gynécologue du centre. Cette dernière avait plusieurs objectifs : information et accès à la préservation, évaluation de la réserve ovarienne et organisation du suivi gynécologique. Une échographie par voie endovaginale (ou sus pubienne pour les patientes vierges) était réalisée afin d'évaluer la réserve ovarienne par le CFA ainsi que l'accessibilité des ovaires en vue d'une éventuelle ponction. Quand cela était possible, un bilan biologique avec dosage de la FSH, LH et de l'oestradiolémie était effectué entre J2 et J5 du cycle (le premier jour du cycle correspondant au premier jour des règles). Un dosage de l'AMH était également réalisé après accord avec la patiente en raison du non remboursement de ce dosage.

En cas de décision de préservation de la fertilité (vitrification ovocytaire, congélation embryonnaire avant 2011 et cryoconservation de tissu ovarien), les modalités de traitements étaient alors organisées. Par la suite, avait lieu une consultation avec un médecin biologiste spécialisé en biologie de la reproduction qui apportait une information complémentaire concernant l'aspect administratif de la procédure. Le recueil et la signature du consentement de la patiente étaient effectués à ce moment-là. Les sérologies hépatite B, hépatite C, syphilis et

VIH étaient par ailleurs demandées. Enfin, une consultation avec un psychologue et/ou un sexologue était également proposée.

#### **4. Vitrification ovocytaire (et embryonnaire) : stimulation, déclenchement et ponction ovarienne :**

Le protocole de stimulation était défini à l'issue de la consultation dans le service avec le médecin référent en gynécologie. Dans le cadre de la prise en charge des patientes atteintes d'une pathologie maligne, toutes ont reçu un protocole de type court avec antagonistes de la GnRH (Cérorélix Cétrotide® ou Ganirélix Orgalutran® Fyremadel®). En ce qui concerne les patientes prises en charge dans le cadre d'une pathologie bénigne, un protocole de type long agoniste avec une injection d'un agoniste de la GnRH (Triptoréline Decapeptyl®) au préalable a pu être institué dans certains cas. Dans les deux types de protocoles, des gonadotrophines (Gonal-F® ou Follitropine alfa, Bemfola® ou Follitropine bêta, Puregon® ou Ménotropine Ménopur®) étaient utilisées dans le but d'obtenir une stimulation pluri folliculaire. Les doses de départ étaient déterminées selon l'âge et la réserve ovarienne de base. Concernant les patientes prises en charge dans le cadre d'un cancer du sein hormonodépendant, un traitement par anti-œstrogènes (Tamoxifène®) pendant la durée de la stimulation a également été institué, sous couvert d'un PHRC national PRESAGE.

Dans le cadre spécifique de la préservation de la fertilité en cas de pathologie maligne, quand cela était nécessaire le principe de "Random Start" était appliqué. Ce protocole, décrit chez l'homme par Baerwald et al., tient au fait qu'il existe au cours d'un cycle plusieurs vagues de recrutement folliculaire avec de nouveaux follicules antraux sensibles à la FSH (46). Dans ce cas, la stimulation était débutée aléatoirement par rapport au cycle menstruel, sans attendre le début des règles pour initier le traitement. Le but étant de ne pas retarder la prise en charge

oncologique. Trois phases étaient ainsi définies : phase folliculaire précoce, phase folliculaire tardive ou pré-ovulatoire et phase lutéale. Les figures 1, 2 et 3 ci-après illustrent les différents schémas de stimulation.

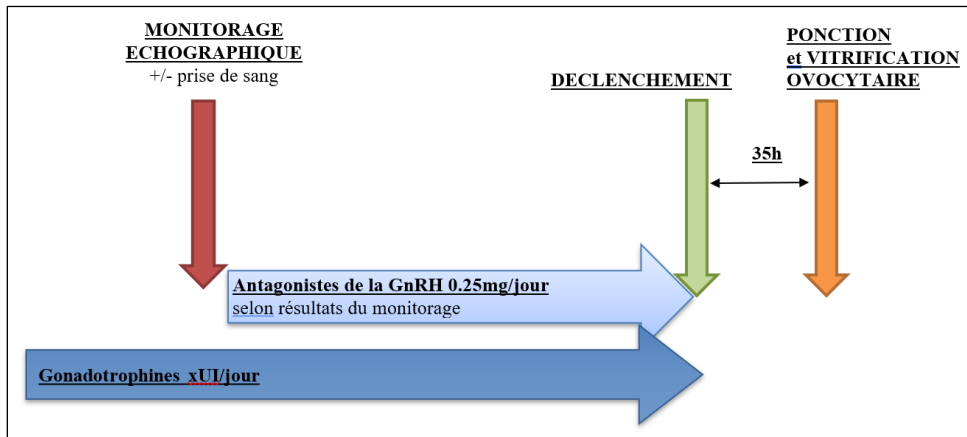


Figure 1: Schéma de stimulation en phase folliculaire

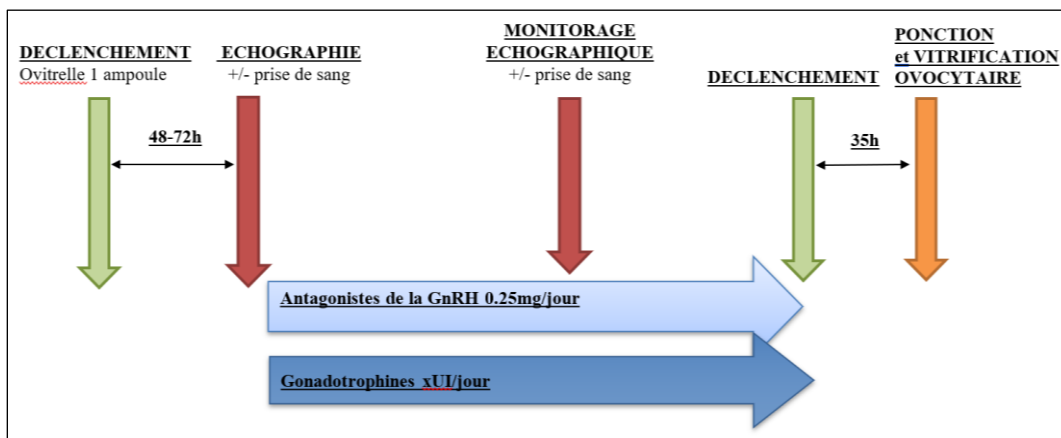


Figure 2: Schéma de stimulation en phase folliculaire tardive ou pré-ovulatoire

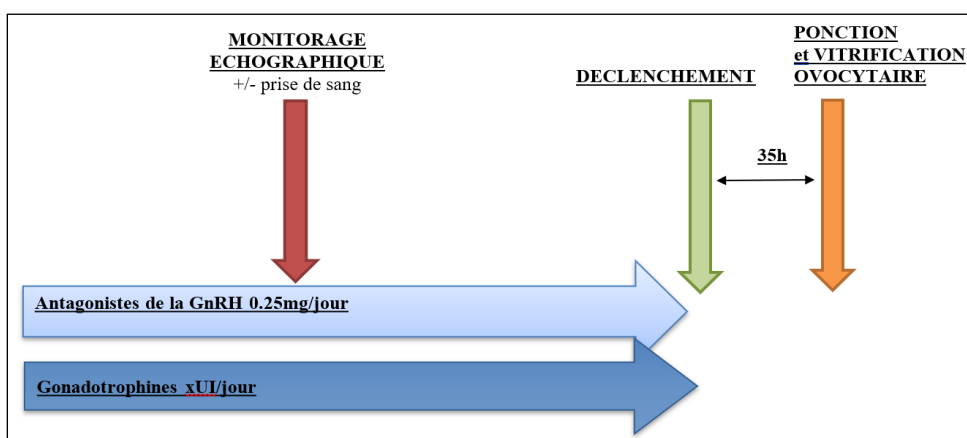


Figure 3: Schéma de stimulation en phase lutéale

Dans notre centre, la surveillance était mise en place à partir du 6<sup>ème</sup> jour de stimulation via la réalisation d'une échographie endovaginale afin de mesurer la taille des follicules en croissance. La cadence des échographies et l'adaptation des doses de gonadotrophines étaient ensuite déterminées en fonction des résultats et ce jusqu'à l'obtention d'une taille folliculaire supérieure à 17mm représentant un critère de déclenchement de l'ovulation. Cette dernière était induite par une injection d'hCG recombinante dans la plupart des cas (Choriogonadotrophine alfa ou Ovitrelle®) ou par l'injection d'un agoniste de la GnRH, la Triptoréline (Décapeptyl® 0,1mg 2 ampoules) afin de limiter le risque d'hyperstimulation ovarienne. Cette dernière solution n'étant possible que dans le cadre des protocoles courts avec antagonistes de la GnRH.

La ponction folliculaire était organisée environ 35 heures après le déclenchement de l'ovulation par voie trans-vaginale échoguidée. Le geste était réalisé sous anesthésie locale avec réalisation d'un bloc paracervical ou sous anesthésie générale (après consultation avec un médecin anesthésiste). L'orientation vers l'une ou l'autre des techniques dépendait majoritairement du choix de la patiente et de l'accessibilité des ovaires. Le liquide folliculaire était prélevé par aspiration douce puis confié à l'équipe du laboratoire pour le recueil des complexes cumulo-ovocytaires (CCO).

Une fois les CCO recueillis, la vitrification était réalisée avec le kit RapidVit™ Omni (VITROLIFE). Après rinçage, ces derniers étaient placés dans des microgouttes de milieu d'incubation (GTL-Plus) pendant 90 à 120 minutes. Ils étaient ensuite décoronés et laissés dans des microgouttes de milieu spécifique (G-MOPS). Les ovocytes étaient ensuite déposés dans 3 milieux de vitrification différents puis montés dans des paillettes du dispositif Rapid-i® alors en attente dans l'azote liquide. Un paramètre important pour cette technique est le délai

très rapide à respecter concernant le transfert depuis le bain dans la dernière goutte de milieu et la vitrification en elle-même qui doit être entre 25 et 35 secondes pour les ovocytes.

Si le choix de préservation était porté vers la vitrification embryonnaire, un prélèvement de sperme était réalisé par le conjoint le matin de la ponction. Il était ensuite préparé en vue de la capacitation des spermatozoïdes afin d'obtenir leur pouvoir fécondant. En cas de FIV, le sperme était mis en contact avec les complexes cumulo-ovocytaires obtenus quelques heures après la ponction ovocytaire, le tout était ensuite laissé dans des incubateurs. Le lendemain matin, une lecture des potentiels embryons était réalisée après décoronisation. L'obtention de la fécondation est représentée par l'expulsion des deux globules polaires et la présence de deux pronucléi. Si le choix de l'équipe s'était porté vers une technique d'ICSI, la décoronisation ovocytaire avait lieu après la ponction et seuls les ovocytes matures étaient ensuite micro-injectés. Les embryons étaient ensuite congelés au stade J2, J3 ou blastocyste.

## **5. Cryoconservation de tissu ovarien :**

Dans notre centre, cette technique est réalisée dans le cadre du protocole de recherche multicentrique sur la cryoconservation de tissu ovarien de Limoges et du Groupe de Recherche sur la Cryoconservation de l'Ovaire (et du Testicule (GRECOT)). Si cette technique était envisagée, un rendez-vous avec un médecin anesthésiste était programmé en vue de l'intervention. Celle-ci était réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation courte, par un chirurgien gynécologue ou chirurgien pédiatre. La technique chirurgicale utilisée était la cœlioscopie ou la laparotomie si un geste complémentaire était organisé, en particulier pour le traitement de la pathologie. Quand cela était possible, une ovariectomie partielle bilatérale (environ 1/3 du volume de l'ovaire) était réalisée chez la patiente pubère. Parfois, chez la petite fille, en cas de petit volume ovarien, une ovariectomie unilatérale pouvait être réalisée dans

certains cas. Un fragment de médullaire et de cortex était adressés au service d'anatomopathologie afin d'apprécier le risque de maladie résiduelle - quand cela était nécessaire - et d'évaluer la densité folliculaire. Les fragments d'ovaires étaient ensuite pris en charge par l'équipe du laboratoire. La cryopréservation du tissu ovarien était réalisée selon une technique de congélation lente. La médullaire était retirée des prélèvements puis des fragments de cortex de 0,5 à 0,8 cm<sup>2</sup> de surface et de 1 mm d'épaisseur étaient réalisés. Ils étaient ensuite placés dans différents milieux de culture. L'étape ultime de congélation était réalisée grâce au Nano-Digitcool, automate qui réalisait le cycle de congélation en 40 minutes. Enfin, les différents cryotubes étaient conservés au sein de cuves de stockage dans de l'azote liquide à une température de -196°C.

## **6. Consultation de suivi des patientes :**

De manière systématique, une consultation de suivi dans le service était proposée aux patientes ; en général 6 à 12 mois après la fin du (ou des) traitement(s) potentiellement gonadotoxique(s) puis de manière annuelle. Elle avait pour but d'évaluer la réserve ovarienne post-traitement ainsi que le potentiel de fertilité spontané ou non en cas de désir de grossesse après rémission. Enfin, cette consultation assurait également le suivi gynécologique des patientes.

## **7. Suivi des ovocytes et du tissu ovarien congelés :**

Tous les ans, à la date anniversaire de l'autoconservation, un courrier postal est adressé par le CECOS aux patientes, ou leur représentant légal lorsque celles-ci sont mineures, afin de connaître leur souhait sur la poursuite ou non de la conservation des ovocytes (ou embryons) et/ou du tissu ovarien. En cas de demande d'interruption de la conservation, deux possibilités

s'offrent à la patiente, à savoir la destruction des prélèvements ou leur utilisation au profit de travaux de recherche scientifiques.

