



**HAL**  
open science

## Oncofertilité et cancer du sein au CHRU de Montpellier : analyse rétrospective depuis 2011

Bertille Du Boulet de La Boissière

### ► To cite this version:

Bertille Du Boulet de La Boissière. Oncofertilité et cancer du sein au CHRU de Montpellier : analyse rétrospective depuis 2011. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02882147

**HAL Id: dumas-02882147**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02882147>**

Submitted on 4 Feb 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITE MONTPELLIER**  
**FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES**

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par  
**Bertille du Boulet**  
Le vendredi 15 novembre 2019

**Oncofertilité et cancer du sein au CHRU de Montpellier : analyse rétrospective  
depuis 2011**

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sophie Bringer Deutsch

**JURY :**

Président :

Monsieur le Professeur Vincent Letouzey

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde

Monsieur le Professeur William Jacot

Madame le Docteur Sophie Bringer Deutsch

**UNIVERSITE MONTPELLIER**  
**FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES**

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par :  
**Bertille du Boulet**  
Le vendredi 15 novembre 2019

**Oncofertilité et cancer du sein au CHRU de Montpellier : analyse rétrospective  
depuis 2011**

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Sophie Bringer Deutsch

**JURY :**

Président :

Monsieur le Professeur Vincent Letouzey

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde

Monsieur le Professeur William Jacot

Madame le Docteur Sophie Bringer Deutsch

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean	MEYNADIER Jean
ALRIC Robert	Bernard	MICHEL François-
ARNAUD Bernard	DUMAS Robert	Bernard
ASTRUC Jacques	DUMAZER Romain	MICHEL Henri
AUSSILLOUX	ECHENNE Bernard	MION Charles
Charles	FABRE Serge	MION Henri
AVEROUS Michel	FREREBEAU	MIRO Luis
AYRAL Guy	Philippe	NAVARRO Maurice
BAILLAT Xavier	GALIFER René	NAVRATIL Henri
BALDET Pierre	Benoît	OTHONIEL Jacques
BALDY-	GODLEWSKI	PAGES Michel
MOULINIER Michel	Guilhem	PEGURET Claude
BALMES Jean-	GRASSET Daniel	PELLISSIER Jacques
Louis	GROLLEAU-RAOUX	POUGET Régis
BALMES Pierre	Robert	PUECH Paul
BANSARD Nicole	GUILHOU Jean-	PUJOL Henri
BAYLET René	Jacques	PUJOL Rémy
BILLIARD Michel	HERTAULT Jean	RABISCHONG
BLARD Jean-Marie	HUMEAU Claude	Pierre
BLAYAC Jean	JAFFIOL Claude	RAMUZ Michel
Pierre	JANBON Charles	RIEU Daniel
BLOTMAN Francis	JANBON François	RIOUX Jean-Antoine
BONNEL François	JARRY Daniel	ROCHEFORT Henri
BOUDET Charles	JOYEUX Henri	ROSSI Michel
BOURGEOIS Jean-	LAFFARGUE	ROUANET DE
Marie	François	VIGNE LAVIT Jean
BRUEL Jean Michel	LALLEMANT Jean	Pierre
BUREAU Jean-Paul	Gabriel	SAINT AUBERT
BRUNEL Michel	LAMARQUE Jean-	Bernard
CALLIS Albert	Louis	SANCHO-GARNIER
CANAUD Bernard	LAPEYRIE Henri	Hélène
CASTELNAU Didier	LESBROS Daniel	SANY Jacques
CHAPTAL Paul-	LOPEZ François	SEGNARBIEUX
André	Michel	François
CIURANA Albert-	LORIOT Jean	SENAC Jean-Paul
Jean	LOUBATIERES	SERRE Arlette
CLOT Jacques	Marie Madeleine	SIMON Lucien
D'ATHIS Françoise	MAGNAN DE	SOLASSOL Claude
DEMAILLE Jacques	BORNIER Bernard	THEVENET André
DESCOMPS	MARY Henri	VIDAL Jacques
Bernard	MATHIEU-DAUDE	VISIER Jean Pierre
DIMEGLIO Alain	Pierre	

**Professeurs Emérites :**

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques

MARES Pierre  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MAUDELONDE Thierry  
MONNIER Louis  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers****PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Éric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe – Neurochirurgie  
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Éric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick – Cardiologie  
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie  
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Éric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -

GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LONJON Nicolas - Neurologie  
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François-Pédiatrie  
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François-Cardiologie  
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie  
SULTAN Ariane-Nutrition  
THOUVENOT Éric-Neurologie  
THURET Rodolphe-Urologie  
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max-Ophtalmologie  
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry-Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÈRE Laurent - Sociologie, démographie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

## **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe**

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Épidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIÈRE Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion  
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail  
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Édouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie  
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farés-Physiologie  
HERRERO Astrid – Chirurgie générale  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Émilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie  
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

**Maîtres de conférence de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

**Maîtres de conférence de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
OUDE-ENGBERINK Agnès

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SERAYET Philippe

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Émilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

## **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Épidémiologie, économie de la santé et prévention  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

# REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Vincent Letouzey,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous en remercie. Je suis infiniment reconnaissante pour la confiance que vous m'accordez. Merci pour la formation que vous m'avez apportée pendant mon internat. Enfin, un merci tout particulier pour avoir été présent le 7 juin et pour l'être à nouveau aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Thierry Maudelonde,

Je suis honorée que vous ayez accepté de siéger dans ce jury. Merci d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Et merci pour toutes ces années passées au service de la gynécologie médicale. Merci d'être à l'écoute de vos étudiant(es) et de les soutenir dans leur formation.

A Monsieur le Professeur William Jacot,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis très honorée d'avoir un membre de l'ICM dans ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Sophie Bringer Deutsch,

Je te remercie profondément d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour toute la formation que tu m'as apportée, j'ai énormément appris à tes côtés. Tu m'as fait découvrir l'oncofertilité et j'ai tout de suite trouvé ça passionnant, sans doute parce que j'ai vu à quel point tu es passionnée toi-même par le sujet, et avec quelle motivation tu le défends...

Merci d'avoir su me mettre un coup de pression quand j'en avais besoin et merci pour tout le temps que tu as consacré aux corrections de ce travail. J'espère sincèrement qu'on continuera à travailler ensemble.

A mes parents, sans qui évidemment je ne serai pas là aujourd'hui...

A Papa, le ronchon qu'on aime tous ! Même caractère, même fierté, alors forcément c'est compliqué parfois, mais j'espère que tu es aussi fier de moi aujourd'hui que je le suis de toi tous les jours. Merci de m'avoir appris à grandir...

A Maman, pilier de la famille, qu'est-ce qu'on ferait sans toi ?! merci pour ta bonne humeur, ta façon d'arrondir les angles, ta fausse naïveté, tes fous rires, et surtout ton petit grain de folie...

A Adri, le grand homme au grand cœur, c'est rare les personnes aussi généreuses que toi... Merci d'être mon grand frère.

A Vico, le boute-en-train, toujours une connerie en tête, c'est clair qu'on ne s'ennuie jamais avec toi, merci... je te pardonne finalement pour la glace au Palais de Versailles, il m'en aura fallu du temps...

A Délou, le rayon de soleil, qui fait rire tout le monde, et qui réussit tout ce qu'elle fait, je suis fière de toi ma chérie.

A tante Sophie, ma deuxième maman pendant mes années de collège, tu venais me border tous les soirs... ça a beaucoup compté pour moi et je n'oublierai pas... un immense merci !!

A Grand père, LE médecin de la famille, un confrère si tout se passe bien... merci de t'être si bien occupé de moi à Ritz, de m'avoir emmenée à l'école tous les jours, c'est pour ça que j'en suis là aujourd'hui.

A Grand Mère, merci de n'être comme aucune autre grand mère... Merci de faire faire à tes petits enfants des trucs de dingues, merci pour les balades à cheval, les collections d'épées, les visites sur le toit... Merci à toi et à Grand Père de m'avoir accueillie et choyée pendant 3 ans...

A Caca, on ne s'appelle jamais on se donne rarement des nouvelles, mais on s'en fout tu seras toujours de la famille, la 7ème Dub... Merci pour ton amitié précieuse !

A Ophel bien sur... la femme de ma vie, on sera toujours là l'une pour l'autre... On a partagé tellement de choses. Tu as toujours été là de près ou de loin. Je suis trop fière d'avoir une brillante avocate telle que toi à mes côtés...

Aux auvergnates, Lulu Mymy Flocon et Cyssou... merci les filles on s'est quand même bien marré ensemble !!! Au Francky's, au Ratpack, à la grande bouche de Cyssou (et à ses coups de gueule !!!), aux black-out de Flocon, aux débats philosophiques de Mymy et surtout aux chutes mémorables de Lulu... Mention spéciale pour toi ma Lulu, mon binôme de BU, parce que clairement je n'aurais jamais réussi mon externat sans toi... A Laf aussi, aux soirées mousses à Aurillac et aux sessions potins...

A Marie, un caractère de cochon mais une amie fidèle, ça se compte sur les doigts de la main les personnes sur qui on peut compter dans la vie... je sais que tu en fais partie... ça fait depuis le premier semestre qu'on se soutient et qu'on se supporte toutes les deux et ce n'est pas prêt de s'arrêter... Petite pensée pour Antho qui aura égayé pas mal de nos soirées !!! Merci pour tout meuf...

A Loulou... mon acolyte... Loulou, la gentillesse incarnée, la gourmande insatiable, la randonneuse de compet, ma besta de mollets (avec Zabeth bien sûr !!)... Meilleure gynécologue obstétricienne ever !!

Merci à Mathieu aussi, pour tes vans, pour me faire ch\*\* en permanence, pour tester ma susceptibilité... et merci pour ton amitié aussi !!

Merci à Pierrot, parce que tu es le plus grand parleur de mes amis, parce que tu es la seule personne que je connaisse à demander la taille des plats au resto, et parce que l'Amérique du sud te colle à la peau... merci tout simplement de me faire rire à chaque fois que je te vois !!

Merci à Margaux, pour toutes ces sessions de psychologie féminine (on n'a toujours pas compris comment ça marchait !!).

Merci à Charlotte, pour ta générosité à toute épreuve, et à Zahir pour tes cours d'escalade,

A Sab, pour avoir été mon acolyte de soirée, de randos, de planche à voile et j'en passe...

