



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective de l'activité de préservation de fertilité et mise en place d'une consultation de suivi en oncofertilité au CECOS de Nice

Mathilde Villecroze

► **To cite this version:**

Mathilde Villecroze. Étude rétrospective de l'activité de préservation de fertilité et mise en place d'une consultation de suivi en oncofertilité au CECOS de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03022380

**HAL Id: dumas-03022380**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03022380v1>

Submitted on 24 Nov 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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
**FACULTE DE MEDECINE**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE : BIOLOGIE MEDICALE

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'ACTIVITE DE PRESERVATION DE FERTILITE ET  
MISE EN PLACE D'UNE CONSULTATION DE SUIVI EN ONCOFERTILITE AU CECOS DE NICE**

Présentée et soutenue publiquement à  
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE le 9 octobre 2020

Par **Madame Mathilde VILLECROZE**

Née le 10 octobre 1990 à Aix en Provence (13)

**Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE</b>	Président du jury
<b>Monsieur le Professeur Nicolas MOUNIER</b>	Assesseur
<b>Monsieur le Professeur Antoine THYSS</b>	Assesseur
<b>Madame le Docteur Emmanuelle THIBAUT</b>	Directrice de Thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean  
M ALBERTINI Marc  
M. BALAS Daniel  
M. BATT Michel  
M. BLAIVE Bruno  
M. BOQUET Patrice  
M. BOURGEON André  
M. BOUTTÉ Patrick  
M. BRUNETON Jean-Noël  
Mme BUSSIERE Françoise  
M. CAMOUS Jean-Pierre  
M. CANIVET Bertrand  
M. CASSUTO Jill-patrice  
M. CHATEL Marcel  
M. COUSSEMENT Alain  
Mme CRENESSE Dominique  
M. DARCOURT Guy  
M. DELLAMONICA Pierre  
M. DELMONT Jean  
M. DEMARD François  
M. DESNUELLE Claude  
M. DOLISI Claude  
Mme EULLER-ZIEGLER Liana  
M. FENICHEL Patrick  
M . FRANCO Alain  
M. FREYCHET Pierre

M. GASTAUD Pierre  
M. GÉRARD Jean-Pierre  
M. GILLET Jean-Yves  
M. GRELLIER Patrick  
M. GRIMAUD Dominique  
M. HOFLIGER Philippe  
M. JOURDAN Jacques  
M. LAMBERT Jean-Claude  
M. LAZDUNSKI Michel  
M. LEFEBVRE Jean-Claude  
M. LE FICHOUX Yves  
Mme LEBRETON Elisabeth  
M. MARIANI Roger  
M. MASSEYEFF René  
M. MATTEI Mathieu  
M. MOUIEL Jean  
Mme MYQUEL Martine  
M. ORTONNE Jean-Paul  
M. PRINGUEY Dominique  
M. SANTINI Joseph  
M. SAUTRON Jean Baptiste  
M. SCHNEIDER Maurice  
M. TOUBOL Jacques  
M. TRAN Dinh Khiem  
M VAN OBBERGHEN Emmanuel  
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
M. BENOLIEL José  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel

M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

## REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury :**

**A monsieur le Professeur Jérôme Delotte :** Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Vous avez si gentiment et spontanément accepté de siéger à mon jury et j'en suis particulièrement honorée. Recevez l'expression de mes sincères remerciements.

**A monsieur le Professeur Nicolas Mounier :** Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère gratitude.

**A monsieur le Professeur Antoine Thyss :** Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**A madame le Docteur Emmanuelle Thibault :** Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans votre service. Merci pour votre disponibilité, votre aide et pour tous vos conseils qui m'ont permis d'apprendre, de progresser et de me sentir épanouie au sein de l'équipe.