#### **8. Réutilisation des ovocytes ou du tissu ovarien autoconservés :**

Lorsque la rémission de la pathologie est avérée et en cas de désir de grossesse, la réutilisation des produits autoconservés peut être envisagée. Dans le cas des ovocytes vitrifiés et après réchauffement, ces derniers sont inséminés avec le sperme du conjoint (ou de donneur si besoin est). En cas de fécondation et obtention d'embryons, le transfert in utéro d'un (ou deux) embryon(s) est réalisé au cours d'un cycle artificiel, stimulé ou spontané.

Concernant la réutilisation du tissu ovarien autoconservé dans notre service, seule l'autogreffe est envisageable après décongélation ; selon le protocole DATOR porté par le CHU de Besançon après accord d'une commission pluridisciplinaire. N'étaient éligibles que les patientes guéries d'une pathologie non oncologique ou oncologique sans risque de réintroduction de cette dernière, présentant un désir de grossesse avec une fonction gonadique altérée et respectant les conditions d'accès à l'AMP.

#### **9. Analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles, et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk). Les critères de nature qualitative ont été comparés selon la période (avant ou après la mise en place de la plateforme PREFERA) par le test du Chi<sup>2</sup> ou par le test exact de Fisher.



## RESULTATS

Durant la période de l'étude (de mars 2013 à mars 2019) soit 6 ans, une demande de consultation de préservation de la fertilité a été faite pour 205 patientes. Soixante-dix-sept consultations ont eu lieu avant la mise en place de PREFERA et 128 après soit une augmentation de près de 66%.

De manière globale, 41% (85 patientes) étaient adressées par le CHU de Clermont-Ferrand ; 24% (49 patientes) par le centre anticancéreux régional (Centre Jean Perrin) ; 12% (24 patientes) par des centres régionaux privés (Pôle Santé République et Centre Médico-Chirurgical à Aurillac) ; 9% (18 patientes) par des centres hospitaliers périphériques régionaux (Aurillac, Issoire, Puy en Velay, Montluçon, Vichy). Sept patientes (soit 3%) étaient adressées par d'autres établissements situés hors région Auvergne ; l'une d'entre elles ayant consulté notre service par elle-même. Il s'agissait d'une patiente présentant un contexte d'insuffisance ovarienne prématurée familiale. Enfin pour 11% des patientes (soit 22 patientes), cette information n'a pas été retrouvée.

La figure 4 ci-après présente le nombre de patientes adressées pour une consultation de préservation de la fertilité avant et après la mise en place de notre plateforme en fonction de l'établissement d'adressage. On constate ici que l'augmentation la plus importante après la mise en place de la plateforme a concerné les hôpitaux périphériques régionaux avec un facteur multiplicatif de 2,5.

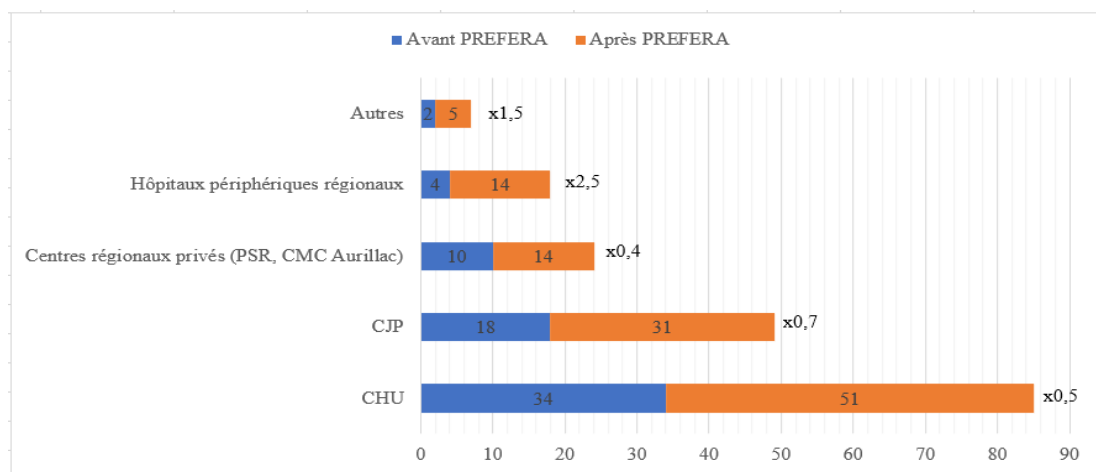


Figure 4: Nombre de patientes adressées en consultation avant et après mise en place de PREFERA en fonction de l'établissement d'adressage

Si l'on considère la spécialité des médecins ayant adressé les patientes en consultation (figure 5), la très grande majorité de ces dernières ont été orientées par des oncologues ou des gynécologues. De plus, après la mise en place de PREFERA, une forte augmentation du nombre de patientes adressées par ces spécialités a été enregistrée avec des facteurs multiplicatifs respectifs de 0,7 et 1,2. Il en est de même pour les hématologues et les internistes avec des facteurs multiplicatifs de 0,5 et 1,5. Concernant les oncopédiatres, le nombre de patientes adressées en consultation est restée stable avant et après la plateforme. Pour les autres spécialités médicales et chirurgicales recensées, bien que les facteurs multiplicatifs respectifs soient de 0,5 et 1, les effectifs de chaque groupe étaient faibles.

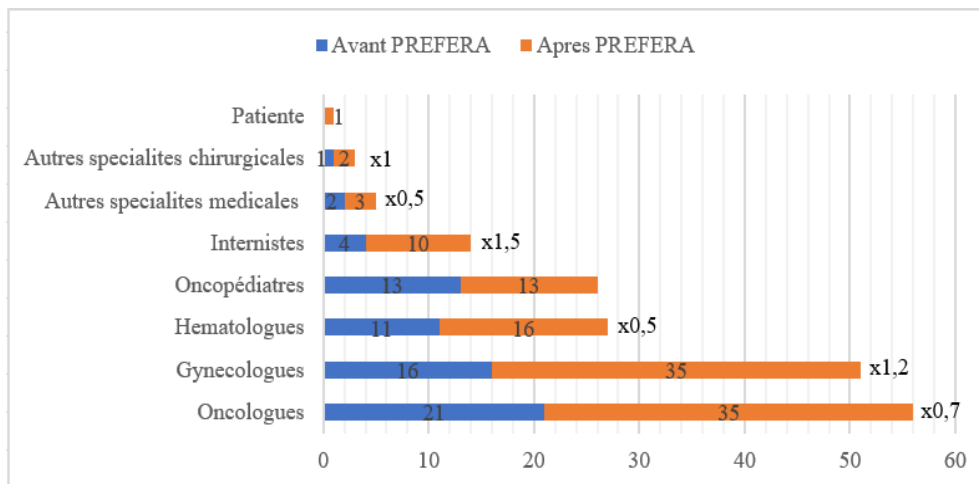


Figure 5: Nombre de spécialistes ayant adressé les patientes en consultation avant et après PREFERA

Concernant les différentes pathologies présentées par les patientes et ayant motivé une consultation de préservation de la fertilité, celles-ci sont résumées dans le tableau 1 (ci-après). Chez les patientes adressées en consultation, 41% étaient concernées par une pathologie oncologique d'ordre gynécologique avec 35,6% de cancer du sein (73 patientes). Chez ces dernières, 11 présentaient une mutation BRCA (7 mutations BRCA1 et 4 BRCA2), 27 n'étaient pas mutées ; pour 35 d'entre elles l'information n'a en revanche pas été retrouvée. En deuxième place des pathologies, pour 30,1% des cas, on retrouvait les hémopathies malignes avec une prédominance pour les lymphomes de Hodgkin (16%). Environ 12,8% des patientes présentaient une tumeur solide maligne autre que gynécologique dont 4,4% de tumeurs de l'appareil digestif et 3,4% de sarcomes d'Ewing et des tissus mous. Pour 9,6% des patientes, la consultation de préservation de la fertilité a été motivée par la prise en charge d'une pathologie bénigne et pour 4% (8 patientes) d'une pathologie auto-immune dont 7 nécessitaient la mise en place d'une chimiothérapie par cyclophosphamide. Il s'agissait de quatre diagnostics de lupus, un neurolupus, une sclérodermie, une pneumopathie infiltrative diffuse et une périartérite noueuse (PAN). Parmi les 3 patientes (1,5%) adressées dans des contextes d'anomalies génétiques familiale ou personnelle, on retrouvait un syndrome de Turner en mosaïque (45X0 47XXX), un syndrome de Li Fraumeni familial et un déficit immunitaire génétique. Pour les 2

patientes autres (1%), il s'agissait d'un cas d'insuffisance ovarienne prématurée présentée par la mère de la patiente à l'âge de 38 ans et d'une IOP (sans étiologie retrouvée) chez une patiente de 16 ans.

Pathologies présentées par les patientes adressées en consultation de préservation de la fertilité	n (%)
Tumeurs solides gynécologiques	84 (41%)
<i>Cancer du sein</i>	73 (35,6%)
<i>Tumeurs borderline de l'ovaire</i>	4 (2%)
<i>Tératome immature de l'ovaire</i>	2 (1%)
<i>Autres tumeurs de l'ovaire</i>	5 (2,4%)
Hémopathies	62 (30,1%)
<i>Lymphome de Hodgkin</i>	33 (16%)
<i>Lymphome non Hodgkinien</i>	11 (5,3%)
<i>Leucémie</i>	14 (6,8%)
<i>Autres</i>	4 (2%)
Tumeurs solides malignes autres	26 (12,8%)
<i>Tumeurs de l'appareil digestif</i>	9 (4,4%)
<i>Sarcome d'Ewing et des tissus mous</i>	7 (3,4%)
<i>Tumeurs cérébrales</i>	3 (1,5%)
<i>Neuroblastome</i>	3 (1,5%)
<i>Tumeurs ORL</i>	2 (1%)
<i>Tumeur pulmonaire</i>	1 (0,5%)
<i>Mélanome</i>	1 (0,5%)
Pathologies bénignes	20 (9,6%)
<i>Endométriose et endométriomes</i>	5 (2,4%)
<i>Autres kystes de l'ovaire</i>	15 (7,2%)
Pathologies auto-immunes	8 (4%)
Anomalies génétiques	3 (1,5%)
Autres	2 (1%)
Total	205 (100%)

Tableau 1: Pathologies dans la population des patientes adressées en consultation de PF

La figure 6 (ci-après) recense le nombre de patientes adressées en consultation de PF avant et après le lancement de PREFERA en fonction des principales pathologies présentées. Ce sont les pathologies bénignes qui ont connu l'augmentation la plus importante après mise

en place de la plateforme (x4,7). S'en suivent les pathologies auto-immunes (x2), les cancers du sein (x0,7), les hémopathies (x0,3) et les tumeurs solides autres que gynécologiques (x0,2).

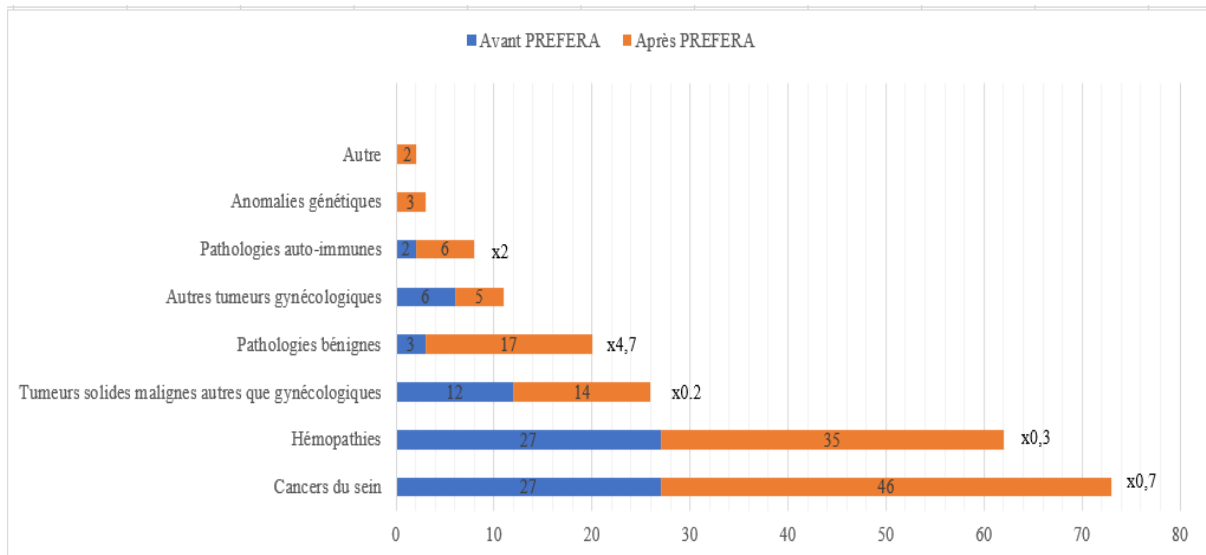


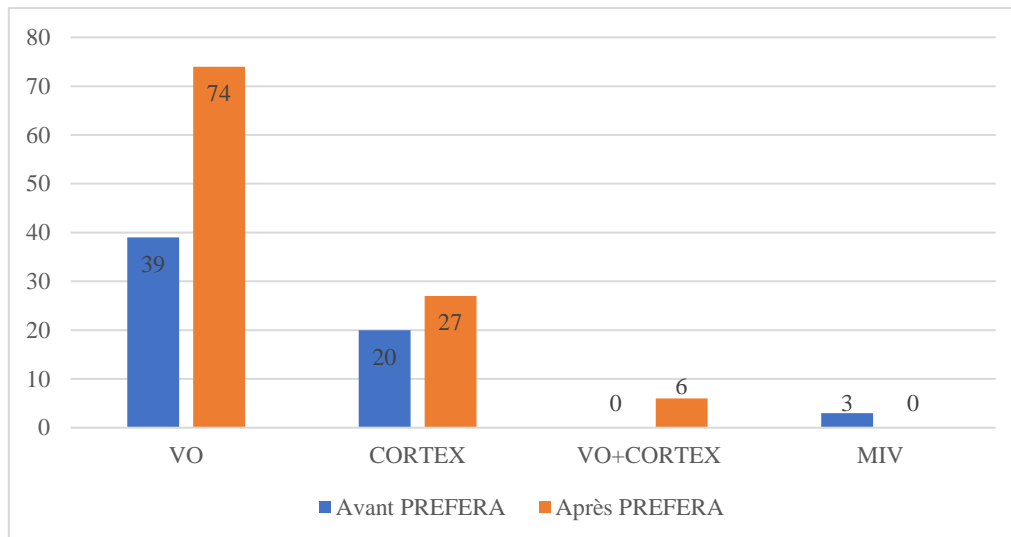
Figure 6: Nombre de patientes adressées en consultation avant et après PREFERA en fonction de leur pathologie

Le délai moyen entre la demande et la consultation dans notre service était de 4 jours [ $\pm 5$ ] pour ce qui est des pathologies oncologiques (information disponible pour 143 patientes). En ce qui concerne les pathologies bénignes ce dernier était de 34 jours [ $\pm 30$ ] (information disponible pour 28 patientes).