A Béa aussi parce que le premier semestre ça ne s'oublie pas...

A Zabeth merci d'être mon petit bol d'air Auvergnat à Gambetta... On se sent comme à la maison quand on est ensemble et ça fait un bien fou !! A bientôt à la Réunion j'espère ! A Philippe aussi, quand même !!

A Laurette.... ah lala Laurette...il y en aurait des choses à dire... ahah je rigole seule... merci pour ton originalité ! j'espère que cette fois tu joueras la Ferraille à la guitare !! Quand est-ce que tu te lances dans les cours de natation ? et quand est-ce que tu m'apprends la danse suédoise ?

A Godron, parce que la vie sans mémos ne vaut pas la peine d'être vécue...

A Laulau et Mathieu, pour être un couple de BG...

A Valoche, ma petite pépite découverte à Nîmes, un fameux été 2017, il s'en est passé des choses cet été là...

A la gynécologie médicale, meilleure spécialité !! A Marine, à Émilie (t'as tellement géré meuf !!), à Charlotte, à Inès et Sarah, à Laura (sans qui je n'aurai jamais réussi le DU d'écho, je ne te remercierai jamais assez pour ça) à Marion et Angélique... A Anaïs la nouvelle venue !!

Aux cointernes d'obstétrique aussi, à Audette, Thotho, Bidoche, Elsa, Malak...

A tout le service de PMA de Nîmes, merci de m'avoir offert un dernier semestre en or. Un grand merci à Stéphanie, mais aussi à Marie-Laure, Sylvie et Marine, à Allison, Geneviève, Valérie, Odile, Sophie, Cécilia. Et bien sûr à Anne So, pour ta patiente et ta gentillesse, dans cette petite période de stress pré thèse.

A Fanette, parce que tu es ma petite rousse préférée...

A Julie, pour ton caractère bien à toi, ta folie, ta franchise et parce que tu as survécu un an à Narbonne...

A mes colocs, à Sarah pour avoir tartiné les murs de ta soupe à la courgette, à Émilie, pour nos sessions « plaintes contre nos mecs »

A Arthur... Merci de me supporter au quotidien, de me faire rire tous les jours, et d'être toujours plein d'attention. Merci de mettre de la vanille dans le tsatziki, de commencer toutes tes phrases par « vous les gonzesses » (alors que tu n'en penses pas un mot !), d'être un psychorigide de l'orga, de m'avoir offert un magnifique vélo... Merci d'être toujours motivé pour tout, d'avoir 1000 idées à la minute... Et surtout merci d'avoir arrêté tes spéciales pour moi ! J'ai hâte de faire ce beau et grand voyage avec toi (c'est une métaphore !!!).

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	2
<b>MATERIEL ET METHODE</b>	
<i>Design de l'étude et population</i> .....	5
<i>Parcours de soin en oncofertilité</i> .....	6
<i>Figure 1. Description des protocoles de stimulation</i> .....	8
<i>Critères de jugement et analyse statistique</i> .....	10
<b>RÉSULTATS</b> .....	11
<i>Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et tumorales des patientes adressées en consultation d'oncofertilité</i> .....	12
<i>Figure 2. Évolution de l'activité au CHRU de Montpellier depuis 2011</i> .....	13
<i>Figure 3. Diagramme de flux</i> .....	15
<i>Tableau 2. Comparaisons des patientes stimulées vs non stimulées</i> .....	16
<i>Tableau 3. Analyse des cycles de stimulation</i> .....	18
<b>DISCUSSION</b> .....	21
<b>CONCLUSION</b> .....	28
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	29
<b>ANNEXES</b>	
Annexe 1 : Autorisation de l'IRB.....	36
Annexe 2 : Lettre d'information et de non opposition à l'inclusion adressées aux patientes.....	37
<b>PERMIS D'IMPRIMER</b> .....	40
<b>SERMENT</b> .....	41
<b>RESUME</b> .....	42

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment observé chez les femmes dans le monde, avec près de 2,1 millions de nouveaux cas en 2018 [1-3]. 5 à 7% des cancers du sein surviennent avant l'âge de 40 ans [4]. Les progrès thérapeutiques permettent aujourd'hui aux patientes d'envisager l'avenir à long terme. Les traitements proposés (en particulier la chimiothérapie) sont potentiellement gonadotoxiques et exposent les patientes à un risque d'altération de leur réserve ovarienne [3].

En effet, chez les femmes jeunes, le diagnostic à un stade plus avancé et les caractéristiques histologiques plus agressives rendent souvent nécessaire le recours à une chimiothérapie (néo)adjuvante [5-8]. Une séquence de type anthracycline associée à des taxols représente le traitement standard [3]. Elle comporte du Cyclophosphamide, un agent alkylant à fort potentiel gonadotoxique, dont la toxicité est dose dépendante et résulte de dommages dans l'ADN des ovocytes conduisant à l'apoptose des cellules et à la destruction du stock folliculaire [9]. De plus, pour les patientes présentant une tumeur positive aux récepteurs hormonaux, une hormonothérapie est proposée pour une durée minimale de 5 ans, retardant un éventuel projet de grossesse et exposant donc les femmes au vieillissement physiologique de la réserve ovarienne.

A l'heure où de plus en plus de femmes diffèrent leur projet de maternité (âge moyen de 28.5 ans pour un premier enfant en France), la baisse de la fertilité secondaire à ces traitements représente un effet secondaire à long terme majeur [10-13]. Au moment du diagnostic la plupart des femmes sont très désireuses de recevoir des informations complémentaires sur les possibles altérations de leur réserve

ovarienne liées au traitement et se sentent réellement concernées par les questions de fertilité [13,14]. La préservation de la fertilité est donc un enjeu important dans la prise en charge de ces patientes.

Dans ce sens, les objectifs du Plan Cancer 2014-2019 prévoit la délivrance systématique et équitable d'une information sur la fertilité lors de l'annonce de la maladie avant de recourir à un traitement gonadotoxique [15], dans le but de personnaliser la prise en charge des patientes notamment dans la phase « après cancer » compte tenu de l'amélioration du pronostic chez les patientes de moins de 45 ans (survie nette à 10 ans de 71% pour les femmes âgées de 15 à 45 ans diagnostiquées entre 1989 et 2010) [16].

De plus, l'accès à la préservation de la fertilité s'inscrit dans le cadre de la loi bioéthique de 2004, révisée le 07 juillet 2011 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 »*. Toutefois, les données de l'Institut National du Cancer soulignent que l'accès à une consultation de préservation de la fertilité n'est pas toujours effective [14]. On estime que seulement 20% des patientes en âge de procréer atteintes d'un cancer et devant bénéficier d'une chimiothérapie bénéficieraient réellement d'une consultation d'oncofertilité [15,17,18].

Différentes techniques sont possibles à l'heure actuelle : cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, blocages par des agonistes de la GnRh, ou cryoconservation de tissu ovarien. Les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) de 2018, ainsi que les recommandations européennes de 2019

préconisent la cryoconservation d'ovocytes matures ou d'embryons avant la chimiothérapie en tant que « technique de référence » [19,20]. Le recours aux agonistes de la GnRh, pour réduire l'incidence des insuffisances ovariennes chimio induites restent encore controversé dans la littérature, notamment parce que leur mécanisme d'action est encore incomplètement élucidé [21] et qu'ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Tandis que certaines études retrouvent une diminution significative des aménorrhées post chimiothérapie chez les patientes traitées par agonistes de la GnRh [22], d'autres ne retrouvent pas cet effet protecteur [23]. Ils ne doivent être utilisés que lorsqu'aucune autre technique de préservation de la fertilité n'est réalisable [19,20]. Enfin la cryoconservation de tissu ovarien est toujours considérée comme une technique en cours d'évaluation. Elle est plus rarement proposée aux patientes atteintes de cancer du sein, sauf en situation néoadjuvante ou si la chimiothérapie doit débiter sans délai [19]. Certaines équipes réalisent des ponctions folliculaires sur le cycle naturel de la patiente suivies de maturation in vitro (MIV) des ovocytes, dans les situations d'urgence thérapeutique où le délai est trop court pour réaliser une stimulation ovarienne, ou dans les situations néoadjuvantes [24]. Cette technique n'est pas proposée au CHRU de Montpellier.

La préservation de la fertilité ne doit pas retarder la mise en route du traitement adjuvant, et il est essentiel d'intégrer les patientes dans un parcours de soin adapté et efficace [3].

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer l'activité d'oncofertilité et le devenir des patientes traitées pour un cancer du sein et référées au CHRU de Montpellier depuis 2011. L'objectif principal est le recours à une technique de préservation de la fertilité de référence, les objectifs secondaires sont l'analyse des cycles de stimulation et la fertilité post cancer.

# MATERIEL ET METHODES

## Design de l'étude et population :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des demandes de prise en charge en oncofertilité chez les femmes atteintes de cancer du sein âgées de 18 à 43 ans au CHRU de Montpellier entre le 01 juillet 2011 et le 31 décembre 2018. L'étude a été approuvée par le comité scientifique et éthique de l'établissement (IRB 2019\_IRB-MTP\_03-05).

La population étudiée représente l'ensemble des patientes âgées de 18 à 43 ans adressées en consultation d'oncofertilité au CHRU de Montpellier suite au diagnostic d'un cancer du sein. Les consultations étaient toutes assurées par un gynécologue référent de l'équipe de Médecine de la Reproduction, qui centralise les demandes. Les données ont été recueillies de manière anonyme, à partir des dossiers informatiques des patientes (logiciel Dxcare), de leur dossier version papier, ainsi que du logiciel Babysentry utilisé au centre d'AMP du CHRU. Elles étaient extraites à la fois des comptes rendus des consultations réalisées au CHU, mais également des courriers des oncologues ou des chirurgiens, qui étaient scannés. Elles concernaient les caractéristiques générales et sociodémographiques des patientes (l'âge, le BMI, la parité, le statut conjugal, le département d'origine), les caractéristiques oncologiques (données histologiques des tumeurs, prise en charge oncologique), les techniques de préservation de la fertilité (vitrication ovocytaire ou embryonnaire ou mise sous agonistes de GnRH) et leurs résultats (type de stimulation, nombre d'ovocytes ou d'embryons obtenus, durée de la stimulation, taux d'œstradiol au moment du déclenchement, type de déclenchement), le suivi post cancer (réserve ovarienne et durée des cycles post chimiothérapie) ainsi que la survenue de grossesses spontanées ou post AMP.