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PREREQUIS.....</b>	<b>16</b>
<b>A. LA PRESERVATION DE FERTILITE .....</b>	<b>16</b>
1. RESERVE OVARIENNE .....	17
2. IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA RESERVE OVARIENNE .....	19
3. PARTICULARITES DES INDICATIONS DE PF .....	27
4. STIMULATION DE L'OVULATION .....	29
<b>B. TECHNIQUES DE PRESERVATION DE FERTILITE.....</b>	<b>30</b>
1. AGONISTES DE LA GNRH .....	30
2. CRYOCONSERVATION EMBRYONNAIRE ET OVOCYTAIRE .....	31
3. LA CRYOCONSERVATION DE TISSU OVARIEN .....	33
4. TECHNIQUES CHIRURGICALES DE PF.....	35
<b>ETUDE REALISEE .....</b>	<b>36</b>
<b>I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>36</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>36</b>
1. ÉTUDE RETROSPECTIVE DE L'ACTIVITE DU CENTRE .....	36
2. ÉTUDE LONGITUDINALE DE SUIVI.....	37
3. COLLECTE DES DONNEES .....	39
4. ANALYSES STATISTIQUES.....	39
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>40</b>
<b>A. ETUDE RETROSPECTIVE DE L'ACTIVITE DU CENTRE .....</b>	<b>40</b>
1. POPULATION .....	40
2. PRESERVATION DE FERTILITE .....	42
3. PROJET PARENTAL.....	44
4. SUIVI AU LONG COURS .....	45

<b>B.</b>	<b>ETUDE LONGITUDINALE DE SUIVI .....</b>	<b>45</b>
<b>1.</b>	<b>PARTICIPATION .....</b>	<b>45</b>
<b>2.</b>	<b>GROUPE DE PATHOLOGIES DE PATIENTES .....</b>	<b>46</b>
<b>3.</b>	<b>PRISE EN CHARGE AU CECOS.....</b>	<b>48</b>
<b>4.</b>	<b>ÉVALUATION DE LA FONCTION OVARIENNE APRES TRAITEMENT .....</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>PROJET PARENTAL.....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>CONSULTATION DE SUIVI ET BILAN DE RESERVE OVARIENNE .....</b>	<b>50</b>
<b>IV.</b>	<b><u>DISCUSSION .....</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b>V.</b>	<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>58</u></b>
	<b><u>ANNEXES.....</u></b>	<b><u>59</u></b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b><u>62</u></b>
	<b><u>SERMENT D’HIPPOCRATE.....</u></b>	<b><u>67</u></b>

## RESUME

**Introduction :** La survie des patientes atteintes de cancer ne cesse d'augmenter. Ces patientes guéries sont ainsi confrontées aux effets indésirables des traitements anti-cancéreux comme des troubles de la fertilité, pouvant remettre en cause un projet parental. Une préservation de fertilité (PF) doit être proposée à ces patientes avant le début de leur traitement. Ainsi le but de notre étude a été dans un premier temps de réaliser une analyse rétrospective de l'activité du CECOS de Nice sur les PF féminines avant traitement potentiellement stérilisant puis dans un deuxième temps une étude de la faisabilité d'une consultation de suivi permettant d'évaluer la fertilité des patientes traitées pour un cancer.

**Matériels et méthodes :** Notre étude a été réalisée en deux temps : une analyse rétrospective de l'activité de préservation de fertilité du centre d'AMP du CHU de Nice entre mai 2012 et décembre 2019, puis une étude longitudinale prospective de suivi chez les patientes ayant bénéficié d'une PF avant traitement potentiellement gonadotoxique dans le cadre d'un cancer. Pour cette étude, après un contact téléphonique et pour les patientes ayant donné leur accord, un questionnaire leur a été envoyé. A l'issue de celui-ci une consultation de suivi au CECOS leur a été proposée. Si elles acceptaient, elles étaient reçues dans le centre pour la consultation, au cours de laquelle un bilan de réserve ovarienne (CFA et AMH) était réalisé.