Après la consultation de préservation de la fertilité avec un médecin spécialiste en reproduction humaine, 190 patientes (92,7%) étaient éligibles au moins à l'une des procédures de PF proposées dans notre service. Sur les 15 patientes non éligibles, dans la majorité des cas il s'agissait de prises en charge thérapeutiques ayant un faible impact sur la fertilité. Sur l'ensemble des patientes présentant une indication de préservation de la fertilité, 169 (88,9%) ont dans les suites bénéficié d'une prise en charge avec un âge moyen de 25,3 ans (de 2 à 39

ans) lors de celle-ci. Trente-deux patientes (18,9%) étaient mineures dont 11 âgées de 10 ans ou moins. En ce qui concerne les patientes majeures, 32 d'entre elles soit 23,4% avaient au moins un enfant au moment de la préservation de la fertilité (4 patientes avaient 2 enfants et 2 patientes avaient 3 enfants) ; 81 (59,1%) étaient en couple et 21 (15,3%) présentaient un désir de grossesse.

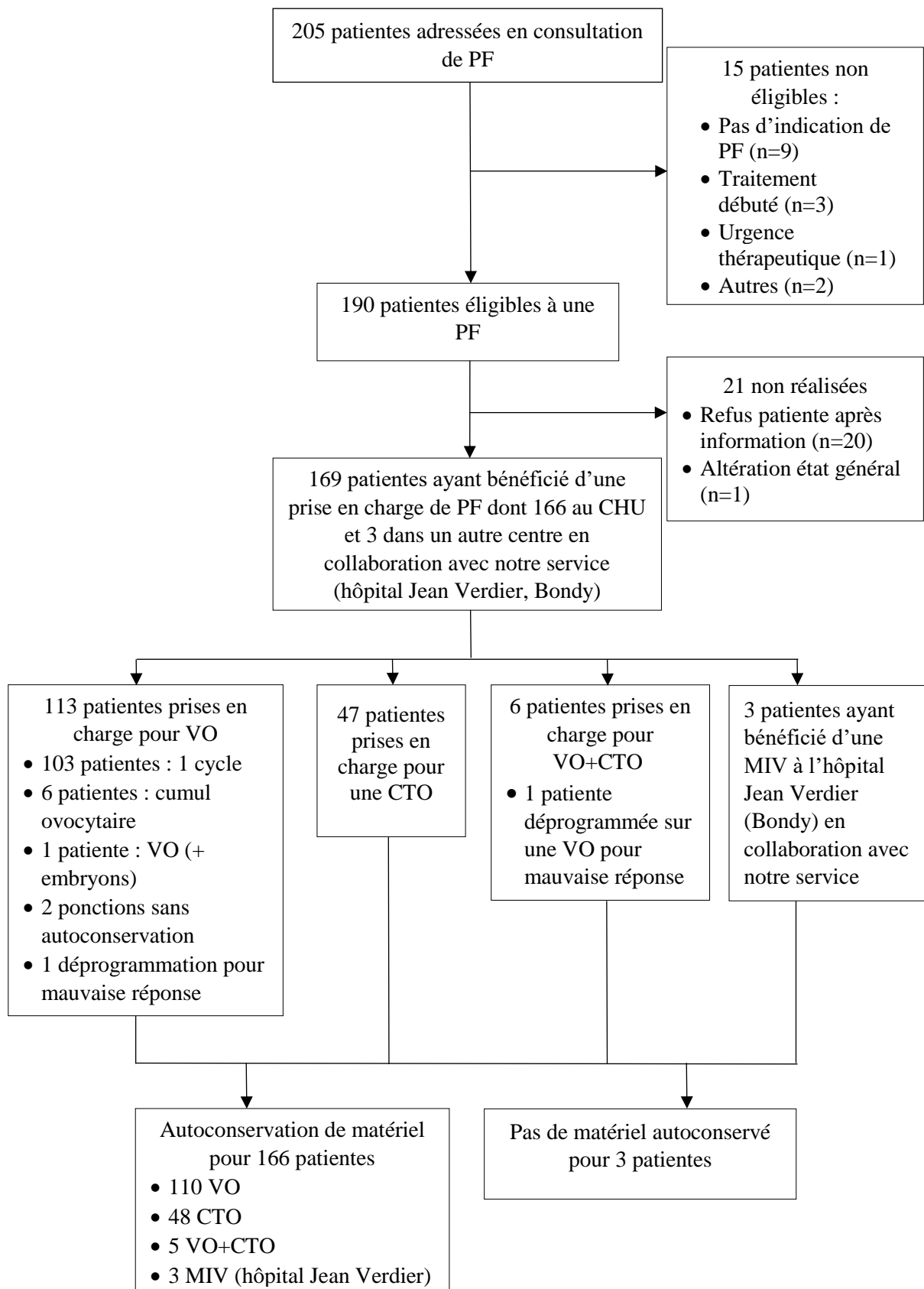
Quatre types de prises en charge ont été proposées après consultation dans notre service à savoir : VO seule, CTO seule, association VO+CTO et réalisation d'une MIV à l'hôpital Jean Verdier (Bondy) en collaboration avec notre service. Pour les 113 patientes à qui une VO seule a été proposée, 39 ont été prises en charge avant mise en place de la plateforme PREFERA et 74 après son lancement en mars 2016 jusqu'en mars 2019. Pour ce qui est de la CTO, 20 patientes se sont vu proposer cette technique avant PREFERA et 27 patientes après. Une association des 2 techniques (VO + CTO) a été proposée à 6 patientes et toutes ont été prises en charge après mise en place de PREFERA. Ces différents résultats faisaient état d'une augmentation dans la prise en charge en PF au sein de notre service avec des augmentations respectives de 89% pour la VO ; 35% pour la CTO et 100% concernant les prises en charge associant les deux techniques. Enfin, avant la mise place de notre plateforme, 3 patientes ont eu un adressage facilité vers l'hôpital Jean-Verdier à Bondy (93) en vue d'une prise en charge en MIV, ce cas de figure n'a pas été retrouvé après la mise en place de PREFERA. Ces résultats sont reportés dans la figure 7 ci-après.



*Figure 7: Nombre de patientes prises en charge en préservation de la fertilité en fonction de la technique utilisée avant et après mise en place de la plateforme PREFERA*

Dans certains cas, en particulier pour la VO et malgré l'initiation d'une procédure de PF, une conservation de matériel n'a pu être effectuée. Sur les 113 patientes pour qui une procédure en vue d'une VO seule a été débutée, deux patientes ont été ponctionnées sans vitrification par la suite du fait d'une immaturité ovocytaire ; pour une autre, le cycle de stimulation a été déprogrammé du fait d'une mauvaise réponse. En conséquence, ce sont 110 patientes pour qui seule une vitrification d'ovocytes a eu lieu (dont une ayant eu une vitrification de 8 ovocytes et 7 embryons au cours du même cycle de stimulation). Concernant les 47 patientes programmées pour une CTO seule, toutes ont bénéficié d'une congélation de tissu ovarien. Par ailleurs, chez une patiente qui présentait une récurrence controlatérale d'un tératome immature de l'ovaire, une stimulation en vue d'une VO avait été débutée mais déprogrammée par la suite pour mauvaise réponse et une CTO a finalement eu lieu. Le nombre total de patientes ayant bénéficié d'une autoconservation via cette technique s'élève ainsi à 48 et ce sont donc 5 patientes qui ont eu à la fois une conservation d'ovocytes et de tissu ovarien. Enfin, en collaboration avec notre service, 3 patientes ont pu bénéficier d'une préservation de la fertilité par MIV à l'hôpital Jean Verdier à Bondy. Au total, une autoconservation a été aboutie chez 166 patientes (98,2%). Tout ceci est repris dans le flowchart ci-après (Figure 8).

Figure 8: Flowchart de l'activité de préservation de la fertilité féminine dans notre service de mars 2013 à mars 2019





Le tableau 2 ci-après reprend pour toutes les patientes prises en charge, la technique de préservation de la fertilité proposée en fonction de la pathologie présentée initialement.

Pathologies	Nombre total de patientes prises en charge	VO	CORTEX	VO + CORTEX	MIV
Cancer du sein	61	58	0	0	3
Hémopathies	52	29	22	1	0
Tumeurs solides malignes autres que gynécologiques	21	12	9	0	0
Pathologies bénignes	17	5	8	4	0
Autres tumeurs gynécologiques	8	4	3	1	0
Pathologies auto-immunes	6	3	3	0	0
Anomalies génétiques	2	1	1	0	0
Autres	2	1	1	0	0

*Tableau 2: Technique de préservation de la fertilité réalisée dans notre centre en fonction de la pathologie initialement présentée*

Chez 7 patientes de notre étude, une vitrification ovocytaire a été réalisée après traitement de chimiothérapie Il s'agissait principalement de jeunes femmes ayant eu une hémopathie avant la puberté ou récidivant une hémopathie. Différents cas de figures étaient présents :

- une patiente avait présenté dans l'enfance une leucémie aigüe à l'âge de 13 ans sans qu'une procédure de PF soit entreprise et avait présenté un cancer du sein à l'âge de 26 ans ;
- une patiente avait été traitée pour une leucémie aigüe myéloïde à l'âge de 9 ans et était en rémission au moment la prise en charge dans notre service ;
- enfin 5 patientes présentaient une récurrence de leur pathologie sans qu'une procédure de PF n'ait été réalisée initialement (2 récurrences de lymphome de Hodgkin ; une récurrence de cancer de l'ovaire, de leucémie aigüe et de mélanome).

Avant de débiter une stimulation en vue d'une VO, 106 patientes (89%) se sont vu proposer un bilan sanguin pour évaluation de leur réserve ovarienne. Chez 23 d'entre elles (21,6%), le dosage de l'AMH n'a pas été réalisé. La valeur moyenne était de 3,3 ng/ml [ $\pm 2,9$ ]. Le CFA moyen était de 18 avec des valeurs allant de 3 à 60.

Un cumul ovocytaire a été entrepris pour 6 patientes de notre étude ; le détail est explicité dans le tableau 3 ci-après.

	Diagnostic	Nombre de cycles réalisés	Dont avant traitement	Dont après traitement	Type de traitement	Nombre total d'ovocytes matures vitrifiés
1	Kyste dermoïde ovaire droit	2	2	0	-	11
2	Sclérodémie avant Endoxan	2	2	0	-	3
3	Tumeur borderline ovaire gauche	3	0	3	Annexectomie gauche	6
4	Tumeur ovaire borderline bilatérale	2	2	0	-	13
5	Lymphome T anaplasique	3	1	2	Chimiothérapie de type 4 CHOEP (dont dose cumulée Cyclophosphamide 6750 mg)	5
6	Récidive endométriose stade 4 avec endométriome droit	2 (protocole long)	0	2	2 chirurgies endométriose par coelioscopie + alcoolisation endométriome	5

*Tableau 3: Caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'un cumul ovocytaire dans notre population*

Au total, 133 cycles de stimulation ovarienne (patientes VO seule et VO+CTO) ont été débutés en vue d'une vitrification ovocytaire dont 38 réalisés sous couvert de Tamoxifène® (sur 58 cycles réalisés chez des patientes atteintes de cancer du sein). La durée moyenne de

stimulation était de 11 jours [ $\pm 2,8$ ] et la dose moyenne de gonadotrophines de 2261 [ $\pm 806$ ] unités par cycle. De manière globale, le nombre moyen d'ovocytes (matures) vitrifiés en métaphase II par patiente était de 8 allant de 0 à 29. Une analyse du nombre d'ovocytes matures vitrifiés en fonction des sous-groupes de pathologies a été réalisée. Les résultats sont présentés dans la figure 9 ci-dessous.