### Parcours de soin en oncofertilité :

Lors de la consultation d'oncofertilité, les patientes bénéficiaient d'une information sur les effets potentiellement gonadotoxiques des traitements envisagés, et sur les différentes options de préservation de la fertilité qui pouvaient leur être proposées dans les délais compatibles avec la prise en charge oncologique (contexte de "semi-urgence"). Lorsqu'elles désiraient poursuivre cette démarche, un bilan de faisabilité était réalisé afin d'évaluer la réserve ovarienne : compte des follicules antraux (CFA) par échographie pelvienne endovaginale et dosage plasmatique de l'hormone anti Mullérienne (AMH). Tous les dossiers étaient ensuite présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP d'oncofertilité) pour statuer sur la possibilité ou non d'une préservation de la fertilité, réunissant, selon la demande, médecins, biologistes de la reproduction, oncologues médicaux et chirurgicaux, radiothérapeutes, généticiens, pédiatres, et psychologues.

Les critères de recours à une préservation de la fertilité dans notre centre sont les suivants :

- Patiente nouvellement diagnostiquée d'un cancer du sein, âgée de moins de 38 ans, non métastatique quelque soit la réceptivité hormonale et l'envahissement ganglionnaire
- Patiente relevant d'une chimiothérapie adjuvante
- Chirurgie mammaire complète
- Bilan d'extension négatif.

Après l'accord de la RCP, les patientes éligibles à une stimulation ovarienne étaient convoquées dans les plus brefs délais pour organiser la procédure (consultations avec les biologistes, les sages-femmes, et l'anesthésiste).

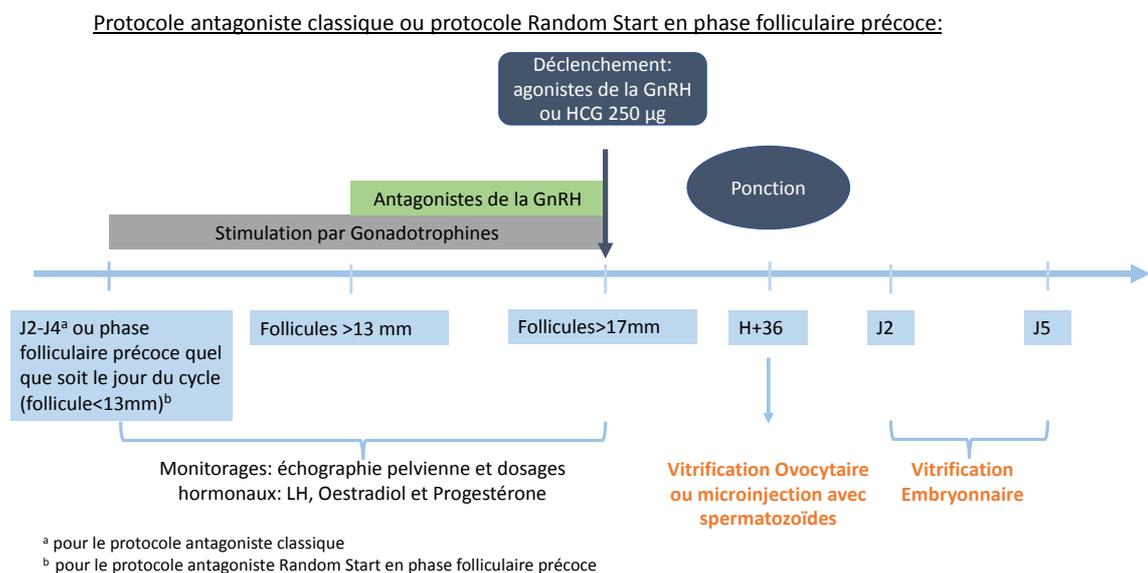
Les protocoles de stimulation utilisés étaient de deux types :

- Soit le protocole antagoniste classique
- Soit le protocole antagoniste Random Start.

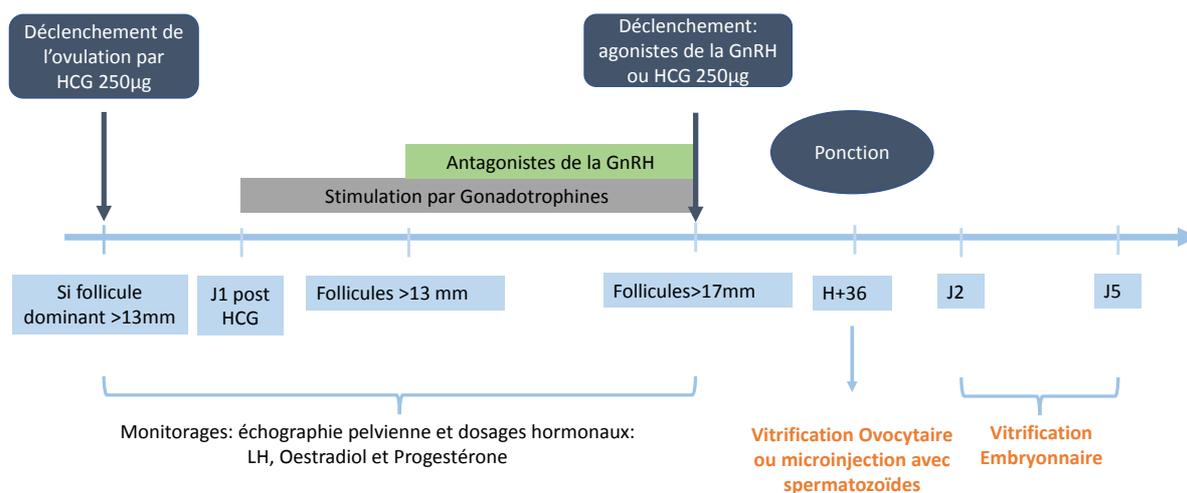
Concernant le protocole antagoniste classique, les patientes débutaient leur stimulation entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour du cycle par des doses de gonadotrophines adaptées à leur réserve ovarienne. Tandis que le protocole Random Start consistait à débiter la stimulation sans délai, quel que soit le jour du cycle [25] (Figure 1). Les patientes bénéficiaient de monitorages de l'ovulation (échographie pelvienne et dosages hormonaux plasmatiques : taux d'estradiol, de progestérone et de LH) à partir du 6<sup>ème</sup> jour. Dès l'apparition d'un follicule dominant >13 mm, un antagoniste de la GnRH était introduit. Lorsqu'un nombre suffisant de follicules supérieurs à 17mm était atteint, le déclenchement de l'ovulation était généralement réalisé par une injection d'agoniste de la GnRH pour éviter le risque d'hyperstimulation ovarienne, ou plus rarement par une injection de hCG recombinante 250µg. En cas de déclenchement par agonistes de la GnRH, un dosage plasmatique de la progestérone et de la LH était réalisé le lendemain afin de s'assurer de l'efficacité du déclenchement et éviter le risque de ponction blanche. La ponction était réalisée 36h après sous anesthésie locale ou générale au bloc opératoire. Le liquide folliculaire était récupéré dans des tubes à essai, préalablement chauffés à 37°C, puis transportés au laboratoire dans une mallette maintenue à 37°C également.

Les ovocytes étaient ensuite immédiatement recueillis dans le liquide folliculaire sous microscope puis mis au repos dans un milieu de culture de type GIVF dans un incubateur à 37° et 5% d'oxygène avant d'être décoronisés. Selon la technique de préservation de la fertilité choisie par la patiente (ovocytaire ou embryonnaire), soit l'ensemble des ovocytes matures et immatures étaient vitrifiés dans l'heure qui suivait, soit les ovocytes matures étaient microinjectés avec le sperme du conjoint préalablement recueilli et préparé. Les embryons ainsi obtenus étaient vitrifiés entre J2 et J5.

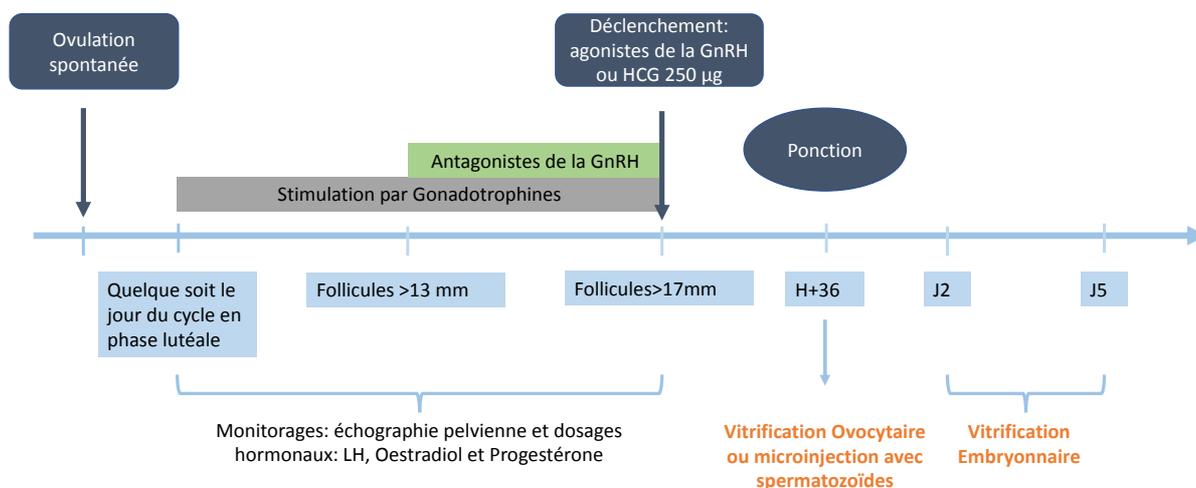
Figure 1. Description des protocoles de stimulation :



Protocole antagoniste Random Start en phase folliculaire tardive (pré-ovulatoire):



Protocole antagoniste Random Start en phase folliculaire lutéale:



Exceptionnellement, au début de notre activité, lorsque la RCP n'autorisait pas de stimulation ovarienne, une ponction sur un cycle spontané pouvait être réalisée afin de réaliser une vitrification embryonnaire.