**Résultats :** Nous avons inclus 72 patientes. 35 patientes étaient atteintes d'un cancer du sein, 17 d'une maladie hématologique, 5 d'une pathologie ovarienne et 15 d'un cancer solide autre. Au moment de la PF, l'âge moyen était 28,9 +/- 5,7 (18-39) ans. Après stimulation, 8,3 +/- 5,0 (1-33) ovocytes matures en moyenne ont pu être vitrifiés par patiente. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes de pathologie et selon l'âge sur le nombre d'ovocytes vitrifiés. Quarante patientes ont répondu au questionnaire. Les patientes étaient satisfaites de l'information reçue en consultation avant la PF. 87,5% des patientes ont retrouvé des cycles menstruels. 10 patientes ont eu une grossesse spontanée. 31 patientes étaient intéressées par la consultation de suivi, et 14 ont pu en bénéficier. La comparaison du bilan de réserve ovarienne avant et après traitement a permis de mettre en évidence une diminution significative de l'AMH (4,6 +/- 3,1 vs 1.5 +/- 1.9 ng/ml,  $p < 0,001$ ) et du CFA (20,3 +/- 9.3 vs 12,2 +/- 8.5 follicules,  $p = 0,005$ ) après traitement. Chez les patientes atteintes de cancer du sein, une corrélation significative entre le cyclophosphamide et la baisse de l'AMH a été montrée ( $p = 0,03$ ).

**Discussion et conclusion :** Une consultation de suivi au CECOS après traitements gonadotoxiques a toute sa place afin de réaliser un bilan de fertilité pour évaluer leur impact sur la réserve ovarienne, et éventuellement accompagner les patientes dans leur projet parental. Cette consultation pourrait donc être désormais proposée et encouragée de manière systématique auprès des patientes prises en charge dans notre centre pour une préservation de fertilité.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

5 FU : 5 Fluorouracile  
ABM : Agence de la Biomédecine  
ABVD : Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine  
AC : Doxorubicine, Cyclophosphamide  
ACI : Aménorrhée Chimio Induite  
AMH : Hormone Anti Mullerienne  
AMP : Aide Médicale à la Procréation  
BEACOPP: Bleomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone  
BEAM : Bis-chloroethylnitrosourea [BCNU], Etoposide, Cytarabine, Melphalan  
CCO : Complexe Cumulo Ovocytaire  
CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains  
CED : Dose Equivalent de Cyclophosphamide  
CFA : Compte des Follicules Antraux  
CMF : Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracile  
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques  
CTO : Cryoconservation de Tissu Ovarien  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
EC : Epirubicine, Cyclophosphamide  
FAC : 5FU, Doxorubicine, Cyclophosphamide  
FEC : 5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide  
FOLFOX : 5FU, Oxaliplatine  
FSH : Hormone Folliculo Stimulante  
GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone  
HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope humaine  
HSO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne  
ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde  
ICE : Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide  
ICT : Irradiation Corporelle Totale  
InCA : Institut National du Cancer  
IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce  
LAM : Leucémie Aigüe Myeloïde  
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique  
LH : Hormone Lutéinisante  
PCV : Prednisone, Cyclophosphamide, Vincristine  
PF : Préservation de Fertilité  
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin  
R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone  
R- ACVBP : Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bleomycine, Prednisone  
R- DHAP : Rituximab, Cisplatine, Cytosine arabinosine, Dexamethasone  
RO : Réserve Ovarienne  
ROS : Reactive Oxygen Species  
SA : Semaines d'Aménorrhée  
TAC : Docetaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide  
XELOX : 5FU, Oxaliplatine, Capecitabine

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### Liste des figures :

Figure 1: AMH, Broekmans 2008.....	18
Figure 2: Modèle de Faddy-Gosden, Wallace 2005 .....	26
Figure 3 : Evolution du nombre de PF en fonction des années.....	40
Figure 4 : Répartition des pathologies de patientes réalisant une PF.....	41
Figure 5 : Détail des maladies hématologiques.....	41
Figure 6: Détail des pathologies ovariennes .....	41
Figure 7: Détail des autres cancers .....	41
Figure 8: Nombre d'ovocytes vitrifiés par patiente selon les différents groupes de pathologies .....	43
Figure 9: Nombre d'ovocytes vitrifiés par groupe d'âge.....	43
Figure 10: Techniques de PF réalisées au CECOS de Nice .....	44
Figure 11: AMH et CFA avant et après chimiothérapie.....	52
Figure 12: Corrélation entre les doses de cyclophosphamide et l'AMH chez les patientes du groupe cancer du sein.....	53