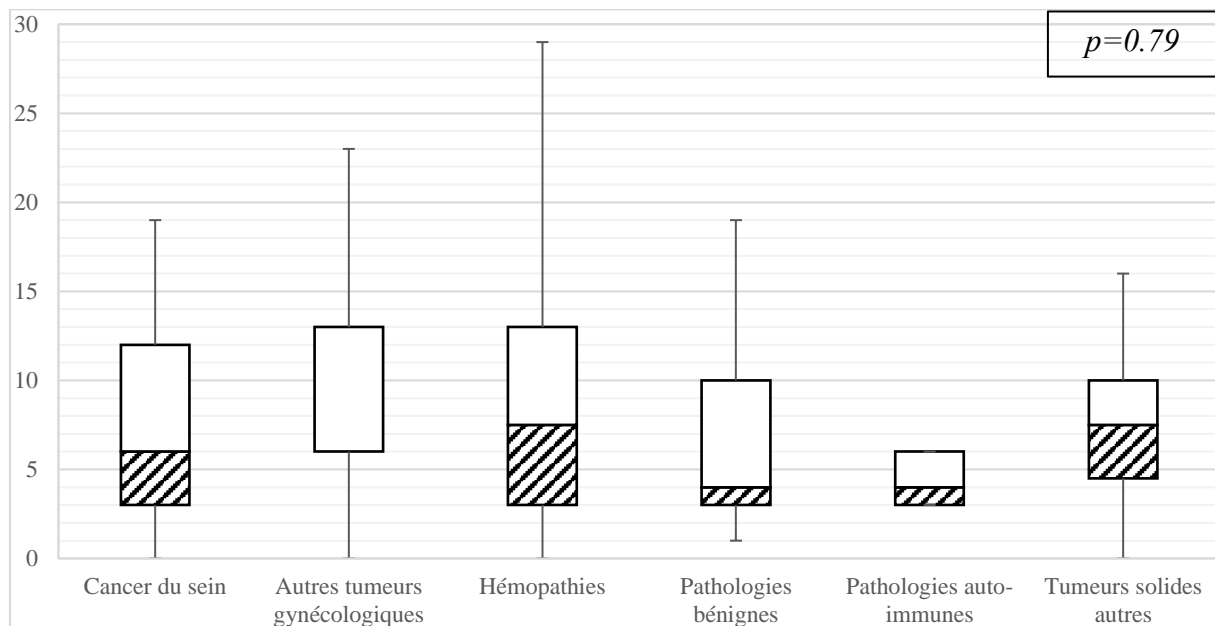


Figure 9: Diagramme en boîtes, nombre d'ovocytes matures vitrifiés par patiente en fonction de la pathologie présentée (la partie rayée représentant l'intervalle premier quartile-médiane)

Il n'existait pas de différence significative ( $p=0.79$ ) concernant le nombre d'ovocytes matures vitrifiés par patiente en fonction de la pathologie. Cependant, les patientes du groupe hémopathies étaient significativement plus jeunes que celles du groupe cancer du sein et pathologies auto-immunes (22.4 ans [ $\pm 2.3$ ] vs 31.6 ans [ $\pm 2.3$ ] ( $p<0.001$ ) et vs 33.7 [ $\pm 8.3$ ] ( $p=0.04$ )). Nous avons donc réalisé un ajustement sur l'âge ne modifiant pas ce résultat ( $p=0,56$ ).

En ce qui concerne la congélation de tissu ovarien (patientes CTO seule et CTO + VO), 46 prélèvements de cortex ont été réalisés par coelioscopie et sept par laparotomie. Vingt-quatre prélèvements ont eu lieu après initiation des traitements de chimiothérapie. En moyenne, 23 fragments de cortex ont été congelés par patiente (allant de 0 à 160 fragments).

Notre plateforme se veut d'assurer également le suivi des patientes, une consultation après la réalisation des traitements potentiellement gonadotoxiques étant systématiquement proposée. Dans notre travail, cette consultation n'a été réalisée que chez 54 patientes (26,3%) sur l'ensemble de celles adressées initialement dont cinq qui n'avaient finalement pas bénéficié de procédure de préservation de la fertilité. PREFERA a permis d'augmenter significativement la mise en place de ce suivi puisque la très grande majorité de ces consultations ont eu lieu après son lancement (8% vs. 33%,  $p < 0.001$ ). Parmi les patientes revues en consultation, la majorité d'entre elles avaient été adressées initialement pour un cancer du sein (n=19) ou une hémopathie (n=15). S'en suivent les patientes prises en charge pour une pathologie bénigne (n=8), un cancer gynécologique autre que le cancer du sein (n=6), une tumeur maligne autre qu'un cancer gynécologique (n=3) ou une pathologie auto-immune (n=3). Le tableau 4 ci-dessous reprend les caractéristiques de l'évaluation de la réserve ovarienne des patientes revues en consultation de suivi. On retrouve une diminution significative du CFA après le traitement de la pathologie initiale.

	Avant PF	Après PF	<i>p value</i>
AMH*	3.4 [ $\pm 2.3$ ]	1.6 [ $\pm 3$ ]	0.09
CFA°	19 [ $\pm 13$ ]	10 [ $\pm 7$ ]	<0.001

\* seules 9 patientes ont réalisé le dosage avant/après PF

° seules 22 patientes avaient des données avant/après PF

Tableau 4: Caractéristiques de l'évaluation de la réserve ovarienne des patientes revues en consultation de suivi

Nombre de patientes en aménorrhée	9 (16.7%)
Nombre de patientes ayant eu un retour de cycles spontanés	38 (70.4%)
Information non retrouvée	7 (13%)
Nombre de patientes ayant un bilan biologique caractéristique d'une IOP (FSH,LH > 25)	4 (7.4%)
Nombre de patientes ayant 12 < FSH,LH < 25	6 (11.1%)
Nombre de patientes ayant une AMH effondrée (<0,5ng/ml)	7 (13%)

*Tableau 5: Caractéristiques complémentaires de l'évaluation de la fertilité des patientes revues en consultation de suivi*

D'un point de vue clinique, en ce qui concerne les patientes revues dans le cadre du suivi, 9 (16.7%) étaient en aménorrhée. D'après les données retrouvées, 4 patientes (7,4%) présentaient un bilan biologique caractéristique d'une IOP (FSH,LH > 25) dont 3 (sur 7 retrouvées) avaient une AMH effondrée (<0,5ng/ml). Trente-huit patientes (70.4%) en revanche, ont présenté un retour de cycles spontanés.

Au moment de la fin de notre recueil, seules 2 patientes (1,2%) étaient venues réutiliser leur matériel congelé, il s'agissait en l'occurrence d'ovocytes autoconservés. La première patiente avait été prise en charge pour la première fois en décembre 2015 dans un contexte de tumeur borderline de l'ovaire gauche et avait bénéficié de trois cycles de stimulation ayant permis la vitrification de 6 ovocytes au total. Une procédure de décongélation et fécondation a été entreprise en juin 2018 permettant l'obtention de 4 embryons. Deux embryons ont été transférés et un embryon congelé. Ce dernier a finalement été décongelé et transféré en mars 2019. Les deux tentatives n'ayant pas permis d'obtenir de grossesse, une demande de prise en charge en tant que receveuse d'ovocytes a depuis été entreprise. La deuxième patiente avait été préservée fin 2017 dans un contexte de rémission d'une leucémie aigüe myéloïde à l'âge de 9 ans avec greffe de moelle en 2001 (conditionnement par Busulfan et Cyclophosphamide). Un cycle de stimulation « de sauvetage » avait été réalisé en urgence, avec vitrification d'un seul

ovocyte, lors d'une reprise spontanée du cycle après des années d'aménorrhée malgré un bilan de réserve ovarienne effondrée. Celui-ci a été décongelé en février 2019 en vue d'une micro injection après deux échecs d'ICSI en intra-couple (janvier et mai 2018) mais il n'a pas été obtenu d'embryon. Une tentative avec don d'ovocyte a par la suite été réalisée, 2 embryons ont été transférés, sans succès, une nouvelle prise en charge va être proposée.

Pour ce qui est de la réutilisation du tissu ovarien autoconservé, parmi les patientes de notre population aucune n'a pour le moment bénéficié d'une greffe. Aujourd'hui, seulement deux greffes de tissu ovarien ont été réalisées dans notre service et remontent à 2015. Les deux patientes ne faisaient pas partie de notre population puisque l'autoconservation de tissu ovarien avait eu lieu avant 2013 (cf photos Annexe 6). Concernant la première patiente, la CTO avait été réalisée en 2009 dans le cadre d'une mastocytose systémique en échec de traitement par de nombreuses chimiothérapies et avant conditionnement pour allogreffe de moelle. La patiente présentait par la suite une IOP sous THS. La greffe de cortex a été réalisée de manière orthotopique en un temps. Une reprise des cycles menstruels spontanés avait eu lieu six mois plus tard. Par la suite, plusieurs tentatives de prise en charge en FIV ont été réalisées avec des résultats très décevants. En effet, une ponction n'a pas permis le recueil d'ovocytes et un cycle a été déprogrammé pour mauvaise réponse. Grâce à la dernière tentative réalisée en mai 2017, 2 ovocytes matures ont été ponctionnés mais aucun embryon n'a été obtenu par la suite. La patiente a actuellement suspendu son projet de grossesse en raison d'une altération de son état de santé.

Pour la deuxième patiente, l'autoconservation de tissu ovarien avait été réalisée en 2011, dans le cadre d'une maladie de Hodgkin en rechute après plusieurs lignes de chimiothérapie et avant autogreffe. La patiente présentait par la suite une IOP et un THS avait été institué en 2013. La greffe de cortex ovarien réalisée en orthotopique et en deux temps (à quelques jours

d'intervalle) n'a pas permis une reprise des cycles menstruels avec des bilans biologiques caractéristiques d'une IOP. Dix mois après la greffe une tentative de FIV a été réalisée mais déprogrammée pour mauvaise réponse. Une prise en charge en don d'ovocytes a ensuite été réalisée début 2018 ; 3 embryons ont été obtenus, 2 transférés ce qui a permis l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante.

Bien que les réutilisations soient encore peu nombreuses et très récentes dans notre centre, les demandes devraient augmenter à l'avenir. Actuellement deux demandes de greffes sont en attente. La première concerne une patiente âgée de 29 ans dont l'autoconservation de tissu ovarien avait eu lieu en 2003 à l'âge de 14 ans, après prise en charge d'une tumeur vitelline de l'ovaire par chirurgie à type d'annexectomie unilatérale et début de la chimiothérapie (2 cures de VBAC, Velbe - Bléomycine - Adriamycine - Carboplatine). Un conditionnement avant autogreffe avait par la suite été réalisé ayant pour conséquence une IOP post traitement actuellement substituée par un THS. Avant réalisation de la greffe, plusieurs instances ont été sollicitées. L'aval de la réunion de concertation multidisciplinaire de gynécologie du Centre Jean Perrin et du centre expert national des tumeurs malignes rares gynécologiques (Centre Léon Bérard – Lyon) ont été obtenus. L'accord du PHRC DATOR reste cependant en attente. La deuxième demande concerne une patiente qui avait bénéficié d'une congélation de cortex ovarien en janvier 2018 dans un contexte d'IOP faisant suite à une ovariectomie pour kyste dermoïde à l'âge de 11 ans et ayant présenté une récurrence de ce même type de kyste sur l'ovaire restant. Une prise en charge chirurgicale à type de kystectomie intra péritonéale était alors nécessaire. Cette proposition a fait suite à 3 tentatives d'ICSI intra-couple sans succès dont 2 déprogrammations (mauvaise réponse et kyste fonctionnel). La patiente ayant annulé les consultations dans notre service, l'élaboration du dossier de projet de greffe reste pour le moment en suspens.

Enfin certaines demandes n'ont pu aboutir. En 2015, une patiente alors âgée de 30 ans avait sollicité le service en vue d'une greffe. L'autoconservation de tissu ovarien avait eu lieu en 2003 à l'âge de 17 ans dans un contexte de myélodysplasie avec monosomie 7 ; une allogreffe de moelle osseuse avait été nécessaire avec pour conséquence une IOP post chimiothérapie. Dans ce contexte, la demande n'a pu être recevable car la détection de la maladie résiduelle sur les fragments était impossible, les critères d'inclusion du PHRC DATOR n'étaient pas remplis. La patiente a été orientée vers une procédure d'AMP en tant que receveuse d'ovocytes. Elle est actuellement sur liste d'attente.

A notre connaissance, à la fin de notre recueil, on recensait 19 patientes (9,3%) de notre population, dont 8 parmi celles qui ont été revues en consultation de suivi, ayant présenté au moins une grossesse naturelle spontanée (3 patientes (1,5%) ayant eu 2 grossesses). Il s'agissait en majorité de patientes prises en charge pour un lymphome de Hodgkin (6 patientes) ou de patientes présentant des cancers solides gynécologiques (dont 2 cancers du sein) ou autres. Sur ces 22 grossesses, 3 étaient en cours au moment de la rédaction de ce travail, 18 naissances avaient eu lieu et une demande d'interruption volontaire de grossesse (IVG) avait été formulée. Enfin d'après nos données, sept patientes (3,4%) sont décédées au cours de notre suivi.