### Critères de jugement et analyse statistique :

Le critère de jugement principal était la fréquence de recours à une technique de préservation de fertilité de référence (vitrification ovocytaire ou embryonnaire). Les critères de jugement secondaires étaient le nombre d'ovocytes ou d'embryons vitrifiés, ainsi que le nombre de grossesses cliniques post cancer.

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée. La description des variables quantitatives a été faite à l'aide de la moyenne, de la déviation standard, de la médiane et des valeurs minimales et maximales et des interquartiles (75ème et 25ème centiles). L'analyse comparative des variables qualitatives à deux groupes a été réalisée par le test du Chi2 (ou test exact de Fisher si l'effectif théorique était <5) pour les variables qualitatives, et par le test de Student (ou de Mann-Whitney si distribution non normale) pour les variables quantitatives. L'analyse comparative des variables qualitatives à plus de 2 groupes a été effectuée avec le test ANOVA ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives, et par le test du Chi2 (ou test exact de Fisher si les conditions de validité n'étaient pas respectées) pour les variables qualitatives.

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

L'analyse statistique a été effectuée en collaboration avec le Département d'Information Médicale (DIM) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier à l'aide du logiciel SAS.

## RESULTATS

Du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 31 décembre 2018, 190 patientes âgées de 18 à 43 ans atteintes d'un cancer du sein ont été référées en consultation d'oncofertilité au CHRU de Montpellier. Trois patientes ont refusé de participer à l'étude, soit 187 patientes incluses.

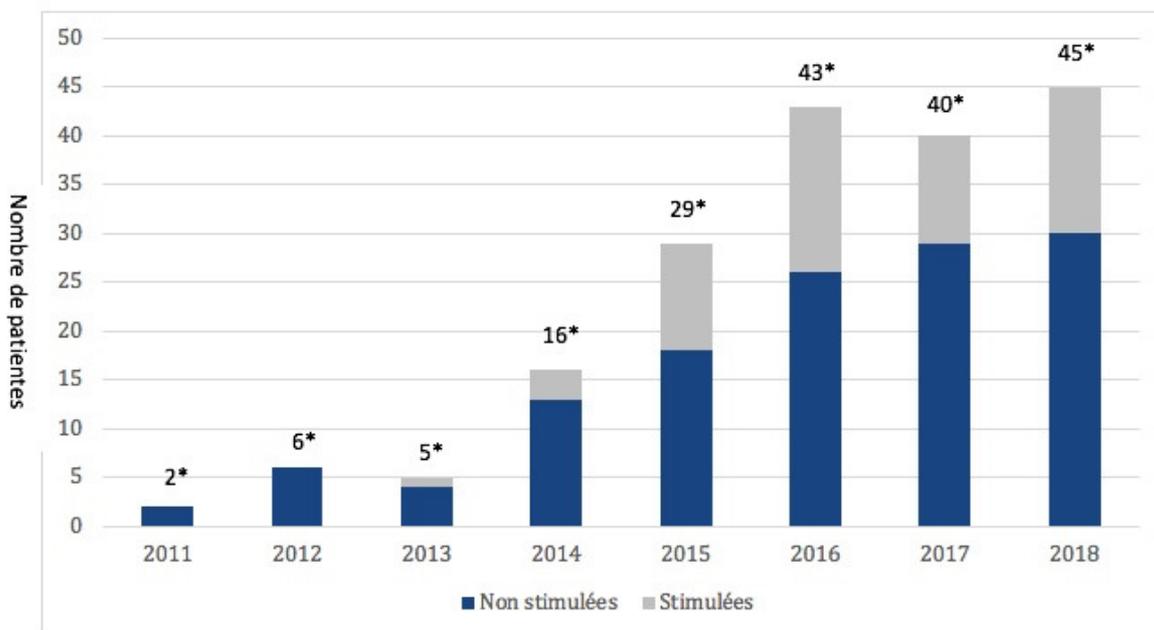
Les caractéristiques sociodémographiques et tumorales des patientes sont présentées dans le tableau 1. Elles ont en moyenne  $34.1 \pm 4.6$  ans, deux patientes sur trois sont en couple au moment de la consultation, et plus de la moitié d'entre elles n'a pas d'enfant. Elles sont majoritairement domiciliées dans l'Hérault (51.3%), mais viennent également de tous les départements du Languedoc Roussillon, et pour 12% d'entre elles, de départements voisins.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et tumorales des patientes adressées en consultation d'oncofertilité

	N=187
Age	34.1 ±4.6
BMI	22.7 ±4.4
Statut conjugal	
Célibataire	41/162 (25.3%)
En couple	121/162 (74.7%)
Parité	
0	97/180 (53.9%)
1	65/180 (36.1%)
2	16/180 (8.9%)
> = 3	2/180 (1.1%)
Consultation	
Pré-CT	157/187 (83.9%)
Post-CT	21/187 (11.3%)
Pas de CT	9/187 (4.8%)
Département d'origine	
Hérault	96/187 (51.3%)
Gard	45/187 (24.1%)
Pyrénées Orientales	13/187 (6.9%)
Aude	10/187 (5.4%)
Autre	23/187 (12.3%)
Grade tumoral	
1	13/168 (7.7%)
2	64/168 (38.1%)
3	91/168 (54.1%)
Taille tumorale (mm)	22.0 ±13.8
Récepteurs Œstrogène	
Positif	102/158 (64.5%)
Négatif	56/158 (35.4%)
Récepteurs Progestérone	
Positif	93/157 (59.2%)
Négatif	64/157 (40.8%)
Statut Her 2	
Positif	53 /168 (31.5%)
Négatif	115/168 (68.4%)
Ki 67	40.2 ±25.8
Ganglions atteints (n)	1.27 ±2.3
Métastase	
Oui	11/132 (8.3%)
Non	121/132 (91.7%)
Mutation (BRCA1/BRCA2/Li Fraumeni)	
Oui	26/84 (31.0%)
Non	58/84(69.0%)

La figure 2 montre l'évolution dans le temps du nombre de patientes adressées en consultation dédiée d'oncofertilité et du nombre de patientes ayant eu recours à une technique de préservation de la fertilité de référence depuis son ouverture au CHRU de Montpellier en 2011. On constate une nette augmentation à la fois des patientes adressées et des patientes ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité depuis 2014 (début du Plan Cancer) : 16 patientes adressées en 2014 dont 3 préservées contre 45 en 2018 et 15 patientes préservées. Cependant, ces chiffres ont tendance à se stabiliser depuis 2016, avec même une diminution en 2017 à la fois des patientes adressées et des patientes préservées.

Figure 2. Évolution de l'activité d'oncofertilité au CHRU de Montpellier depuis 2011

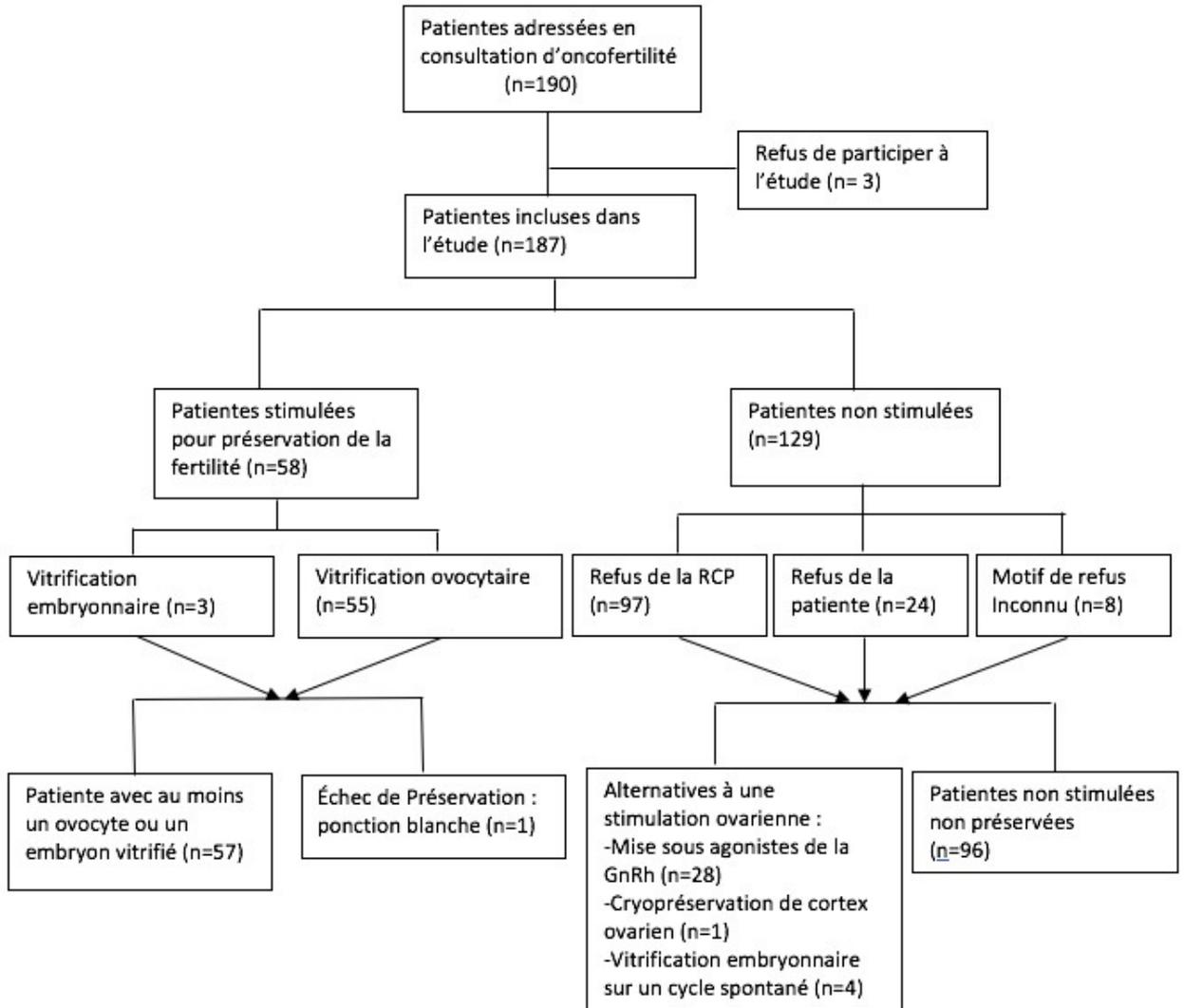


\* Nombre total de patientes âgées de 18 à 43 ans vues en consultation d'oncofertilité pour un cancer du sein par année concernée

Nous avons voulu estimer le nombre de patientes jeunes atteintes d'un cancer du sein en Languedoc Roussillon qui étaient candidates à une préservation de la fertilité, et qui auraient dû bénéficier d'une consultation d'oncofertilité. Ces données ont été difficiles à évaluer. Selon les chiffres du registre du cancer de l'Hérault de 2016, 4,6% des femmes atteintes de cancer du sein ont moins de 40 ans au moment du diagnostic. En extrapolant ce pourcentage à l'échelle régionale, sur les 2482 patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein en 2016, 114 femmes avaient moins de 40 ans au moment du diagnostic, soit 114 femmes éligibles à une préservation de la fertilité. Dans notre centre en 2016, nous avons vu 38 patientes de moins de 40 ans atteintes de cancer du sein, soit 33% des patientes éligibles à une préservation de la fertilité.