### Liste des tableaux :

Tableau 1: Indications de PF, Benard 2016 .....	17
Tableau 2 : Risques d'infertilité liés aux principaux traitements anticancéreux, d'après Lambertini 2016.....	22
Tableau 3: Impact de la radiothérapie, Référentiel de l'AP-HP, Wallace 2003, Wallace 2005 .....	26
Tableau 4: nombre de PF par année entre 2012 et 2019 .....	40
Tableau 5: Age moyen des patientes en fonction de leur pathologie .....	42
Tableau 6: Traitements reçus par les patientes du groupe cancer du sein .....	46
Tableau 7: Traitements reçus par les patientes du groupe maladie hématologique .....	47
Tableau 8: Traitements reçus par les patientes du groupe « autres cancers » .....	47
Tableau 9: AMH et CFA avant et après traitement en fonction des groupes d'âge .....	52

## INTRODUCTION

Ces dernières années, la survie des patientes atteintes de cancer ne cesse d'augmenter, notamment grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques [16]. Ces patientes guéries, sont ainsi confrontées principalement aux effets indésirables des traitements anti-cancéreux. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent avoir un impact sur de nombreuses fonctions, notamment la fonction ovarienne avec l'apparition d'une ménopause précoce. Ainsi, des troubles de la fertilité peuvent apparaître remettant en cause un éventuel projet parental et altérer la qualité de vie des patientes. C'est pourquoi il est primordial de pouvoir proposer à ces patientes une préservation de leur fertilité avant le début de leur traitement.

Les CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Spermé humains) existent depuis 1973 où la congélation de spermatozoïdes se réalise en routine pour les patients masculins. En revanche, les techniques de préservation de la fertilité féminine sont plus récentes et plus complexes à réaliser.

La vitrification ovocytaire est autorisée en France depuis la révision de la loi de BioEthique en 2011. C'est aujourd'hui une pratique courante en AMP. Elle représente une véritable avancée pour les patientes devant bénéficier d'un traitement gonadotoxique, puisque jusque-là, seule la cryoconservation embryonnaire, ou la congélation de cortex ovarien étaient proposées. En effet, la congélation ovocytaire lente n'offrait auparavant que des résultats médiocres en termes de survie après réchauffement et de taux de grossesse.

Dans le cadre de l'amélioration globale de la prise en charge des patients, différents Plans Cancer ont été mis en place depuis 2003. Celui de 2009-2013 a encouragé la création de plateformes régionales de cryobiologie pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer. Le suivant (2014-2019) a recommandé l'instauration de consultations pluridisciplinaires afin de systématiser l'information des patients sur les effets des traitements sur la fertilité mais surtout d'assurer l'accès à la préservation à toute personne devant bénéficier d'un traitement risquant d'altérer sa fertilité. Il a permis d'assurer un accès égal pour tous les patients sur le territoire aux plateformes de cryobiologie et de formaliser l'organisation entre celles-ci (unicité d'accueil pour les consultations, le monitoring, le recueil des gamètes), et les médecins adresseurs.

Ce dernier Plan Cancer recommande d'organiser un suivi au long cours des patientes à distance de la fin du traitement, afin de recueillir des données sur la sexualité et la fertilité des patientes. En effet, ces patientes peuvent présenter à une insuffisance ovarienne prématurée. La mise en place de consultations systématiques de suivi, la collaboration des équipes avec le médecin traitant ou certains médecins spécialistes (gynécologues, endocrinologues) vont permettre d'aider les patientes à concrétiser leur projet parental, mais aussi pour pouvoir déceler et traiter une carence en œstrogènes, et prendre en charge d'éventuels problèmes sexologiques.

Ainsi le but de notre étude était dans un premier temps de réaliser une analyse rétrospective de l'activité du CECOS de Nice sur les préservations de fertilité féminine avant traitement potentiellement stérilisant puis dans un deuxième temps d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'une consultation de suivi permettant d'évaluer la fertilité des patientes précédemment traitées pour un cancer et ayant bénéficié d'une préservation de fertilité dans notre centre.