Nombre de patientes adressées en consultation en PF	205
Nombre de procédures de PF entreprises	169
Nombre de PF abouties	166
Nombre de patientes revues en consultation	54
Nombre de patientes ayant présenté une aménorrhée post traitement	9
Nombre de patientes ayant réutilisé leur matériel autoconservé :	
Ovocytes vitrifiés	2
Greffe de cortex ovarien ( <i>patientes ne faisant pas partie de notre population</i> )	2
Nombre de patientes ayant présenté une grossesse naturelle	19
Nombre de patientes décédées	7

Tableau 6: Quelques chiffres clés



## DISCUSSION

L'augmentation de la survie après cancer ne fait actuellement plus de doute, de plus en plus de jeunes adultes survivants seront donc enclins à mener à bien un projet parental, élément essentiel de la qualité de vie future. Alors que les taux de grossesse chez les femmes survivantes du cancer sont diminués de 40% par rapport à la population générale (70% dans le cancer du sein) (47), la possibilité d'avoir des enfants au sein du couple plutôt que de recourir à des options telles que l'adoption ou le don d'ovocytes est un choix aujourd'hui clairement affirmé (48). La question de la fertilité des patientes atteintes de cancer est par conséquent inévitable et fait ainsi partie intégrante de la prise en charge de la pathologie sous tendue par la loi bioéthique de 2011 et le troisième plan cancer (2014-2019). L'information systématique de ces patientes au sujet des éventuels risques sur leur fertilité et les possibilités de préserver cette dernière sont donc désormais une obligation médico-légale. Pourtant, une revue de la littérature publiée par Goossens et al. (49) faisait état d'une proportion de patients informés sur ces problématiques allant de 0 à 85% ; le sexe féminin étant un facteur probabiliste d'une moindre information ce qui est certainement lié au caractère plus récent et innovant des techniques utilisées. Parmi les raisons évoquées par les médecins et les patientes on retrouve: l'inquiétude d'un retard à la mise en œuvre des traitements de la pathologie, la peur des procédures, le manque de connaissances concernant l'impact des traitements sur la fertilité et les méthodes de préservation, l'idée d'un éventuel effet néfaste sur le pronostic (en particulier pour les femmes ayant un cancer hormono-dépendant) ou encore la difficulté d'orientation vers les spécialistes de la reproduction (43). Pourtant, la majorité des études montrent que ces réticences sont injustifiées. Pour Pavone et al. (50), grâce à l'utilisation de protocoles de type random start qui permettent de débiter la stimulation indépendamment de la phase du cycle, la réalisation d'une procédure de préservation de la fertilité ne retarde pas la mise en route du traitement spécifique de la maladie concernée et ce sans avoir d'impact sur le nombre d'ovocytes vitrifiés. En termes de récurrence

de la pathologie ou de survie, deux études (25,50) ont précisé que, d'une manière générale, l'accès aux stratégies de préservation n'entraînait pas de sur-risque. Enfin, les études ont mis en évidence qu'il en était de même pour la grossesse après un traitement adéquat et un suivi, y compris chez les patientes atteintes d'un cancer hormono-dépendant (8,43).

La crainte majeure et les réticences des professionnels portent principalement sur la prise en charge des patientes prépubères et des patientes atteintes d'un cancer du sein. Pourtant, concernant ce dernier, les demandes de préservation de la fertilité font parties des plus fréquentes. En effet, trois phénomènes peuvent, dans ce cas, provoquer une altération de la fertilité. Premièrement, la gonadotoxicité liée à la chimiothérapie qui avance d'environ 10 ans l'âge ovarien en termes de fonction reproductrice par rapport à l'âge biologique (51). Deuxièmement, le vieillissement ovarien physiologique associé à une perte folliculaire pendant l'intervalle de temps où une grossesse est médicalement contre-indiquée. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des tumeurs RH+ pour lesquelles les patientes doivent recevoir un traitement par anti-œstrogènes (Tamoxifène®) pendant cinq ans. De manière indéniable, cela entraîne une mise en différée du projet de grossesse (5) qui peut toutefois être ramené à deux ans en cas d'hormonothérapie sans récurrence et ce après accord de l'oncologue ; le traitement étant repris après l'accouchement. Le troisième phénomène à évoquer est l'effet de la pathologie oncologique elle-même sur la réserve ovarienne même si ce fait n'est pas clairement établi. En effet, on retrouve des études mettant en évidence un nombre d'ovocytes obtenus après stimulation moins important dans le groupe cancer versus patientes en bonne santé (4). Cependant tout autant de publications ne font pas état de cette différence avec notamment une méta-analyse récente publiée en 2018 portant sur 713 patientes atteintes de cancer et 1830 témoins n'ayant pas conclu à une réduction de la réponse ovarienne en cas de pathologie oncologique (52). La nécessité d'une préservation de la fertilité chez ces patientes atteintes de

cancer du sein est donc incontestable, particulièrement pour celles au-delà de 30 ans. Pendant longtemps, l'hyperœstrogénie conséquence de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée a été considérée comme à risque, en cas de cancers hormono-dépendants ce qui a initialement eu pour conséquence la réalisation de préservations majoritairement par congélation de cortex ovarien. Aussi, bien que le risque de métastase ovarienne dans ce contexte soit faible à modéré (annexe 4 (31)), la question des patientes mutées BRCA présentant un risque augmenté de cancer de l'ovaire (de 22 à 59% pour les patientes mutées BRCA1 et de 4 à 18% pour BRCA2 (53)), a donc remis en question les possibilités de réutilisation de ces greffons. Le développement de la MIV, proposée à 3 de nos patientes, a alors été présenté comme une possibilité de préservation de la fertilité chez ces patientes car elle permet en particulier une prise en charge en urgence sans traitement hormonal. Plusieurs inconvénients ont néanmoins fait surface : seuls quelques centres sont habilités dans cette pratique sur le territoire national, le geste de ponction est plus difficile (54) et les résultats sont globalement moins bons qu'en FIV (33). Une autre possibilité pour pallier cet état d'hyperœstrogénie a été de proposer des préservations embryonnaires sur cycle naturel. Toutefois, devant la perspective de faibles chances de grossesse ultérieure avec seulement 0,6 embryons cryopréservés par patiente contre 6,6 après stimulation ; en 2003, Otkay et al. ont avancé l'intérêt d'une stimulation ovarienne préalable (55). De nombreuses équipes se sont donc repenchées sur les possibilités et les risques de la stimulation ovarienne chez les patientes RH+ et de multiples travaux ont fait état d'une réassurance à ce sujet. En ce sens, Rodriguez-Wallberg et al. ont rapporté qu'une préservation de la fertilité avec ou sans stimulation hormonale n'était pas associée à un risque accru de cancer (25), de même il n'existait pas de sur-risque ou de récurrence de la pathologie (56). Ainsi afin de limiter l'élévation hormonale, il a été préconisé de réaliser la stimulation ovarienne sous couvert d'une protection par anti-œstrogènes (Tamoxifène®) ou anti-aromatases (Létrozole®, hors AMM en France) (57). En conséquence, l'ensemble de ces éléments, influencés par

l'autorisation en 2011 de la vitrification ovocytaire en France, permettent d'expliquer l'augmentation de notre activité dans ce domaine au fil des années. Néanmoins certaines équipes demeurent réticentes à la stimulation en particulier en cas de séquence néoadjuvante (données non publiées FFER 2019).

Tout ceci a légitimé la création de plateformes clinico-biologiques à l'échelle nationale, la première en la matière ayant été la plateforme ONCO-PACA Corse "Cancer et Fertilité" créée en mai 2012. Au niveau de la région Auvergne, la plateforme PREFERA a vu le jour en mars 2016, soutenue initialement par la Ligue contre le Cancer des 4 départements auvergnats puis par le CHU de Clermont-Ferrand, assurant une collaboration multidisciplinaire dans la prise en charge des patientes. La mise en place de notre plateforme a permis de faciliter l'accès à l'information des patientes et des professionnels et d'augmenter le nombre de femmes prises en charge en préservation, comme précédemment détaillé dans la partie résultats (77 consultations ont eu lieu avant PREFERA et 128 après, soit augmentation de près de 66%). L'influence positive de notre programme de préservation de la fertilité rejoint ce qui avait déjà été mis en évidence dans la littérature (58–61). Ceci a notamment permis à une infirmière de coordination de rejoindre l'équipe afin d'assurer une continuité entre les patientes et les différentes équipes médicales. Par la suite, des séminaires d'information ont été réalisés dans les différentes structures médicales, un numéro dédié à cette activité au sein du service d'assistance médicale à la procréation a été mis en place, des plaquettes d'informations spécifiques ont également vu le jour et enfin des campagnes de sensibilisation auprès du grand public ont eu lieu. Il s'agit notamment de la tenue de stands lors de courses à pieds ou de manifestations dans la ville de Clermont-Ferrand et ses alentours.

Toutefois, bien qu'un des points essentiels après le lancement de la plateforme ait été la diffusion de ce nouveau parcours de soin, des inégalités persistent quant aux pathologies présentées par les patientes adressées en consultation. Si les cancers du sein et les hémopathies constituaient le recrutement principal de notre centre comme ce qui a pu être décrit dans la littérature (5,62), d'autres étaient sous représentés. En effet, alors que le cancer colorectal et le cancer du poumon représentaient respectivement les deuxième et troisième causes de cancer chez la femme en 2018, seul un nombre très minoritaire de patientes ont été adressées vers notre centre sur la période de suivi (4 patientes au total). Par ailleurs seul un cas de mélanome a été recensé et aucun recrutement de cancer thyroïdien n'a eu lieu. Pour le cas spécifique du cancer col de l'utérus, si aucun n'apparaît dans notre étude c'est en revanche le reflet que la prise en charge chirurgicale réalisée selon les recommandations HAS de 2010 (avec une transposition ovarienne si nécessaire et l'application du principe de la désescalade thérapeutique chirurgicale) semble être une réponse simple à la préservation de la fertilité de ces patientes. Même si certaines études rapportent à ce sujet des taux d'infertilité plus importants (18), les principales causes évoquées sont un déficit en glaire cervicale et une sténose cervicale, ce qui ne relève pas d'une préservation en amont du traitement. Par ailleurs, des disparités existent également quant à l'accès des patientes aux techniques de préservations. En effet, les centres anticancéreux d'envergure ou situés à proximité du CHU font preuve de plus de connaissances en la matière et d'une plus grande facilité à orienter les patientes vers notre plateforme. En conséquence, le problème de la démographie médicale reste encore de mise. Enfin une dernière problématique, non décrite dans notre travail mais soulevée par une étude réalisée dans le service d'oncopédiatrie de notre hôpital (63), est l'inégalité de l'accès à une consultation de préservation en fonction du sexe chez les patients nouvellement diagnostiqués d'une pathologie cancéreuse. Le ratio hommes/femmes étant en faveur de ces derniers puisque sur une période

de 3 ans, 58% des jeunes garçons âgés de 15 à 24 ans avait été adressés pour une consultation de PF dans notre service contre 29% des jeunes patientes du même âge.

Afin d'améliorer ces inégalités, des progrès doivent être faits. Par exemple, en ce qui concerne les connaissances des soignants, à l'échelle régionale, des réunions d'information ont été et doivent encore être réalisées. En effet, la nécessité de poursuivre les efforts vers une systématisation de l'information reste de mise et de nouveaux outils sont à développer dans ce sens. Tout d'abord, l'idée d'une alerte électronique dans le dossier de tout patient en âge de procréer et nouvellement diagnostiqué dans le cadre d'une pathologie oncologique représente une perspective d'amélioration de notre programme de préservation de la fertilité. Par ailleurs, la place centrale des infirmières de coordination dans l'organisation des soins de support de tout patient nouvellement diagnostiqué représente un rôle clé à exploiter. En ce sens, à l'instar du programme ENRICH (Educating Nurses about Reproductive Issues in Cancer Healthcare) (64) et à l'heure de l'apprentissage mobile multimédia, de nouveaux axes sont à promouvoir afin d'améliorer leurs connaissances et leurs communications en matière de fertilité. Au moment du lancement de notre plateforme, une brochure informative (annexe 7) à destination des patientes a vu le jour et a été diffusée dans l'ensemble des structures régionales susceptibles de prendre en charge toute patiente concernée par une préservation de la fertilité. L'objectif est de sensibiliser ces dernières sur l'impact éventuel de la pathologie, des traitements et des possibilités offertes par notre plateforme tant sur la préservation que sur le suivi de la fertilité. Il s'agit d'une méthode efficace pour transmettre cette information. En effet, une étude publiée en 2011 (65) rapportait sur une période d'un an, neuf fois plus d'appels vers le service référent en fertilité après diffusion d'une brochure informative au sein d'un centre anticancéreux. Toutefois, il s'agit actuellement d'un support peu adapté pour nos patientes les plus jeunes, l'idée d'une information par le biais d'une animation ou d'une application mobile semble plus

dans l'air du temps. Enfin, notre périmètre d'action s'étendant sur une région géographiquement vaste, des réflexions sont en cours quant à l'élaboration d'une consultation de télémedecine pour tous les hôpitaux périphériques régionaux afin de palier au problème de la distance qui peut représenter un frein dans certaines situations.

Dans notre travail, nous avons pu constater une augmentation importante concernant le nombre de consultations pour des pathologies non oncologiques qu'elles soient gynécologiques (x4,7) ou immunologiques (x2). Par exemple, concernant l'endométriose, 1 patiente avait été adressée avant la mise en place de la plateforme et 4 après et ce nombre ne cesse d'augmenter. Dans cette pathologie, bien qu'aucune étude n'ait été publiée sur le résultat des techniques de préservations, des recommandations portées par le CNGOF et la HAS ont vu le jour en 2018 (66), ainsi: *“une proposition systématique de préservation de la fertilité par congélation ovocytaire doit être faite en cas d'atteinte ovarienne avec risque d'altération quantitative du stock folliculaire [...]. En cas d'antécédents de chirurgie ovarienne et en présence d'une récurrence, 1 à 3 cycles de stimulation ovarienne pourront être réalisés en vue d'accumulation ovocytaire avant ou après la chirurgie [...]. La proposition systématique de préservation de la fertilité avant une 1<sup>ère</sup> chirurgie reste à débattre mais semble à privilégier dans les seuls cas de réserve ovarienne basse préalable. En cas d'endométriose pelvienne profonde, la proposition de préservation n'est pas systématique mais à discuter au cas par cas [...]*”. En conséquence, à l'avenir, le nombre de consultations pour ce motif devrait connaître une nette augmentation. Le CNGOF a par ailleurs prévu d'écrire des recommandations sur la préservation de la fertilité en cas de pathologie bénigne lors de son congrès national de 2021, notre équipe fera partie de l'aventure. D'autres demandes, comme les antécédents de ménopause précoce familiale ont également émergé, tout l'enjeu va reposer sur le fait de pouvoir répondre favorablement à ces

demandes dans la conjoncture actuelle ou le gouvernement devrait également, avec la révision des lois de bioéthiques, ouvrir l'accès à la préservation sociétale.