Parmi les 187 patientes vues en consultation d'oncofertilité, 58 patientes, soit 31% ont pu bénéficier d'une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire ou embryonnaire. (Figure 3).

Figure 3. Diagramme de flux



Les caractéristiques de chaque groupe de patientes : stimulées pour une préservation de la fertilité (groupe A, n=58), et non stimulées (groupe B, n=129) sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Comparaison des patientes stimulées vs non stimulées

	Stimulées : Groupe A (N=58)	Non Stimulées : Groupe B (N=129)	P
Age	32.9 [22.0;39.2]	34.6 [23.2;43.1]	0.01*
BMI	22.1 [16.0;35.9]	23.1 [16.7;42.7]	0.19
Statut conjugal			
En couple	31/47 (65.9%)	90/115 (78.2%)	0.10
Célibataire	16/47 (34.0%)	25/115 (21.7%)	
Parité			
0	35/56 (62.5%)	62/124 (50.0%)	0.21
1	19/56 (33.9%)	46/124 (37.1%)	
2	2/56 (3.6%)	14/124 (11.3%)	
> ou = 3	0/56 (0%)	2/124 (1.6%)	
CFA pré CT	21.1 [3 ;75]	15.5 [1 ;52]	0.03*
AMH pré CT	3.34 [0.30;25.0]	2.49 [0.20;7.96]	0.30
Taille tumorale (mm)	19.7 [5.0;58.0]	23.4 [2.5;95]	0.09
Grade tumoral			
1	7/57 (12.3%)	6/111 (5.4%)	0.003*
2	12/57 (21.1%)	52/111 (46.8%)	
3	38/57 (66.7%)	53/111 (47.7%)	
Nb de GGL atteints	0.73 [0 ;7]	1.63 [0 ;14]	0.05*
Statut Her 2			
Positif	19/55 (34.5%)	34/113 (30.1%)	0.55
Négatif	36/55 (65.4%)	79/113 (69.9%)	
Récepteurs Œstrogènes			
Positif	35/54 (64.8%)	67/104 (64.4%)	0.96
Négatif	19/54 (35.2%)	37/104 (35.6%)	
Récepteurs Progestérone			
Positif	32/53 (60.4%)	61/104 (58.6%)	0.83
Négatif	21/53 (39.6%)	43/104 (41.4%)	
Ki67	42.9 [10.0;98.0]	38.6 [5.0;90.0]	0.29
Métastase			
Oui	1/54 (1.8%)	10/78 (12.8%)	0.02*
Non	53/54 (98.2%)	68/78 (87.2%)	
Chirurgie			
Tumorectomie	42/56 (75%)	70/103 (66.7%)	0.44
Mastectomie	14/56 (25%)	33/103 (31.4%)	
Mutation			
Absence	18/31 (58.1%)	40/53 (75.4%)	0.06
BRCA1	7/31 (22.6%)	11/53 (20.7%)	
BRCA2	5/31 (16.1%)	1/53 (1.9%)	
Li Fraumeni	1/31 (3.2%)	1/53 (1.9%)	

Le groupe B comprend l'ensemble des patientes récusées par la RCP pour une stimulation ovarienne, mais aussi les patientes qui ont refusé la préservation de la fertilité. On observe une différence significative pour l'âge en faveur des patientes du groupe A : 32.9 vs 34.6 ans (p 0.01). Elles ont une meilleure réserve ovarienne : en effet, le compte des follicules antraux (CFA) avant la chimiothérapie est significativement plus élevé dans ce groupe : 21.1 vs 15.5 (p 0.03). Toutefois il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux d'AMH plasmatique. Les caractéristiques tumorales pour les deux groupes présentent également des différences : il y a proportionnellement plus de tumeurs de grade 3 dans le groupe A (66.7%) que dans le groupe B (47.3%) (p 0.003). Les patientes dans le groupe A ont un taux d'envahissement ganglionnaire plus faible : 0.7 ganglions envahis vs 1.6 (p 0.05).

Le refus de la RCP ou le refus de la patiente elle-même étaient les deux causes d'absence de stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité (Figure 1). La RCP a contre indiqué une stimulation ovarienne chez 97 patientes, principalement dans les situations de chimiothérapie néoadjuvante (53% des cas), ou de tumeurs histologiquement agressives (20%), lorsque l'âge de la patiente était trop avancé (11%), ou sa réserve ovarienne insuffisante (9%), ou lorsque le délai avant la chimiothérapie était trop court (4%). Sur les 24 patientes qui ont refusé une préservation de la fertilité, la moitié (n=11) avait déjà au moins un enfant au moment du diagnostic.

Au total 66 cycles de stimulation en vue d'une préservation de la fertilité ont pu être réalisés depuis 2011. La description et les résultats des cycles sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3. Analyse des cycles de stimulation**

	N= 66 cycles
Nombre de cycles par patiente	1.17 ( $\pm 0.5$ )
Date de la stimulation	
Pré- CT	56/66 (84.8%)
Post-CT	5/66 (7.6%)
Sans CT	5/66 (7.6%)
Type de PF	
Embryonnaire	4/66 (6%)
Ovocytaire	62/66 (94%)
Protocole utilisé	
Antagoniste classique	30/64 (46.8%)
Antagoniste Random Start	29/64 (45.3%)
Autre	5/64 (7.8%)
Début de la stimulation	
$\leq$ J14	45/60 (75%)
$>$ J14	15/60 (25%)
Dose de départ des gonadotrophines (UI)	263.5 ( $\pm 55.8$ )
Durée de la stimulation (j)	10.4 ( $\pm 1.6$ )
Dose totale des gonadotrophines (UI)	2247.3 ( $\pm 792.0$ )
Déclenchement	
HCG	21/66 (31.8%)
Agonistes de la GnRH	45/66 (68.2%)
Œstradiol au déclenchement (pg/ml)	1350 ( $\pm 814.6$ )
Ovocytes totaux/cycle	12.5 $\pm$ 9.2
Ovocytes totaux/patiente	13.2 $\pm$ 9.5
Ovocytes matures/cycle	9.2 $\pm$ 7.1
Ovocytes matures/patiente	9.7 $\pm$ 7.3
Ovocytes vitrifiés/cycle	10.8 $\pm$ 8.7
Ovocytes vitrifiés/patiente	11.4 $\pm$ 9.0
Embryons totaux/cycle	3.6 $\pm$ 3.6
Embryons vitrifiés par cycle	3.0 $\pm$ 3.0
Embryons vitrifiés/patiente	3.0 $\pm$ 3.0

Le nombre moyen d'ovocytes vitrifiés (matures et immatures) était de 10.8  $\pm$ 8.7 par cycle et de 11.4 $\pm$ 9.0 par patiente, et le nombre moyen d'embryons vitrifiés de 3.0 par cycle et par patiente.

Il n'existe pas de différence sur ces résultats selon le protocole de stimulation utilisé ( $10.9 \pm 7.9$  ovocytes totaux vitrifiés par cycles avec le protocole Random Start versus  $10.8 \pm 8.8$  avec le protocole antagoniste classique,  $p 0.23$ ). Il n'a pas non plus de différence significative sur le nombre d'ovocytes ou d'embryons recueillis selon le jour de début de la stimulation ( $12.7 \pm 9.7$  ovocytes vitrifiés par cycle pour les stimulations débutées en phase folliculaire versus  $9.9 \pm 7.4$  pour les stimulations débutées en phase lutéale,  $p 0.41$ ) Pour les patientes qui ont pu bénéficier d'une stimulation avant la chimiothérapie, le délai entre la chirurgie et la ponction ovocytaire était en moyenne de  $4.8 \pm 2.0$  semaines pour les patientes ayant bénéficié d'un protocole antagoniste classique et de  $5.6 \pm 2.2$  semaines pour celles ayant bénéficié d'un protocole antagoniste Random Start ( $p 0.3$ ). Lorsque l'on analyse les résultats selon l'âge des patientes en prenant en compte 5 groupes :  $\leq 35$  ans, 36 ans, 37 ans, 38 ans,  $\geq 39$  ans, il n'y a pas de différence significative sur le CFA, le taux plasmatique d'AMH ou le nombre d'ovocytes vitrifiés.

Lorsque l'on s'intéresse au suivi post cancer, sur les 53 femmes chez qui les cycles ont été évalués immédiatement après la chimiothérapie, 40 d'entre elles (soit 75%) étaient en aménorrhée. Seulement 49 patientes sur 187 ont été revues en consultation post oncofertilité soit une femme sur quatre, en moyenne  $1.7 \pm 1.3$  ans après la première consultation d'oncofertilité. Chez 37 d'entre elles, la réserve ovarienne post chimiothérapie a été évaluée, et a montré une AMH moyenne à  $0.39 \pm 0.57$  ng/ml [0.01;2.20] pour une AMH moyenne avant chimiothérapie de  $3.23 \pm 2.4$  ng/ml [0.98 ;25], avec un délai moyen de reprise des cycles de  $9 \pm 10.3$  mois après la chimiothérapie. Les patientes mises sous analogues de la GnRh avaient une AMH post chimiothérapie plus élevée  $0.42 \pm 0.69$  ng/ml [0.01;2.08] et un délai de reprise des cycles plus court de  $4.6 \pm 2.8$  mois, mais ces différences n'étaient pas significatives ( $p 0.1$ ).