## **A. LA PRESERVATION DE FERTILITE**

En 2004 la loi de bioéthique indique qu' « en vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, avec son consentement et, le cas échéant, celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée » (article L. 2141-11, loi n° 2004-800 du 6 août 2004)

De plus, l'arrêté du 3 août 2010, relatif aux règles de Bonnes Pratiques cliniques et biologiques d'Assistance Médicale à la Procréation, prévoit que " *Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinale. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée. Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement*". (Article 1 - III-4.1)

Ainsi, toute personne allant recevoir un traitement potentiellement gonadotoxique doit pouvoir bénéficier d'une proposition de préservation de fertilité (PF) adaptée.

Sont concernées les pathologies malignes (hémopathies malignes, lymphomes Hodgkinien ou non, cancers gynécologiques, tumeurs solides ...) qui se traitent par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Sont concernées également des pathologies non malignes : [4]

- Celles dont le traitement est susceptible d'endommager les fonctions reproductrices, notamment les maladies immunologiques (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque ...)
- Les pathologies gynécologiques (kystes ovariens bénins dermoïdes ou autres, tumeurs borderline ...), dont le traitement chirurgical va directement altérer les ovaires et donc la réserve ovarienne.
- L'endométriose peut engendrer une infertilité ou une altération de la réserve ovarienne, soit à cause de la maladie en elle-même soit à cause des chirurgies itératives. Il n'y a pas de consensus sur les indications de PF en cas d'endométriose. Cependant, en cas d'endométriose ou de chirurgie une PF doit pouvoir être discutée. La présence d'endométriose au sein de l'ovaire crée une inflammation locale responsable d'une activation du recrutement folliculaire. En cas d'endométriose profonde, les indications de PF se discutent également.

- Les insuffisances ovariennes précoces (IOP), d'origine idiopathique, génétique (syndrome de Turner, prémutation X fragile ...) ou autre.

Ces pathologies non malignes n'entrent pas dans le champ de ce travail.

Tableau 1: Indications de PF, Benard 2016

Pathologies malignes	Hémopathies malignes : leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoblastiques, lymphomes hodgkiniens ou non-hodgkiniens Lymphomes hodgkiniens, non-hodgkiniens Cancers gynécologiques : sein, utérus, ovaire, col Tumeurs solides : cérébrales, digestives Sarcomes
Pathologies non malignes	Immunologiques : polyarthrite rhumatoïde, lupus, SAPL, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérose en plaques, sclérodermie... Pathologies bénignes ovariennes : kystes endométriosiques, dermoïdes... Drépanocytose
Insuffisance ovarienne prématurée	Syndrome de Turner Prémuation X fragile Autres étiologies d'IOP : galactosémie, blépharophimosis ptosis épicanthus syndrome (BPES), syndrome de Perrault, ataxie-télangiectasie

## 1. Réserve ovarienne

La réserve ovarienne est constituée par un stock de follicules ovariens formé avant la naissance pour la totalité de la vie reproductive. Le stock de follicules primordiaux est maximal aux alentours de 14 /15 semaines de gestation et avoisine les six millions. Ce stock va ensuite diminuer progressivement pour atteindre environ un million à la naissance, 300 000 à la puberté, et 1000 à la ménopause. Cette chute est causée par des phénomènes d'atrésie pour la plupart et d'ovulation jusqu'à la ménopause, seulement moins de 500 follicules environ se développeront jusqu'à l'ovulation.

La constitution du capital folliculaire puis sa décroissance dépendent de facteurs génétiques mais aussi de facteurs environnementaux (tabac...).

Ainsi, toute atteinte iatrogène de la réserve folliculaire peut induire une insuffisance ovarienne prématurée : une perte de 90 % des follicules primordiaux à l'âge de 14 ans pourrait induire une IOP à 27 ans [15].