Après la question de l'accès aux plateformes de préservation se pose celle de la mise en place de la technique de préservation auxquelles certaines patientes n'adhéreront pas. Bien que dans la plupart des études, la proportion de patientes débutant une procédure de préservation de la fertilité après consultation avec un spécialiste était faible - 4% pour Letourneau et al. (67), 11% pour Garcia-Velasco et al. (68) et 20% pour Goodman et al. (62) - dans notre travail, ce sont 87,3% des patientes éligibles qui ont pris des mesures actives en matière de préservation de la fertilité. Ceci rejoint l'étude de Kim et al. publiée en 2014 qui rapportait une proportion de 58% (42). Concernant notre très fort résultat, une des limites pouvant être évoquée ici est la difficulté que nous avons pu avoir pour retrouver l'ensemble des patientes vues en consultation, mais pour lesquelles une prise en charge n'a pas été débutée par la suite. En effet les consultations de préservation de la fertilité ont été intitulées en tant que telles dans le logiciel de prise de rendez-vous seulement depuis 2017, ainsi nous n'avons certainement pas retrouvées toutes les patientes vues en consultation pour une préservation mais qui n'ont pas finalisé leur demande. Ceci souligne donc une des limites de notre étude à savoir son caractère rétrospectif et la difficulté à retrouver toutes les patientes vues pour cette indication précise.

D'autres points concernant l'accès aux techniques de préservation de la fertilité font débat entre les différentes plateformes clinico-biologiques, il s'agit notamment des limites de prises en charge à savoir l'âge de la patiente au moment du diagnostic et sa réserve ovarienne (éléments souvent corrélés). Concernant l'âge, pour la vitrification ovocytaire (ou embryonnaire) et la congélation de cortex ovarien, la législation ne s'est pas prononcée sur la limite d'âge maximum. Pourtant la Sécurité Sociale fixe chez la femme une limite de prise en



charge financière des techniques d'AMP à 42 ans révolus. Ainsi que peut-on proposer à une femme de 39 ans chez qui est découvert un cancer du sein hormonodépendant et qui va devoir bénéficier d'un an de traitement anticancéreux suivi de 2 ans d'hormonothérapie (au minimum)? A ce propos, les politiques de centre divergent, certains fixant une limite de prise en charge entre 35 et 37 ans et d'autres n'en fixant pas. L'objectif de ces derniers étant de préserver le bien être d'une patiente demandeuse d'un soin pouvant l'aider dans la prise en charge de sa pathologie, au risque de se heurter à une déception quelques années plus tard ; ces techniques n'étant pas la garantie d'une grossesse. Cette idée est soutenue par les nombreuses études ayant montré que la préservation permettait de contrecarrer l'impact négatif de la pathologie sur la qualité de vie des patientes (23,67). Concernant l'âge minimum de prise en charge, alors que dans la vitrification ovocytaire cela tient au caractère pubertaire ou non de la jeune fille, en ce qui concerne la congélation de cortex ovarien, certains auteurs recommandent de ne proposer cette technique qu'après l'âge d'un an (27). L'autre limite principale dans l'accès aux techniques de PF est représentée par la réserve ovarienne de la patiente au moment du diagnostic. En s'appuyant sur des études comme celle de Cobo et al. (69) qui avait suggéré qu'au moins 8 à 10 ovocytes matures étaient nécessaires pour obtenir des résultats raisonnables en termes de naissances vivantes dans un contexte de préservation pour l'âge ou dans le cadre de pathologies non néoplasiques, certains centres refusent les patientes qui risqueraient d'obtenir un nombre insuffisant d'ovocytes pour aboutir à leur projet de grossesse. Cette décision est prise en se basant sur des critères seuils décrits dans la littérature comme une AMH < 0,5-1,1 ng/mL ou un CFA < 5-7 (70). En revanche, d'autres centres comme le nôtre, ont des politiques de prise en charge plus étendues, en se basant plutôt sur l'aspect bénéfique que peut avoir cette technique sur l'adhésion au traitement de ces patientes notamment par le fait qu'un « après maladie » soit évoqué (23,67).

Concernant le suivi de nos patientes, une grande partie de celles adressées initialement n'a pas été revue. Il semblerait que la rechute de la pathologie entraînant une poursuite des traitements, la grossesse spontanée, l'éloignement géographique ou le décès soient à l'origine de certains cas de non-retour. Est aussi évocable le manque d'information sur la possibilité de suivi des patientes après leur cancer. Pourtant l'accompagnement de ces dernières après le traitement de la pathologie est un point essentiel que ce soit pour le suivi de la fertilité ou dans le cadre de la surveillance gynécologique classique. Outre la prise en charge d'un désir de grossesse ; la mise en place d'une contraception ainsi que la prise en charge d'une insuffisance ovarienne prématurée ou de problèmes sexologiques sont tout autant d'aspects à prendre en considération. Grâce à l'organisation de PREFERA et par l'intermédiaire d'un interlocuteur dédié, il a été possible d'insister sur ce sujet, la conséquence logique ayant été une augmentation significative du nombre de consultations de suivi. Afin d'améliorer encore ce paramètre, il va très prochainement être mis en place, en même temps que la relance annuelle de la poursuite de l'autoconservation, un rappel de la nécessité de cette consultation. Par ailleurs, il est difficile de savoir avec une certitude absolue quel va être l'impact du traitement reçu et s'il aura une conséquence ou non sur la fertilité en raison de réactions différentes de la part des patientes. En ce sens, on peut imaginer que certaines n'aient pas bénéficié de procédures de préservation de la fertilité initialement alors qu'elles présentaient à la fin du traitement une insuffisance ovarienne prématurée. De nouveaux travaux en collaboration avec le service d'oncopédiatrie de notre hôpital pourraient notamment permettre de recenser ces patientes qui n'ont pas pu être préservées au moment de leur pathologie, afin de leur apporter une prise en charge a posteriori et un suivi dans notre service.

Au cours de notre suivi (6 ans maximum), seules 2 patientes (soit 1,2%) parmi celles ayant eu une procédure de préservation de la fertilité aboutie, sont revenues utiliser leur matériel

autoconservé. Bien que notre période de suivi soit plus courte que dans la littérature, cette tendance va dans le sens de la plupart des publications. En effet, dans l'étude de Martinez et al. (71) le taux de réutilisation était de 3% après 5 ans de suivi ; 5,6% pour Noyes et al. (72) après 7 ans de suivi et 6,5% pour Creux et al. (33) après 13 ans de suivi. D'autres auteurs ont cependant rapporté une réutilisation accrue du matériel autoconservé avec 36,8% dans l'étude de Cardozo et al. (73) après 17 ans de suivi et 25,6% selon Oktay et al. (74) après 10 ans de suivi, et ce, dans le cadre de cadre de cancers du sein ayant bénéficié d'une hyperstimulation contrôlée sous couvert de Létrozole. L'élaboration de registres nationaux voir internationaux sur les résultats de la préservation de la fertilité pourraient permettre une meilleure approche dans ce domaine.

Enfin, la question se pose quant aux techniques d'avenir de la préservation de la fertilité féminine. L'idéal étant de trouver soit des traitements anticancéreux non gonadotoxiques, soit des techniques de préservations n'impliquant pas de traitements (stimulation) ou de gestes surnuméraires (ponction, coelioscopie) pour ces patientes fragiles. Les pistes de recherches sont les suivantes :

- *Les stratégies préventives* : la nanoencapsulation des traitements anticancéreux est une approche visant à cibler les tumeurs solides permettant ainsi une atténuation des effets au niveau gonadique (75). Il est également nécessaire de poursuivre les recherches sur l'efficacité de nouvelles thérapies moins gonadotoxiques afin de réduire en particulier l'utilisation des agents alkylants dont la gonadotoxicité a été largement décrite.

- *L'ovaire artificiel* : il a été décrit pour la première fois en 2010 par l'équipe de Krotz et al. (76) et semble offrir une alternative dans l'obtention d'ovocytes matures en éliminant notamment le risque de transmission de cellules malignes (77). Il a été obtenu après mise en culture de cellules de la thèque et de la granulosa humaines qui se sont auto-assemblées. Par la

suite, il serait possible, après isolement de follicules primordiaux de les transférer sur cette matrice en vue de leur maturation. Dans une étude plus récente, des follicules antraux en croissance ont été observés après autogreffe de follicules primordiaux dans un échafaudage de fibrine chez un modèle de souris (77). A ce jour, cette technique demeure du domaine de l'expérimental.

- *Les cellules souches* : la découverte ces dernières années de cellules souches ovariennes concrétisant les perspectives de stratégies basées sur ces dernières pourraient un jour contribuer à la fonction ovarienne au cours de la vie reproductive (78).

- *L'allogreffe* : Donnez et al. ont rapporté en 2011 la première naissance vivante après allotransplantation de tissu ovarien frais entre deux sœurs génétiquement non identiques (79). L'allotransplantation ovarienne d'un donneur antérieur de moelle osseuse représente donc une alternative possible permettant de rétablir une fertilité naturelle.

Les pistes sont nombreuses, un des rôles des plateformes clinico-biologiques étant également la promotion de la recherche dans ce domaine. A notre échelle, nous travaillons actuellement avec l'équipe d'oncopédiatrie sur les marqueurs d'évaluation de la maladie résiduelle en particulier dans le cadre des neuroblastomes (80) et des sarcomes.

## CONCLUSION

Suite aux directives internationales, à l'adoption de la loi Bioéthique de 2011 et à la mise en place du troisième plan cancer (2014-2019) ; la préservation de la fertilité doit désormais faire partie intégrante du protocole de soins en cas de traitement potentiellement gonadotoxique et ce au travers de l'articulation d'une équipe pluridisciplinaire. Pour favoriser cette activité, des plateformes clinico-biologiques ont émergé au niveau national avec la nécessité d'une évaluation régulière afin de développer et d'améliorer leurs pratiques.

La mise en place de notre plateforme a eu une action positive sur le respect des directives nationales. Trois ans après la mise en place de PREFERA ; on enregistre une augmentation du nombre de consultations et de surcroît un plus grand nombre de patientes prises en charge en particulier pour ce qui est de la vitrification ovocytaire avec une activité prépondérante dans le cadre des pathologies oncologiques.

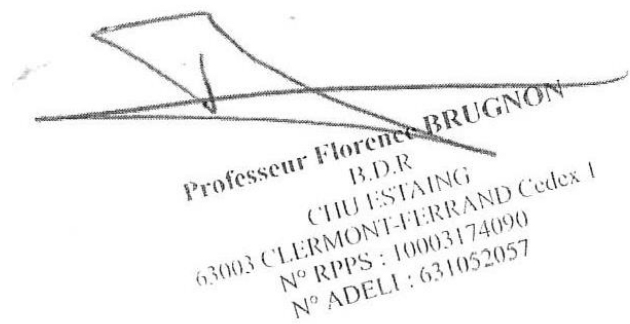
Toutefois, parmi les patientes adressées en consultation, certains types de cancer n'étaient pas représentés ce qui suggère la nécessité de poursuivre la sensibilisation et l'information sur les problématiques de fertilité que ce soit auprès des patientes ou des professionnels de santé. Cela concerne l'ensemble des oncologues, hématologues, gynécologues et même radiologues (en particulier sénologues) de notre région. En conséquence, à l'échelle régionale, les objectifs du troisième plan cancer quant à l'information systématique des patientes et l'égal accès aux plateformes clinico-biologiques ne sont pas encore pleinement atteints. De nouvelles campagnes d'informations devraient permettre d'améliorer cela.

Concernant l'activité de préservation de la fertilité dans les pathologies non oncologiques notamment dans le cadre de pathologies bénignes gynécologique et immunologiques, les demandes de prise en charge devraient connaître à court terme une croissance très importante. Par ailleurs, de nombreuses demandes viendraient se surajouter en cas d'acceptation du projet

de révision de la loi de bioéthique concernant l'ouverture possible vers une préservation de la fertilité à titre "sociétal".

Au vu du grand nombre de patientes perdues de vue, l'organisation du suivi ultérieur demeure un point d'amélioration notable. A l'échelle du service, de nouvelles mesures sur ce sujet sont en cours d'élaboration.

Enfin, à l'avenir, l'amélioration des connaissances sur les effets des traitements et les nouvelles perspectives en termes de préservation de la fertilité devraient permettre une prise en charge de plus en plus personnalisée.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Site internet: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
2. de Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, van Haaften M, Looman CWN, et al. Age-Related Changes in the Ultrastructure of the Resting Follicle Pool in Human Ovaries. *Biol Reprod*. 1 févr 2004;70(2):419-24.
3. Lekovich J, Lobel ALS, Stewart JD, Pereira N, Kligman I, Rosenwaks Z. Female patients with lymphoma demonstrate diminished ovarian reserve even before initiation of chemotherapy when compared with healthy controls and patients with other malignancies. *J Assist Reprod Genet*. mai 2016;33(5):657-62.
4. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. janv 2012;97(1):125-33.
5. Decanter C, Robin G. Stratégies de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein ou d'hémopathie maligne. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 oct 2013;41(10):597-600.
6. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):4044-6.
7. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 27 nov 2000;169(1-2):123-31.
8. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 4 janv 2016.
9. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncology*. 1 avr 2005;6(4):209-18.
10. Bajpai J, Majumdar A, Satwik R, Rohatgi N, Jain V, Gupta D, et al. Practical consensus recommendations on fertility preservation in patients with breast cancer. *South Asian J Cancer*. 2018;7(2):110-4.
11. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. déc 2001;7(6):535-43.
12. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. janv 2003;18(1):117-21.
13. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. févr 1998;21(3):287-90.

14. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):241-55.
15. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, Usadi RS, Papadakis MA, Sarantou T. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:953937.
16. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Thésaurus, novembre 2018. Institut National du Cancer.
17. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update.* avr 2013;19(2):151-66.
18. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* oct 2016;106(5):1195-1211.e5.
19. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Luton D, Koskas M. Fertility-sparing management of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* févr 2017;45(2):112-8.
20. <https://www.plan-cancer.gouv.fr>.
21. Christine Le Bihan-Benjamin, Natalie Hoog-Labouret, Delphine Lefeuvre, Frédérique Carré-pigeon, Philippe Jean Bousquet. Préservation de la fertilité et cancer. Estimation de la population concernée. Institut national du cancer. 2017.
22. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine.* 2017.
23. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer.* 15 nov 2015;121(22):3938-47.
24. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO.* 5 avr 2018;36(19):1994-2001.
25. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):761-9.
26. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and Sterility.* 1 juin 2008;89(6):1657-64.
27. Poirot C, Yakouben K, Prades M, Brugieres L, Martelli H. Cryoconservation du tissu ovarien en cancérologie pédiatrique. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique.* 1 déc 2014;2(4):188-94.



28. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 16 oct 2004;364(9443):1405-10.
29. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. mars 2017;34(3):325-36.
30. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. sept 2015;30(9):2107-9.
31. von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):257-67.
32. Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, Craig J, Turner K, Mcveigh E, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertility and Sterility*. 1 août 2012;98(2):355-60.
33. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet*. avr 2018;35(4):583-92.
34. Segers I, Mateizel I, Van Moer E, Smits J, Tournaye H, Verheyen G, et al. In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising « ex vivo » method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. *J Assist Reprod Genet*. août 2015;32(8):1221-31.
35. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, 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*. févr 2014;29(2):276-8.
36. Uzelac PS, Delaney AA, Christensen GL, Bohler HCL, Nakajima ST. Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. *Fertil Steril*. nov 2015;104(5):1258-60.
37. Batten R, Brown DE. Protection of ovaries from radiation. *The Lancet*. 16 juin 1956;267(6929):939-40.
38. Rousset-Jablonski C, Giscard d'Estaing S, Bernier V, Lornage J, Thomas-Teinturier C, Aubier F, et al. [Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer]. *Bull Cancer*. août 2015;102(7-8):602-11.
39. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 5 mars 2019;

40. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. sept 2007;12(9):1044-54.
41. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 01 2016;34(22):2568-74.
42. Kim J, Kim KH, Mersereau JE. Building a successful fertility preservation program at a major cancer center. *J Gynecol Oncol*. avr 2014;25(2):148-54.
43. Dolmans M-M, Lambertini M, Macklon KT, Almeida Santos T, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. EUropean REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 juin 2019;138:233-40.
44. Fouquet A, Catteau-Jonard S, Peigné M, Pigny P, Dewailly D. [Usefulness and indications of AMH assay in women]. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 2014;72(6):681-8.
45. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. oct 2012;27(10):3085-91.
46. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*. sept 2003;69(3):1023-31.
47. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1 oct 2013;24(suppl 6):vi160-70.
48. Balthazar U, Fritz MA, Mersereau JE. Fertility preservation: a pilot study to assess previsit patient knowledge quantitatively. *Fertil Steril*. mai 2011;95(6):1913-6.
49. Goossens J, Delbaere I, Van Lancker A, Beeckman D, Verhaeghe S, Van Hecke A. Cancer patients' and professional caregivers' needs, preferences and factors associated with receiving and providing fertility-related information: A mixed-methods systematic review. *International Journal of Nursing Studies*. 1 févr 2014;51(2):300-19.
50. Pavone M, Moravek MB, Lawson AK, Klock S, Confino R, Smith KN, et al. Fertility preservation (FP) in breast cancer patients does not delay time to cancer treatment. *Fertility and Sterility*. 1 sept 2017;108(3, Supplement):e184.
51. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):323-39.
52. Turan V, Quinn MM, Dayioglu N, Rosen MP, Oktay K. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 1 déc 2018;110(7):1347-55.

53. INCa, Institut National du Cancer. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. 2017. Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
54. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Tulandi T, Buckett W. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertility and Sterility*. 1 janv 2017;107(1):198-204.
55. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 1 janv 2003;18(1):90-5.
56. Hudson JN, Stanley NB, Nahata L, Bowman-Curci M, Quinn GP. New Promising Strategies in Oncofertility. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2017;2(2):67-78.
57. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4347-53.
58. Vu JV, Llarena NC, Estevez SL, Moravek MB, Jeruss JS. Oncofertility program implementation increases access to fertility preservation options and assisted reproductive procedures for breast cancer patients. *J Surg Oncol*. févr 2017;115(2):116-21.
59. Srikanthan A, Amir E, Warner E. Does a dedicated program for young breast cancer patients affect the likelihood of fertility preservation discussion and referral? *Breast*. juin 2016;27:22-6.
60. Lopategui DM, Ibrahim E, Aballa TC, Brackett NL, Yechieli R, Barredo JC, et al. Effect of a formal oncofertility program on fertility preservation rates-first year experience. *Transl Androl Urol*. juill 2018;7(Suppl 3):S271-5.
61. Carlson CA, Kolon TF, Mattei P, Hobbie W, Gracia CR, Ogle S, et al. Developing a Hospital-Wide Fertility Preservation Service for Pediatric and Young Adult Patients. *Journal of Adolescent Health*. 1 nov 2017;61(5):571-6.
62. Goodman LR, Balthazar U, Kim J, Mersereau JE. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation. *Hum Reprod*. juill 2012;27(7):2076-81.
63. Mehdoud, Sabrina. Accès à la préservation de la fertilité chez des adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans atteints d'une pathologie cancéreuse diagnostiquée entre 2014 et 2017 en Auvergne.
64. Quinn GP, Bowman Curci M, Reich RR, Gwede CK, Meade CD, ENRICH/ECHO Working Group, et al. Impact of a web-based reproductive health training program: ENRICH (Educating Nurses about Reproductive Issues in Cancer Healthcare). *Psychooncology*. mai 2019;28(5):1096-101.

65. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Reinecke JD, Mason TM, Silva C. Developing a referral system for fertility preservation among patients with newly diagnosed cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. nov 2011;9(11):1219-25.
66. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 mars 2018;46(3):368-72.
67. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 15 mars 2012;118(6):1710-7.
68. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertility and Sterility*. 1 juin 2013;99(7):1994-9.
69. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. mars 2016;105(3):755-764.e8.
70. Dupont Percier M, Anahory T, Ranisavljevic N, Bringer-Deutsch S. Mauvaises répondeuses : peut-on améliorer nos résultats ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 févr 2017;45(2):95-103.
71. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 déc 2014;29(6):722-8.
72. Noyes N, Melzer K, Druckenmiller S, Fino ME, Smith M, Knopman JM. Experiences in fertility preservation: lessons learned to ensure that fertility and reproductive autonomy remain options for cancer survivors. *J Assist Reprod Genet*. oct 2013;30(10):1263-70.
73. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE, Dickinson KA, Wright DL, Sabatini ME. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet*. avr 2015;32(4):587-96.
74. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 août 2015;33(22):2424-9.
75. Tahover E, Patil Y, Gabizon A. Emerging delivery systems to reduce doxorubicin cardiotoxicity and improve therapeutic index: focus on liposomes. *Anti-cancer Drugs*. mars 2015;26(3):241-58.
76. Krotz SP, Robins JC, Ferruccio T-M, Moore R, Steinhoff MM, Morgan JR, et al. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *J Assist Reprod Genet*. déc 2010;27(12):743-50.

77. Luyckx V, Dolmans M-M, Vanacker J, Legat C, Fortuño Moya C, Donnez J, et al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2014;101(4):1149-56.
78. Truman AM, Tilly JL, Woods DC. Ovarian regeneration: The potential for stem cell contribution in the postnatal ovary to sustained endocrine function. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 avr 2017;445:74-84.
79. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, Demylle D, Delbaere A, Armenio L, et al. Live birth after allografting of ovarian cortex between genetically non-identical sisters. *Hum Reprod*. juin 2011;26(6):1384-8.
80. Grèze V, Kanold J, Chambon F, Halle P, Gremeau A-S, Rives N, et al. RT-qPCR for PHOX2B mRNA is a highly specific and sensitive method to assess neuroblastoma minimal residual disease in testicular tissue. *Oncol Lett*. juill 2017;14(1):860-6.

## ANNEXES

*Annexe 1 : Risque d'aménorrhée chimio-induite, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie, traduit d'après Lambertini et al. (8)*

Niveau de risque	Type de traitement anticancéreux chez la femme
Risque élevé (risque aménorrhée permanente >80%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Greffe de CSH avec cyclophosphamide / TBI ou cyclophosphamide / busulfan</li> <li>- Irradiation externe sur un champ comprenant les ovaires</li> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes <math>\geq</math> 40 ans</li> </ul>
Risque intermédiaire (risque aménorrhée permanente de 40 à 60%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BEACOPP</li> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes entre 30 et 39 ans</li> <li>- AC x 4 cycles chez les femmes <math>\geq</math> 40 ans</li> <li>- AC ou EC x 4 (Taxanes)</li> </ul>
Risque faible (risque aménorrhée permanente <20%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD chez les femmes <math>\geq</math> 32 ans</li> <li>- CHOP x 4-6 cycles</li> <li>- CVP</li> <li>- Traitement LAM (antracycline/cytarabine)</li> <li>- Traitement LAL (multi agents)</li> <li>- CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes <math>\leq</math> 40 ans</li> </ul>
Risque très faible ou nul	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD chez les femmes &lt; 32 ans</li> <li>- Méthotrexate</li> <li>- Fluorouracil</li> <li>- Vincristine</li> <li>- Tamoxifène</li> </ul>
Risque inconnu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)</li> <li>- Inhibiteurs de la tyrosine kinase (erlotinib, imatinib)</li> </ul>

*CSH* cellules souches hématopoïétiques / *TBI* total body irradiation / *CMF* cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracile / *CEF* cyclophosphamide, épirubicine, fluorouracil / *CAF* cyclophosphamide, doxorubicine, fluorouracile / *TAC* docetaxel, doxorubicine, cyclophosphamide / *BEACOPP* doxorubicine, bleomycine, vincristine, étoposide, cyclophosphamide, procarbazine / *BCNU* carmustine / *CCNU* lomustine / *AC* doxorubicine, cyclophosphamide / *EC* épirubicine, cyclophosphamide / *ABVD* doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine / *CHOP* cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone / *CVP* cyclophosphamide, vincristine, prednisone / *LAM* leucémie aigüe myeloïde / *LAL* leucémie aigüe lymphoblastique

Annexe 2: Evaluation du risque d'infertilité après traitement de première intention des cancers les plus fréquents chez l'enfant et le jeune adulte traduit selon Wallace et al. (9)

Risque faible (<20%)	Leucémie aiguë lymphoblastique Tumeur de Wilms Sarcome des tissus mous : stade I Tumeurs des cellules germinales (avec préservation gonadique sans radiothérapie) Rétinoblastome Tumeur cérébrale : chirurgie seule, irradiation cérébrale <24 Gy
Risque modéré	Leucémie aiguë myéloïde (difficile à évaluer) Hépatoblastome Sarcome osseux Sarcome d'Ewing non-métastatique Sarcome des tissus mous : stade II ou III Neuroblastome Lymphome non-Hodgkinien Maladie d'Hodgkin Tumeur cérébrale : radiothérapie crânio-spinale, irradiation cérébrale >24Gy
Risque élevé (>80%)	Irradiation corporelle totale Radiothérapie localisée pelvienne ou testiculaire Chimiothérapie de conditionnement pour greffe de moelle osseuse Maladie de Hodgkin : traitement avec agents alkylants Sarcome des tissus mous : stage IV (métastatique) Sarcome d'Ewing : métastatique

Annexe 3: Radiotoxicité et insuffisance ovarienne, extrait et traduit d'après les recommandations FertiPROTEKT part I (14)

Effets de la radiothérapie sur les ovaires	Dose de radiothérapie (Gy)
Pas d'effet pertinent	≤0.6
Pas d'effet pertinent <40 ans	≤1.5
Diminution du pool folliculaire de 50%	2.0
Risque d'insuffisance ovarienne 60% (15-40ans)	2.5-5.0
DSE 0 ans (à la naissance)	20.3
DSE 10 ans	18.4
DSE 20 ans	16.5
DSE 30 ans	14.3
DSE 40 ans	6.0

La DES est définie comme la dose de radiothérapie qui réduit le pool folliculaire ovarien à moins de 1000 follicules chez 97,5% des femmes  
Gy gray, DES dose stérilisante efficace

Annexe 4: Risque de métastase ovarienne selon le type de cancer extrait et traduit d'après les recommandations FertiPROTEKT part II (31)

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Cancer du sein stade I-II et sous type canalaire infiltrant Carcinome épidermoïde du col utérin Lymphome de Hodgkin Ostéosarcome Tumeur de Wilms Rhabdomyosarcome non génital	Cancer du sein stade IV et sous-type lobulaire infiltrant Cancer du colon Adénocarcinome du col utérin Lymphome non Hodgkinien Sarcome d'Ewing	Leucémie Neuroblastome Lymphome de Burkitt Carcinome de l'ovaire

Annexe 5: Fiche de liaison pour demande de consultation de préservation de la fertilité utilisée dans notre centre

**FICHE DE LIAISON  
CONSULTATION DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITE**

A faxer au laboratoire de Biologie de la Reproduction au 04.73.75.02.19

Demande : Date : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Médecin : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_  
 Etablissement et Service : \_\_\_\_\_  
 Patient/e : Nom : \_\_\_\_\_ Epouse : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
 Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Poids : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_  
 Sexe :  M ou  F / Date de dernières règles : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Traitement en cours \_\_\_\_\_  
 Projet parental :  oui  non  
 DIAGNOSTIC oncologique : \_\_\_\_\_  
 Sérologies prescrites (Date : \_\_/\_\_/\_\_\_\_) :  HIV  Hépatite B  Hépatite C  Syphilis  
 Sérologies réalisées (nom et lieu du Laboratoire d'analyse) : \_\_\_\_\_

Un traitement a-t-il été reçu AVANT la préservation de la fertilité ?  NON  OUI Si oui, précisez ci-dessous

Chimiothérapie	Chirurgie	Radiothérapie	Traitement hormonal
Date de début : __/__/____ Date de fin : __/__/____ Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) : _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> Gonadique _____ <input type="checkbox"/> Autre _____ Date : __/__/____	Date de début : __/__/____ Date de fin : __/__/____ Dosimétrie : _____ Champ : _____ <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre : _____	<input type="checkbox"/> Agonistes <input type="checkbox"/> GnRh <input type="checkbox"/> Progestatifs <input type="checkbox"/> Estroprogestatifs <input type="checkbox"/> Autres

Quel traitement est prévu APRES la préservation de la fertilité ?