Sur les 187 patientes incluses dans l'étude, nous disposons des informations sur la fertilité post cancer pour 73 d'entre elles : nous avons observé 12 grossesses cliniques chez 11 patientes (11 grossesses spontanées et une grossesse après réutilisation d'un embryon), soit un taux de grossesses cliniques de 16%. Seulement deux patientes ont réutilisé leurs gamètes ou embryons préservés. Pour la première, un embryon J3 a été transféré 5 ans après sa préservation sur un cycle spontané, et a permis l'obtention d'une grossesse clinique évolutive et d'une naissance à terme. La deuxième patiente a réutilisé ses ovocytes vitrifiés trois ans après sa préservation, elle a obtenu deux embryons qui ont été transférés à J3, sans succès. Parmi les patientes qui ont eu des grossesses spontanées, trois patientes avaient préservé des ovocytes mais ne les ont pas réutilisés.

Les grossesses sont survenues en moyenne 2.2 ans après le diagnostic de cancer. Elles ont donné lieu à 3 naissances vivantes, 3 fausses couches spontanées, 2 interruptions volontaires de grossesse, une patiente est toujours en cours de grossesse actuellement, et nous ne connaissons pas l'issue des trois grossesses restantes

Les informations relatives au suivi oncologique ont pu être recueillies chez 84 patientes et ont montré un taux de récurrence de 9.5% (8 patientes concernées). Trois de ces huit patientes avaient eu recours à une technique de préservation de la fertilité mais n'ont pas réutilisé leurs ovocytes ou embryons.

## DISCUSSION

Notre étude permet d'évaluer l'activité d'oncofertilité dans le cancer du sein au CHRU de Montpellier. Il s'agit de la première étude rétrospective de cette activité au niveau régional.

Selon Ruggieri et al., plus d'une femme sur deux désire encore un enfant au moment du diagnostic de cancer du sein [14]. C'est pourquoi la consultation dédiée en oncofertilité, même si elle n'aboutit pas nécessairement à une préservation de la fertilité, n'en reste pas moins importante pour ces femmes, qui sont désireuses de recevoir une information claire et complète sur l'effet des traitements du cancer sur leur fertilité [11,12]. Et les patientes qui ont pu bénéficier de cette consultation rapporte une meilleure qualité de vie à la fois physique et psychologique [11].

Dans notre étude, nous avons constaté une augmentation du nombre de patientes en âge de procréer atteintes d'un cancer du sein adressées en consultation spécialisée d'AMP par les oncologues et les chirurgiens gynécologues depuis 2011, et ce d'autant plus après le début du plan cancer en 2014. Cependant, depuis 2016 ces chiffres tendent à se stabiliser voire même à diminuer. Cette tendance est en accord avec les données de l'INCa, ainsi qu'avec l'étude toulousaine de Gosset et al. qui montre une baisse du nombre de patientes adressées en consultation d'oncofertilité atteintes d'un cancer du sein depuis 2015 : 29% des patientes concernées se rendaient à ces consultations en 2015 contre seulement 18.5% en 2017 [15,17]. On estime que seulement une patiente éligible à une préservation de la fertilité sur trois serait réellement adressée en consultation d'oncofertilité. Ce chiffre est à interpréter avec prudence car de nombreux oncologues et chirurgiens gynécologues informent eux même les patientes sur les possibles altérations de leur fertilité liées aux traitements du cancer et sur les possibilités de préservation de la fertilité qui s'offrent à elles.

Et certaines patientes refusent d'emblée la consultation d'oncofertilité, la plupart du temps lorsqu'elles ont déjà un ou plusieurs enfants.

Le recours à une technique de préservation de la fertilité de référence était de 31% dans notre centre, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. En prenant en compte les quatre patientes qui ont pu congeler des embryons sur un cycle spontané, ce taux passe à 33%. Dans la littérature, ces chiffres sont hétérogènes et varient entre 20 et 40% selon les études. [17,26,27]. Récemment l'équipe française de Phelippeau et al. a retrouvé un taux de recours à la préservation de la fertilité de 23%, en se basant sur les registres nationaux des cancers, tous cancers confondus [27]. Plus spécifiquement dans le cancer du sein, Gosset et al. retrouve un taux de 40%, mais prend en compte seulement les femmes de moins de 40 ans [17]. Dans notre étude, 12 patientes avaient plus de 40 ans au moment de la consultation d'oncofertilité et n'ont pas bénéficié de technique de préservation de la fertilité. En ne prenant en compte que les femmes de moins de 40 ans, le taux de recours à une préservation de la fertilité passe à 34%. Ces écarts s'expliquent sans doute en partie par les prises en charge différentes selon les centres d'oncofertilité où toutes les techniques de préservation de la fertilité sont inégalement proposées. Par exemple à Toulouse, sur les 61 patientes qui avaient eu accès à une préservation de la fertilité : 35 patientes ont bénéficié d'une technique de maturation in vitro, contre seulement 26 une stimulation ovarienne (maturation in vivo) [17]. La technique de maturation in vitro n'est actuellement pas proposée au CHRU de Montpellier. De même, les patientes en situation néoadjuvante (c'est-à-dire tumeur en place) ne peuvent pas bénéficier d'une stimulation ovarienne dans notre centre, alors que pour d'autres centres en France, cela ne représente pas une contre-indication.

Les études sur l'impact pronostique de la stimulation ovarienne sont rassurantes, et ne montrent pas d'augmentation des récurrences ou de la mortalité chez les femmes stimulées par rapport aux non stimulées [26,28]. De plus, à l'heure actuelle, de nombreux protocoles de stimulation ont été mis en place pour optimiser la prise en charge de ces patientes et réduire les risques liés à la stimulation ovarienne, notamment en cas de cancer du sein hormono-dépendant. Le protocole recommandé aujourd'hui est le protocole antagoniste Random Start, qui a fait la preuve de son efficacité, et a montré des résultats équivalents au protocole antagoniste classique en terme de nombre d'ovocytes matures recueillis. Celui-ci permet de débiter la stimulation à n'importe quel moment du cycle, sans tenir compte du premier jour des règles, et donc de ne pas retarder le début de la chimiothérapie [25,29]. Depuis 2011 au CHRU de Montpellier, la moitié des stimulations ovariennes ont été réalisées avec le protocole Random Start, et il est aujourd'hui utilisé de manière systématique.

De plus, pour les cancers hormono-dépendants, certaines équipes ont proposé d'associer aux gonadotrophines des anti-aromatases. Ces molécules permettent d'inhiber l'aromatase des androgènes en œstrogènes et ont ainsi un effet anti-œstrogènes. Leur utilisation dans ce contexte permet de limiter l'élévation des taux d'œstradiol plasmatique lors des stimulations ovariennes. Les études ont montré que les taux d'œstradiol étaient à peine plus élevés que lors des cycles naturels, et ce sans modifier de manière significative le nombre d'ovocytes matures obtenus [30]. Cependant cette molécule n'a pas l'AMM en France à l'heure actuelle et n'est donc pas proposée dans notre service.

Nous observons dans notre centre un taux faible de réutilisation de 3.4%, seulement deux patientes étaient concernées. Les études sur la réutilisation des ovocytes ou des embryons congelés sont peu nombreuses et souvent non spécifiques au cancer du sein.

Le taux de réutilisation est de l'ordre de 7 à 10 % [26,31,32]. L'étude d'Ana Cobo et al., parue en 2018, qui s'intéresse aux femmes qui avaient préservés des ovocytes dans le cadre d'un cancer, montre un taux de réutilisation de 7,4%, ce qui représente 80 patientes sur 1073, avec des taux de grossesse clinique par transfert de 41%, et un taux cumulé de naissance vivante de 35.2% (25 naissances vivantes chez 71 patientes). L'âge moyen à la réutilisation est de 38.8 ans pour des femmes qui avaient été préservées à 34.8 ans et le délai moyen avant réutilisation est de 4,1 ans. Oktay et al., dans une étude de cohorte de 131 femmes ayant eu une cryoconservation embryonnaire pour un cancer du sein, retrouve un taux de réutilisation bien plus élevé de 25% en moyenne 5.2 ans après la préservation [33]. Les données au CHRU de Montpellier sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature. En effet les délais longs avant réutilisation peuvent expliquer notre faible taux de réutilisation des gamètes vitrifiées, puisque la majorité des patientes a été préservée après 2015 (seulement 4 patientes sur 58 avant cette date), soit il y a moins de 4 ans au moment de la rédaction de cet article, ce qui représente une limite importante de notre étude.

Nos résultats en terme de nombre d'ovocytes vitrifiés ne varient pas de manière significative en fonction de l'âge. Cependant, ces données sont à interpréter avec précaution vu le faible effectif de l'étude. L'équipe de Goldman et al, en 2016 a proposé un modèle pour estimer les chances d'avoir au moins une naissance vivante en fonction de l'âge des patientes et du nombre d'ovocytes matures vitrifiés. Ces patientes avaient toutes réalisé une préservation de la fertilité non pas pour des raisons médicales mais sociétales. Cette étude a mis en évidence que pour un âge inférieur ou égal à 35 ans, 10 ovocytes matures vitrifiés donnent 70% de chance à la patiente d'avoir au moins une naissance vivante. Pour conserver les mêmes chances à 38 ans, le nombre d'ovocytes matures vitrifiés nécessaire est de 20 ovocytes, et plus de 30 ovocytes à 40 ans [34].

Ana Cobo et al. retrouve les mêmes résultats chez les patientes préservées également pour des raisons sociétales. Par contre, pour les patientes préservées dans un contexte oncologique, il n'existe pas de différence significative sur le nombre de naissance vivante en fonction de l'âge et du nombre d'ovocytes matures vitrifiés (10 ovocytes matures vitrifiés donnent environ 40% de chance de naissance vivante). Cependant, les effectifs dans chaque groupe d'âge sont faibles chez les patientes préservées dans un contexte de diagnostic de cancer [31]. A ce jour, très peu d'études évaluent le nombre d'ovocytes nécessaires pour obtenir une naissance vivante chez les patientes préservées dans un contexte oncologique. Et devant le délai long avant réutilisation, il est encore trop tôt pour analyser les résultats de notre centre en terme de grossesses et de naissances vivantes issues de la préservation de la fertilité. Il est indispensable de bien en informer les patientes, afin de les aider au mieux à faire leur choix, au vue de la lourdeur de la procédure de préservation de la fertilité dans un contexte de diagnostic difficile.