Cette réserve ovarienne peut être évaluée par le dosage de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'oestradiol : une FSH augmentée fait suggérer une insuffisance ovarienne. Ce marqueur montre des limites d'interprétation, car il doit être dosé impérativement en début de cycle (J2 ou J3) et peut-être faussement normal en cas d'oestradiol augmenté.

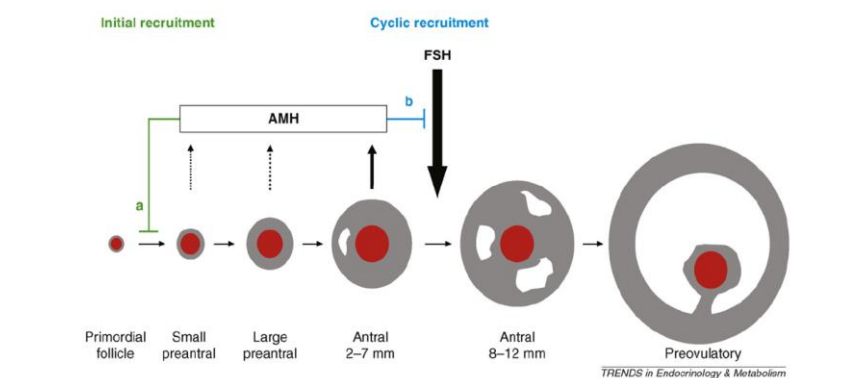
Un autre moyen de quantifier la réserve ovarienne est le dosage de l'AMH (Hormone anti mullérienne). Cette hormone a un rôle fondamental in utero dans la différenciation sexuelle. Sa présence chez l'homme va permettre le développement des testicules et des cellules de Sertoli (à partir des canaux de Müller). Chez la femme, son absence va permettre l'évolution des canaux de Müller en utérus, trompes de Fallope et tiers supérieur du vagin.

Chez la femme l'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux [30]. Sa sécrétion par le follicule s'arrête dès qu'il est sélectionné.

Son rôle est d'inhiber le recrutement des follicules primordiaux. Elle empêche également une maturation prématurée des follicules en croissance en s'opposant aux effets de la FSH [41].

Elle n'est pas sécrétée par les follicules primordiaux mais son taux reflète le pool de follicules primordiaux car le nombre de follicules en croissance est relié au pool [18].

Figure 1: AMH, Broekmans 2008



Les taux chez la femme sont quasiment indétectables à la naissance, puis augmentent à partir de deux ans environ pour rester stable jusqu'à l'âge de 25-30 ans puis diminuent jusqu'à la ménopause. Elle apparaît ainsi comme un marqueur assez sensible de la diminution de la réserve ovarienne. En effet, la diminution du pool de follicules ovariens est suivie par la diminution de l'AMH. Sa diminution sera le reflet de l'importance du pool de follicules restant.

L'AMH est produite et sécrétée dans la circulation sanguine, elle est mesurable dans le sérum à n'importe quel moment cycle [40].

Le compte des follicules antraux (CFA) à l'échographie permet également d'établir un bilan de réserve ovarienne. Il se réalise préférentiellement en début de phase folliculaire (entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour) mais peut se faire à n'importe quel autre moment du cycle, par une échographie pelvienne par voie endovaginale au cours de laquelle on compte les follicules de diamètre entre 2 et 9 mm.

L'AMH est fortement corrélée au CFA et au pool de follicules primordiaux [40].

## 2. Impact des traitements sur la réserve ovarienne

### a. Chimiothérapies

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être classés schématiquement selon leurs cibles cellulaires et/ou leur mécanisme d'action en plusieurs catégories :