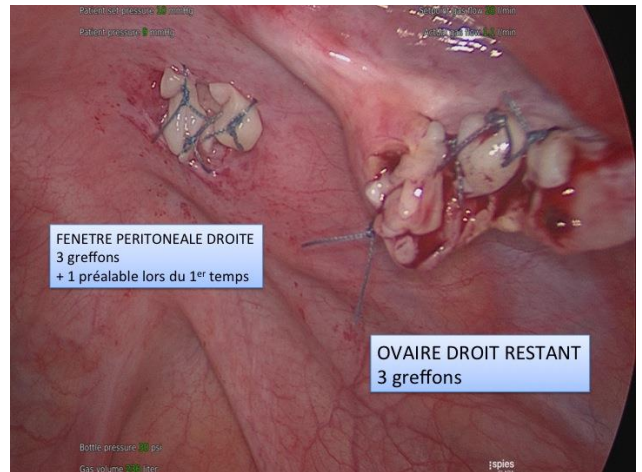
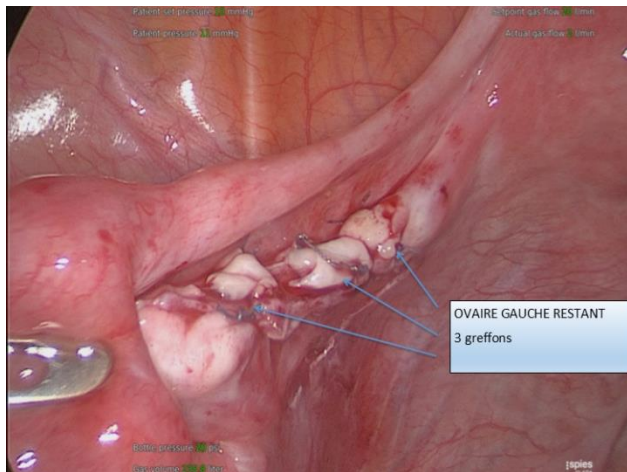
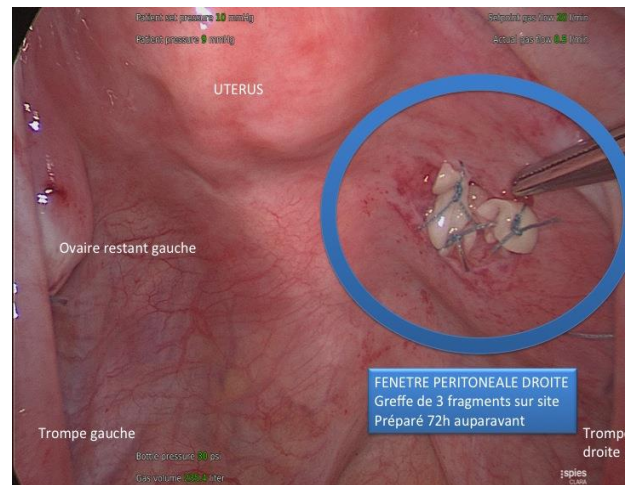
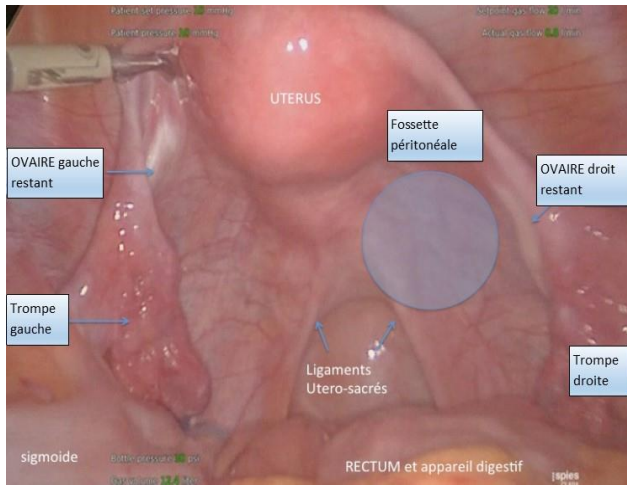
Chimiothérapie	Allogreffe/Autogreffe de MO	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début prévue : __/__/____ Nombre de cycles : _____ Molécules et posologies : _____ _____ _____	Date de début prévue : __/__/____ Type de conditionnement : _____ <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Chimiothérapie +TBI	<input type="checkbox"/> Gonadique : _____ Date prévue : __/__/____ <input type="checkbox"/> Autre : _____ Date prévue : __/__/____	Date de début prévue : __/__/____ Nombre de fractions : _____ Dosimétrie : _____ Champ : _____ <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre : _____

Tampon et signature du médecin :

AMP-COM-FO-07 V1 Date d'application: 2014-05-22 La version applicable correspond à la version électronique	FICHE DE LIAISON CONSULTATION DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITE	Rédigé par : BRUGNON Florence Validé par : BRUGNON Florence Approuvé par: FOUCAUD Sandrine
--	---	--



Annexe 6: Photos prises lors des greffes de cortex ovarien réalisées dans notre service en 2015



## Le suivi

### LA FERTILITE

Un an après la fin des traitements, un suivi de votre fertilité peut être réalisé.  
Un bilan adapté vous sera proposé

#### Chez la femme

Un suivi gynécologique régulier (1 fois par an) permettra de vous informer sur votre fertilité et vous proposer des solutions adaptées à votre situation.

#### Chez l'homme

Un suivi par un médecin du CECOS et un bilan avec un spermogramme vous permettra de faire le point sur votre fertilité.

#### Chez l'enfant

Un suivi par un oncologue référent permettra de faire le point sur le suivi médical de l'après cancer.

### SEXOLOGIE

L'homme, la femme ou le couple peuvent être touchés par la maladie ou ses traitements. Une consultation avec un sexologue référent peut vous être proposée.

### PSYCHOLOGIE

Une aide psychologique peut vous être proposée à tout moment.

## PREFERA PRÉservation FERTilité Auvergne

Assistance Médicale à la Procréation CECOS  
CHU ESTAING  
1, place Lucie et Raymond Aubrac  
63000 CLERMONT FERRAND  
Tél : 04 73 75 02 31  
Fax : 04 73 75 02 19  
secretariat.amp.cecos@chu-clermontferrand.fr  
www.chu-clermontferrand.fr/reproduction

Biologistes de la reproduction : Pr F. BRUGNON, Dr L. JANNY,  
Dr S. MESTRÉS, H. PONS-RERAJI, Dr S. VORILHON  
Gynécologues : Dr AS. GREMEAU, Pr JL. POULY, Dr L. DEJOU-  
BOUILLET, Dr C. CHAUFFOUR  
Oncopédiatre référente : Pr J. KANOLD  
Oncologues référents : Pr JO. Bay, Pr O. TOURNILHAC, Dr C.  
CHABROT, Dr MA. MOURET-REYNIER  
Biologiste moléculaire : Pr A. TCHIRKOV, Pr P. VAGO  
Anatomie pathologique : Pr P. DECHELOTTE, Pr C. GODFRAIN  
Psychologue : M. TARTIERE  
Sexologue : N. COMBARET  
Infirmière coordinatrice : C. COELHO  
Secrétaires : C. BENAVIDES, S. PACTAT



## Cancer et Fertilité Avoir un enfant après un cancer...



## PREFERA PRÉservation FERTilité Auvergne

Le cancer est devenu aujourd'hui une maladie pour laquelle les traitements ont évolué.  
La guérison est possible.

Vous êtes, ou allez être, traité pour un cancer.

Votre maladie ou ses traitements sont susceptibles d'altérer votre fertilité.

Des questions se posent:

Vais-je devenir infertile ?  
Peux-t-on préserver ma fertilité ?  
Peux-t-on devenir parents après un cancer ?  
Vers qui m'orienter ?

## Cancer et Altération de la fertilité

De nombreux traitements contre le cancer permettent une guérison complète mais peuvent altérer la fertilité et compromettre un futur projet d'enfant.

Les chimiothérapies peuvent altérer la production d'ovocytes ou de spermatozoïdes, de façon temporaire ou définitive.

La radiothérapie à certaines doses et sur certains organes, présente également un risque.

La chirurgie de certains cancers de l'ovaire, de l'utérus ou du testicule peuvent compromettre la fertilité.

Les risques d'altération de la fertilité dépendent du type de cancer, du traitement administré et de l'âge auquel il est réalisé.



### PARLEZ-EN

Votre médecin oncologue ou votre chirurgien sauront vous conseiller et vous adresser à un professionnel de la médecine de la reproduction.

## Préserver la fertilité chez l'adulte

### La conservation d'ovocytes



Consiste à congeler des ovocytes en vue de leur utilisation ultérieure en Fécondation In Vitro. Un traitement de stimulation ovarienne est nécessaire afin de ponctionner les ovaires.

### La conservation d'embryons

Il s'agit de congeler des embryons obtenus par Fécondation In Vitro.

Un traitement de stimulation ovarienne est nécessaire afin de ponctionner les ovaires. Concerne les couples ayant un projet parental bien établi.

### La transposition ovarienne

Permet de déplacer par un geste chirurgical un ou deux ovaire(s) pour éviter son irradiation en cas de radiothérapie.

### La conservation de tissu ovarien

Il s'agit de congeler une partie d'un ovaire en vue de sa greffe ultérieure après guérison.

### La conservation de spermatozoïdes

Ceci consiste à congeler des spermatozoïdes. L'homme réalise un prélèvement de sperme au CECOS par masturbation.

Les spermatozoïdes congelés pourront être utilisés ultérieurement en Assistance Médicale à la Procréation



## Préserver la fertilité chez l'enfant

### La fille

La conservation de tissu ovarien peut être proposée à la fille avant la puberté. Il s'agit de congeler une partie d'un ovaire en vue de sa greffe ultérieure après guérison.

### Le garçon

Avant la puberté, la congélation d'un fragment de testicule est possible. Même si les données médicales actuelles sont prometteuses, l'utilisation de ce tissu testiculaire en vue de restaurer la fertilité reste expérimentale.

Les traitements de préservation de la fertilité ne sont pas toujours réalisables en fonction de l'urgence du traitement du cancer.

Les techniques de préservation de la fertilité ne permettent pas toujours l'obtention d'une grossesse.

Des alternatives sont possibles : le don de sperme, le don d'ovocytes ou l'adoption peuvent être envisagés

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**NOM Prénom** : ANTUNES Sarah Isabelle

**Titre** : « Etat des lieux de la préservation de la fertilité féminine en Auvergne 3 ans après la mise en place du réseau PREFERA (PREservation FERTilité Auvergne) »

Thèse de Médecine

Lieu : Clermont-Ferrand

Année Civile : 2019

**Résumé** :

**Introduction :**

À la suite des directives nationales et internationales, la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes de cancer ou de pathologie à risque pour la fertilité doit désormais faire partie intégrante du protocole de soins. Pour favoriser cette activité, des plateformes clinico-biologiques ont émergé au niveau national avec la nécessité d'une évaluation régulière dans le but de développer et améliorer leurs pratiques. L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux de l'activité de préservation de la fertilité féminine au CHU de Clermont-Ferrand 3 ans avant et après le lancement de la plateforme PREFERA (PREservation FERTilité Auvergne).

**Matériel et méthode :**

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte dont l'objectif est d'évaluer l'activité de préservation de la fertilité féminine en région Auvergne, réalisée au centre clinico-biologique d'AMP/CECOS du CHU de Clermont-Ferrand, de mars 2013 à mars 2019 ; et de surcroît d'évaluer l'activité de la plateforme PREFERA créée en mars 2016.

**Résultats :**

Deux cent cinq patientes ont été adressées en consultation de préservation de la fertilité dont 77 avant la mise en place de PREFERA et 128 après, soit une augmentation de près de 66%. Les augmentations les plus nettes ont été enregistrées pour les pathologies bénignes (x4,7) et auto-immunes (x2). Cent-quatre-vingt-dix patientes (92,7%) étaient finalement éligibles à une préservation de la fertilité et au total, 169 (88,9%) ont été entreprises. Trente-neuf patientes ont bénéficié d'une vitrification ovocytaire avant la mise en place de la plateforme et 74 après (+89,7%) ; pour 20 patientes, une congélation de cortex ovarien a eu lieu avant le début de la plateforme et 27 après (+35%). Seules 54 patientes (26,2%) ont été revues dans le cadre de leur suivi avec une augmentation significative de nombre de consultations après le lancement de la plateforme (8% vs. 33%,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion :**

La mise en place de notre plateforme a eu une action positive sur le respect des directives nationales en augmentant l'accès et la prise en charge des patientes vis-à-vis des procédures de préservation de la fertilité en cas de traitements potentiellement gonadotoxiques. Au niveau régional, il est toutefois nécessaire de poursuivre la sensibilisation et l'information sur les problématiques de fertilité, notamment dans le cadre du suivi après cancer que ce soit auprès des patientes ou des professionnels de santé.

**MOTS-CLES** :

Préservation fertilité féminine ; plateforme clinico-biologique ; traitement gonadotoxique ; vitrification ovocytaire ; cryoconservation tissu ovarien