A propos de la fertilité post cancer, nous avons observé un taux de grossesse de 16%, ce qui est concordant avec la littérature. Dans une méta-analyse de 2017 publiée par Gerstl et al., le taux de grossesse chez les patientes ayant subi une chirurgie et une chimiothérapie pour un cancer du sein, est estimé entre 12% et 16%. De manière générale, les taux de grossesse après un cancer sont de 40% inférieur à ceux de la population générale, voire même 70% inférieur en cas de cancer du sein [35-37]. Ces faibles taux de grossesse après un cancer du sein sont la conséquence à la fois de la gonadotoxicité des traitements utilisés dans ce contexte, des traitements hormonaux qui peuvent retarder de 5 à 10 ans le projet de grossesse, mais également de la « peur » de la récurrence du cancer en cas de grossesse, surtout pour les tumeurs aux récepteurs hormonaux positifs.

Pourtant dans la littérature, il n'est pas retrouvé d'augmentation du risque de récurrence en cas de grossesse après un cancer du sein, et ce, quel que soit le statut hormonal [35-38].

Seulement une femme sur cinq a été revue en consultation post oncofertilité. Il existe peu d'études sur la consultation post cancer. Dans l'étude de Massaroti et al., sur 154 patientes prises en charge en oncofertilité avant un traitement gonadotoxique, une femme sur deux a reconsulté après son cancer [37]. Les motifs de consultation n'était pas tant le désir de grossesse (il représentait seulement 10% des patientes) mais plutôt le besoin d'information sur la fertilité post traitement, la prise en charge des effets indésirables, et de leur conséquence notamment sur la sexualité, ainsi que la contraception [39]. Alors que l'information sur la préservation de la fertilité et les effets potentiellement stérilisants des chimiothérapies se divulgue, moins d'attention est prêtée au « post cancer » et aux conséquences physiques et psychologiques de ces traitements, alors même qu'elles peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie. En effet, l'insuffisance ovarienne chimio-induite n'a pas seulement des conséquences sur la fertilité. Elle induit une hypoestrogénie qui peut être responsable à la fois d'une altération de la qualité de vie (bouffées de chaleur), de troubles sexuels (baisse de la libido, sécheresse vaginale), mais également de désordres sur le plan osseux et cardiologique. La prise en charge de l'ensemble de ces comorbidités constitue un objectif du plan cancer 2014-2019 [15].

D'une manière générale, nous avons rencontré des difficultés à recueillir les données sur le « post cancer » et notamment la fertilité post cancer, ce qui constitue une limite importante de notre étude.

En effet, comme nous l'avons décrit, les patientes reviennent peu en consultation, et les courriers de suivi des oncologues et des chirurgiens ne nous parviennent pas toujours. Cette étude pilote peut nous permettre de suggérer la mise en place d'un registre régional prospectif des patientes suivies en oncofertilité.

## CONCLUSION

Les progrès accomplis dans le domaine de l'Assistance Médicale à la Procréation permettent aujourd'hui une meilleure prise en charge en matière d'oncofertilité. Depuis l'ouverture de la préservation de la fertilité en 2011, le déploiement de l'activité en oncofertilité au niveau régional fonctionne bien, avec un réseau de soin adapté, mais qui nécessite un élargissement afin d'optimiser la couverture géographique et proposer une équité des soins. A l'heure où le « post cancer » devient un enjeu majeur dans la prise en charge des patientes jeunes atteintes de cancer, il est nécessaire de continuer à sensibiliser à la fois des professionnels de santé concernés et les patientes et favoriser l'accès aux plateformes d'oncofertilité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anastasiadi, Zoi, Georgios D. Lianos, Eleftheria Ignatiadou, Haralampos V. Harissis, et Michail Mitsis. 2017. « Breast Cancer in Young Women: An Overview ». *Updates in Surgery* 69 (3): 313- 17.  
<https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>.
2. Oktem, Ozgur, et Kutluk Oktay. 2007. « A Novel Ovarian Xenografting Model to Characterize the Impact of Chemotherapy Agents on Human Primordial Follicle Reserve ». *Cancer Research* 67 (21): 10159- 62. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2042>.
3. Cardoso, F, S Kyriakides, S Ohno, F Penault-Llorca, P Poortmans, I T Rubio, S Zackrisson, E Senkus, et on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2019. « Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up† ». *Annals of Oncology* 30 (8): 1194- 1220.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
4. Reyna, Chantal, et Marie Catherine Lee. 2014. « Breast Cancer in Young Women : Special Considerations in Multidisciplinary Care ». *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 7: 419- 29. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S49994>.
5. Lambertini, Matteo, Paola Anserini, Valeria Fontana, Francesca Poggio, Giuseppina Iacono, Annalisa Abate, Alessia Levaggi, et al. 2017. « The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients ». *BMC Cancer* 17 (mai). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3348-8>.

6. Keegan, Theresa H. M., Mindy C. DeRouen, David J. Press, Allison W. Kurian, et Christina A. Clarke. 2012. « Occurrence of Breast Cancer Subtypes in Adolescent and Young Adult Women ». *Breast Cancer Research: BCR* 14 (2): R55. <https://doi.org/10.1186/bcr3156>.
7. Gajdos, C., P. I. Tartter, I. J. Bleiweiss, C. Bodian, et S. T. Brower. 2000. « Stage 0 to Stage III Breast Cancer in Young Women ». *Journal of the American College of Surgeons* 190 (5): 523- 29.
8. Rosenberg, Shoshana M., Lisa A. Newman, et Ann H. Partridge. 2015. « Breast Cancer in Young Women: Rare Disease or Public Health Problem? » *JAMA Oncology* 1 (7): 877. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2112>.
9. Bedoschi, Giuliano, Paula Andrea Navarro, et Kutluk Oktay. 2016. « Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact ». *Future Oncology* 12 (20): 2333- 44. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0176>
10. Sabrina Volant « Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 ». Insee Première, n°1642, mars 2017.
11. Deshpande, Neha A., Ilana M. Braun, et Fremonta L. Meyer. 2015. « Impact of Fertility Preservation Counseling and Treatment on Psychological Outcomes among Women with Cancer: A Systematic Review ». *Cancer* 121 (22): 3938- 47. <https://doi.org/10.1002/cncr.29637>.
12. Howard-Anderson, J., P. A. Ganz, J. E. Bower, et A. L. Stanton. 2012. « Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 104 (5): 386- 405. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr541>

13. Ruddy, Kathryn J., Shari I. Gelber, Rulla M. Tamimi, Elizabeth S. Ginsburg, Lidia Schapira, Steven E. Come, Virginia F. Borges, Meghan E. Meyer, et Ann H. Partridge. 2014. « Prospective Study of Fertility Concerns and Preservation Strategies in Young Women With Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology* 32 (11): 1151- 56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8877>.
14. Ruggieri, M., E. Pagan, V. Bagnardi, N. Bianco, E. Gallerani, K. Buser, M. Giordano, et al. 2019. « Fertility Concerns, Preservation Strategies and Quality of Life in Young Women with Breast Cancer : Baseline Results from an Ongoing Prospective Cohort Study in Selected European Centers ». *The Breast* 47 (octobre): 85- 92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.001>.
15. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Institut National du Cancer <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>.
16. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P. « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 ». Partie 1 : Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2016
17. Gosset Anna, Clémentine Cohade, Pascale Grosclaude, Edvie Oumsack, Florence Dalenc, Marie Montagut, Jean Parinaud, et Charlotte Vaysse. 2019. «Regional state of play of the access to oncofertility consultation for young women with breast cancer». *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, septembre. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.08.005>.

18. Ruggeri, M., E. Pagan, V. Bagnardi, N. Bianco, E. Gallerani, K. Buser, M. Giordano, et al. 2019. « Fertility Concerns, Preservation Strategies and Quality of Life in Young Women with Breast Cancer : Baseline Results from an Ongoing Prospective Cohort Study in Selected European Centers ». *The Breast* 47 (octobre): 85- 92. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.001>.
19. Dolmans, Marie-Madeleine, Matteo Lambertini, Kirsten Tryde Macklon, Teresa Almeida Santos, Ana Ruiz-Casado, Andrea Borini, Virginie Bordes, Lucy Frith, Ellen Van Moer, et Ariane Germeyer. 2019. « EUropean REcommendations for Female FERtility Preservation (EU-REFER): A Joint Collaboration between Oncologists and Fertility Specialists ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 138 (juin): 233- 40. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.010>.
20. Oktay, Kutluk, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, et Alison W. Loren. 2018. « Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update ». *Journal of Clinical Oncology* 36 (19): 1994- 2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
21. Lambertini, Matteo, François Richard, Bastien Nguyen, Giulia Viglietti, et Cynthia Villarreal-Garza. 2019. « Ovarian Function and Fertility Preservation in Breast Cancer: Should Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist be administered to All Premenopausal Patients Receiving Chemotherapy? » *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* 13 (mars). <https://doi.org/10.1177/1179558119828393>.

22. Moore, Halle CF, Joseph M. Unger, Kelly-Anne Phillips, Frances Boyle, Erika Hitre, Anna Moseley, David J. Porter, et al. 2019. « Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. » *Journal of the National Cancer Institute* 111 (2): 210- 13.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/djy185>.
23. K Oktay, E Taylan, K A Rodriguez-Wallberg, G Bedoschi, V Turan and F Pacheco. 2018. “Goserelin does not preserve ovarian function against chemotherapy-induced damage”. *Annals of oncology*. 29(2): 512–513.  
doi: [10.1093/annonc/mdx695](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx695)
24. M. Grynberg, M. Poulain S. le Parco, C. Sifer, R. Fanchin, N. Frydman.  
“Similar *in vitro* maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients”. *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 3, March 2016, Pages 623–629, <https://doi.org/10.1093/humrep/dev325>
25. Muteshi, Charles, Tim Child, Eric Ohuma, et Muhammad Fatum. 2018. « Ovarian Response and Follow-up Outcomes in Women Diagnosed with Cancer Having Fertility Preservation: Comparison of Random Start and Early Follicular Phase Stimulation - Cohort Study ». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 230 (novembre): 10- 14.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.007>.