- Les agents cytotoxiques
  - Les **anti-métabolites** (ex : 5 FU, méthotrexate) inhibent la synthèse de l'ADN
  - Les **agents alkylants** ont une action directe sur l'ADN. Ils créent des liaisons covalentes avec les nucléotides de l'ADN et sont responsables d'altération de la réplication de l'ADN. (Ex : cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, melphalan ...)
  - Les **inhibiteurs des topoisomérases I** inhibent les topo-isomérases I induisant des lésions simple brin de l'ADN.  
Les inhibiteurs des topoisomérases II agissent sur les topo-isomérases II en les inhibant avec changement de structure de l'ADN et génération de radicaux libres induisant des coupures simple brin et double brin de l'ADN. (Ex : anthracyclines, etoposide ...)
  - Les **poisons du fuseau** agissent au niveau du fuseau mitotique (sur la tubuline).
    - Les taxanes (docétaxel, paclitaxel) ont une action d'inhibition de la dépolymérisation
    - Les vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine) inhibent la polymérisation.
- Les autres antinéoplasiques :
  - Les hormones : Le Tamoxifene dans le cancer du sein par exemple
  - Les enzymes : les inhibiteurs des protéines kinases par exemple
  - Les anticorps monoclonaux : par exemple le trastuzumab utilisé dans le cancer du sein ou le rituximab dans le lymphome
  - Les immunomodulateurs

Ces classes pharmacologiques n'ont à l'heure actuelle peu ou pas de gonadotoxicité démontrée.

Les agents chimiothérapeutiques vont agir de deux façons différentes sur les ovaires :

- Directement : en détruisant les follicules en croissance, les ovocytes contenus dans ces follicules mais aussi les follicules primordiaux de réserve [40].
- Indirectement : certains agents cytotoxiques (agents alkylants notamment) pourraient induire un recrutement excessif des follicules constituant la réserve ovarienne, appelé « phénomène d'activation folliculaire » ou « burn out folliculaire ». La destruction des follicules en croissance par le médicament va provoquer une diminution de la quantité d'AMH sécrétée. Celle-ci inhibant normalement l'entrée en croissance des follicules

primordiaux, sa diminution va accélérer le recrutement de ces follicules conduisant à une déplétion de ce pool. De plus, le cyclophosphamide serait à l'origine d'une uprégulation de la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), initiant une vague de recrutement de follicules primordiaux, et ainsi une déplétion de la réserve ovarienne [40]. Ces traitements peuvent être également responsables de l'installation d'une fibrose avec remaniement du stroma et des vaisseaux. Ceci entraînant une diminution de production d'oestradiol, menant à une augmentation de la LH (Hormone Lutéinisante) et de la FSH et ainsi à une aménorrhée [46].

L'impact des chimiothérapies sur la fonction gonadique dépend de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne, du type de chimiothérapie, du protocole utilisé, de la dose totale reçue et du type de maladie.

- L'âge de la patiente

Chez la femme, les effets gonadotoxiques sont fortement dépendants de l'âge. Plus la patiente est âgée, plus la dose cumulée du médicament cytotoxique nécessaire pour induire une aménorrhée définitive diminue [8]. De plus, les follicules primordiaux étant moins chimiosensibles que les follicules en croissance, les adolescentes prépubères sont moins susceptibles d'être ménopausées précocement [46]. Enfin, leur réserve ovarienne plus importante diminue encore ce risque.

- Le type de molécule

L'impact des traitements chimiothérapeutiques sur les gonades va dépendre également du type de molécule de chimiothérapie.

Les différentes chimiothérapies ont été classifiées selon leur risque gonadotoxique.

Les agents alkylants tels que le cyclophosphamide, le melphalan, le busulfan font partie des molécules à haut risque. Les patientes traitées par cyclophosphamide ont 4 à 9,3 fois plus de risques de développer une IOP qu'un groupe contrôle. Au contraire, les protocoles ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) le méthotrexate, le 5-Fluorouracil (5FU) sont moins à risque [49].

- Risque cumulatif âge-type de molécule

D'après l'étude de Swerdlow, chez des patientes traitées pour lymphome de Hodgkin, le risque cumulatif de ménopause à 40 ans était de 75,3% après chimiothérapie avec le protocole BEAM (bis-chloroethylnitrosourea, etoposide, cytarabine, melphalan), 49,1% après 6 cycles ou plus de chimiothérapie à base d'alkylants, 1,4% après chimiothérapie avec protocole ABVD [51].