26. Moravek, Molly B., Rafael Confino, Kristin N. Smith, Ralph R. Kazer, Susan C. Klock, Angela K. Lawson, William J. Gradishar, et Mary Ellen Pavone. 2018. « Long term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation ». *Fertility and sterility* 109 (2): 349- 55.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.029>.
27. Phelippeau, Juliette, Claire Gauche Cazalis, et Martin Koskas. 2019. « Ovarian Protection and Fertility Preservation in Women with Cancer: A French National Registry Analysis between 2005 and 2014 ». *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, juillet. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.07.005>.
28. Rodriguez-Wallberg, Kenny A., Sandra Eloranta, Kamilla Krawiec, Agneta Lissmats, Jonas Bergh, et Annelie Liljegren. 2018. « Safety of Fertility Preservation in Breast Cancer Patients in a Register-Based Matched Cohort Study ». *Breast Cancer Research and Treatment* 167 (3): 761- 69.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4555-3>.
29. Danis, Rachel B., Nigel Pereira, et Rony T. Elias. 2017. « Random Start Ovarian Stimulation for Oocyte or Embryo Cryopreservation in Women Desiring Fertility Preservation Prior to Gonadotoxic Cancer Therapy ». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 18 (8): 609- 13.  
<https://doi.org/10.2174/1389201018666170808122531>.

30. Rodgers, Rachael J., Geoffrey D. Reid, Juliette Koch, Rebecca Deans, William L. Ledger, Michael Friedlander, Robert B. Gilchrist, Kirsty A. Walters, et Jason A. Abbott. 2017. « The Safety and Efficacy of Controlled Ovarian Hyperstimulation for Fertility Preservation in Women with Early Breast Cancer: A Systematic Review ». *Human Reproduction* 32 (5): 1033- 45.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex027>.
31. Cobo, A, J García-Velasco, J Domingo, A Pellicer, et J Remohí. 2018. « Elective and Onco-Fertility Preservation: Factors Related to IVF Outcomes ». *Human Reproduction* 33 (12): 2222 - 31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey321>.
32. Balkenende, Eva ME, Taghride Dahhan, Fulco van der Veen, Sjoerd Repping, et Mariëtte Goddijn. 2018. « Reproductive Outcomes after Oocyte Banking for Fertility Preservation ». *Reproductive BioMedicine Online* 37 (4): 425- 33.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.07.005>.
33. Oktay, Kutluk, Volkan Turan, Giuliano Bedoschi, Fernanda S. Pacheco, et Fred Moy. 2015. « Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (22): 2424- 29.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3723>.
34. Goldman, R. H., C. Racowsky, L. V. Farland, S. Munné, L. Ribustello, et J. H. Fox. 2017. « Predicting the Likelihood of Live Birth for Elective Oocyte Cryopreservation: A Counseling Tool for Physicians and Patients ». *Human Reproduction* 32 (4): 853- 59. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex008>.

35. Gerstl, Brigitte, Elizabeth Sullivan, Angela Ives, Christobel Saunders, Handan Wand, et Antoinette Anazodo. 2018. « Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Clinical Breast Cancer* 18 (1): e79- 88. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.016>.
36. Azim HAJr, Santoro L, Pavlidis N, et al, "Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies", *European Journal of Cancer*, 2011, volume 47 (pg 74-83) <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.007>
37. Peccatori, F. A., H. A. Azim, R. Orecchia, H. J. Hoekstra, N. Pavlidis, V. Kesic, et G. Pentheroudakis. 2013. « Cancer, Pregnancy and Fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up ». *Annals of Oncology* 24 (suppl\_6): vi160- 70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>.
38. Raphael, J., M.E. Trudeau, et K. Chan. 2015. « Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature ». *Current Oncology* 22 (Suppl 1): S8- 18. <https://doi.org/10.3747/co.22.2338>.
39. Massarotti, Claudia, Paola Scaruffi, Matteo Lambertini, Fausta Sozzi, Valentino Remorgida, et Paola Anserini. 2019. « Beyond Fertility Preservation: Role of the Oncofertility Unit in the Reproductive and Gynecological Follow-up of Young Cancer Patients ». *Human Reproduction* 34 (8): 1462-69. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez108>.

## Annexe 2- Lettre d'information et de non opposition adressée aux patientes

Montpellier, le

|PATIENT\_NOM\_NAISSANCE|  
(|PATIENT\_NOM\_MARITAL|)  
PATIENT\_PRENOM|  
|ADRESSE1|  
|ADRESSE2|  
|ADRESSE3|  
|CODEPOSTAL| |VILLE|

### **OBJET : Inclusion du dossier dans une étude**

Madame, Monsieur,

Depuis de nombreuses années, le CHU de Montpellier travaille à l'amélioration continue de la prise en charge de ses patients.

A cet effet, il réalise régulièrement des études visant à déterminer la meilleure prise en charge à leur proposer.

Correspondant au problème de santé que nous souhaitons étudier, le dossier de |PATIENT\_NOM\_NAISSANCE| |PATIENT\_PRENOM| a été sélectionné dans l'étude :

#### **Etat des lieux sur la préservation de la fertilité dans le cancer du sein au CHU de Montpellier.**

Dont l'objectif est :

Connaître les caractéristiques épidémiologiques et tumorales des patientes adressées en oncofertilité pour un cancer du sein à Montpellier, leur prise en charge oncologique, les traitements proposés pour préserver leur fertilité, ainsi que leur suivi post cancer tant sur le plan oncologique que sur le plan de la fertilité.

Cette étude ne modifie pas sa prise en charge. Elle collecte et traite les informations du dossier, en se restreignant aux seules données nécessaires.

Les responsables de l'étude sont **le Dr Sophie Bringer Deutsch (coordonnateur au CHU de Montpellier)**, et **Bertille du Boulet, interne en gynécologie**. Seules ces personnes seront autorisées à consulter ses informations pour l'étude.

Les catégories de données décrites ci-dessous ne seront utilisées que pour cette étude; si le dossier était inclus dans une autre étude, vous en seriez avertis par une autre lettre d'information.

- Caractéristiques générales : âge, IMC, gestité et parité, contraception et cycles avant chimiothérapie, réserve ovarienne avant chimiothérapie
- Caractéristiques tumorales

- Prise en charge oncologique : type de chimiothérapie, dose des molécules utilisées, date de la chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie s'il y a lieu, radiothérapie s'il y a lieu
- Prise en charge en oncofertilité : mise sous agonistes de la GnRh, stimulation pour préservation de la fertilité si elle a eu lieu avec le type de molécule utilisée, la dose de stimulation, la durée et la réponse à la stimulation, le nombre d'ovocytes ou d'embryons obtenus
- La fertilité post traitement : la réserve ovarienne et les cycles post chimiothérapie, le désir de grossesse, les grossesses obtenues, la réutilisation des gamètes ou des embryons congelés, les naissances vivantes après cancer
- Le suivi à long terme : les récurrences éventuelles des cancers.

Les données seront pseudo-anonymisées et conservées sous la responsabilité de Bertille du Boulet durant **2 ans** après la publication des résultats.

Vous disposez des droits d'accès, de rectification, de limitation des informations le concernant dans le cadre de ce traitement.

Vous pouvez en particulier :

- Obtenir des informations de santé en rapport avec l'étude  
(Téléphone du coordonnateur : 04 67 33 64 81)
- Refuser que le dossier soit inclus dans l'étude. Ce refus n'aura aucune conséquence sur la prise en charge.

**Si vous désirez signifier votre refus, vous devez retourner le formulaire joint à cette lettre vers votre correspondant pour cette étude à l'adresse suivante :**

**Bertille du Boulet  
Pôle Femme Mère Enfant  
Médecine de la Reproduction  
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier Arnaud de Villeneuve  
371 Av. du Doyen Gaston Giraud  
34090 Montpellier**

Nous vous remercions de votre compréhension, et vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de nos sentiments dévoués.

Dr Sophie Bringer Deutsch  
Bertille du Boulet, interne en gynécologie.

## Formulaire de refus de participation

**Titre : Etat des lieux sur la préservation de la fertilité dans le cancer du sein au CHU de Montpellier**

**Coordonnateur de la recherche – CHU de Montpellier :**

**Service de**

Je \_\_\_\_\_ soussigné(e) \_\_\_\_\_ :

Né le \_\_/\_\_/\_\_\_\_

refuse que le dossier de |PATIENT\_NOM\_NAISSANCE| |PATIENT\_PRENOM| (IPP : |PATIENT\_IPP|) soit utilisé pour l'étude : **Etat des lieux sur la préservation de la fertilité dans le cancer du sein au CHU de Montpellier**

J'ai été informée que ma décision n'aura aucun effet sur la prise en charge médicale habituelle et notamment sur la qualité des soins qui sont et seront apportés.

J'ai été informé(e) de mon droit de refus à tout moment et sans justification.

Date :

Signature :

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) 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 (se) et reconnaissant (e) 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 (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

Objectifs- 5 à 7% des cancers du sein touchent les femmes de moins de 40 ans. Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie de ces patientes, souvent au détriment de leur fertilité. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité d'oncofertilité et le devenir des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein prises en charge au CHRU de Montpellier.

Méthodes- Il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les femmes âgées de 18 à 43 ans présentant un cancer du sein adressées en consultation d'oncofertilité au CHRU de Montpellier entre juillet 2011 et le 31 décembre 2018.

Résultats-190 patientes étaient éligibles, trois ont refusé de participer à l'étude, soit 187 patientes incluses. On estime que seulement 33% des patientes jeunes atteintes de cancer du sein potentiellement candidates pour la préservation de la fertilité (PF) ont pu bénéficier d'une consultation d'oncofertilité dans notre région Parmi ces 187 patientes, 58(31%) ont bénéficié d'une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire, elles étaient significativement plus jeunes : 32.9 vs 34.6 ans et avaient moins de ganglions envahis. Au total 66 cycles ont été réalisés et ont permis de vitrifier en moyenne 10.8 ovocytes et 3.5 embryons par cycle. Le taux de réutilisation était de 3%. Et 91% des grossesses observées en post cancer étaient spontanées.

Conclusion-Un tiers des patientes atteintes de cancer du sein éligibles à une préservation de la fertilité ont bénéficié d'une consultation d'oncofertilité, et parmi elles, 31% ont bénéficié d'une technique de PF de référence. A l'heure où le "post cancer" devient un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patientes, il est nécessaire de continuer à sensibiliser les professionnels de santé et favoriser l'accès aux plateformes d'oncofertilité.

Mots clés : préservation de la fertilité, cancer du sein, oncofertilité