Aucune étude à ce jour n'a démontré de risque d'insuffisance ovarienne prématurée après traitement par antimétabolites, etoposide ou par les nouvelles thérapies ciblées (anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de la tyrosine kinase).

Les associations de traitement (protocoles incluant différents types de chimiothérapies, mais aussi associations avec la radiothérapie) peuvent également avoir un impact négatif sur la fonction ovarienne. Lambertini et al. ont classé le risque de gonadotoxicité en fonction des types de traitements et de l'âge de la patiente (tableau 2) [31].

Ainsi, suite à un même traitement chimiothérapique comportant 6 cycles de CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5FU), FEC (5FU, epirubicine, cyclophosphamide) ou FAC (5FU, doxorubicine, cyclophosphamide), le risque d'aménorrhée serait :

- Elevé (>80%) chez les patientes de 40 ans et plus
- Intermédiaire (40-60%) chez les patientes entre 30 et 39 ans
- Faible (<20%) chez les patientes de 30 ans et moins

Le calcul de la CED (Dose Equivalent de Cyclophosphamide) permet de déterminer la dose cumulée de traitements chimiothérapiques reçus. Une formule convertit tous les types d'agents alkylants reçus en équivalent dose de cyclophosphamide ce qui permet d'évaluer le risque d'altération de la fertilité [25]. Les doses cumulées toxiques de cyclophosphamide ont été rapportées chez les femmes à 20.4 g à 20 ans, 9.3 g à 30 ans et 5.2 g à 40 ans [28].

Tableau 2 : Risques d'infertilité liés aux principaux traitements anticancéreux, d'après Lambertini 2016

Niveau de risque	Type de traitement
Risque élevé (> 80 % d'aménorrhée définitive)	Greffe de CSH avec cyclophosphamide/ICT ou cyclophosphamide/busulfan Radiothérapie (irradiation comprenant les ovaires) CMF, FEC, FAC, TAC x 6 cycles chez les femmes ≥ 40 ans
Risque modéré (40–60 % d'aménorrhée définitive)	BEACOPP CMF, FEC, FAC, TAC x 6 cycles chez les femmes de 30–39 ans AC x4 cycles chez les femmes ≥ 40 ans AC ou EC x 4
Risque faible (< 20 % d'aménorrhée définitive)	ABVD chez les femmes ≥ 32 ans CHOP x4–6 cycles PCV Thérapie pour LAM / Protocole pour LAL CMF, FEC, FAC, TAC x 6 cycles chez les femmes ≤40 ans
Risque très faible ou absence de risque	ABVD chez les femmes < 32 ans Méthotrexate/ 5FU/Vincristine Tamoxifène
Absence de risque connu à ce jour	Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, imatinib)

*CSH* cellules souches hématopoïétiques / *ICT* irradiation corporelle totale/ *TAC* docetaxel, doxorubicine, cyclophosphamide / *BEACOPP* bleomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine / *AC* doxorubicine, cyclophosphamide / *EC* epirubicine, cyclophosphamide / *CHOP* cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone / *PCV* prednisone, vincristine, cyclophosphamide / *LAM* leucémie aigüe myeloïde / *LAL* leucémie aigüe lymphoblastique

## b. Evaluation de l'impact des traitements sur la RO

Afin de connaître l'impact des traitements sur la fertilité des patientes, le suivi des cycles menstruels a été pendant longtemps considéré comme un bon indicateur de la réserve ovarienne. Cependant, ils apparaissent désormais comme étant peu fiables. En effet, la présence de cycles menstruels ne signifie pas que la réserve ovarienne n'est pas altérée et inversement. Nous avons également vu que la FSH était quelque fois difficilement interprétable.

L'AMH étant un marqueur relativement fiable de la réserve ovarienne, sa comparaison avant et après traitement est le moyen le plus adapté pour déterminer l'impact des traitements chimiothérapiques.

Quel que soit le type de chimiothérapie, une baisse majeure de l'AMH est observée juste après le début de la chimiothérapie, suggérant que la plupart des follicules en croissance ont été touchés [18].

Dans son étude, Lutchman a comparé les taux d'AMH avant et après traitement chimiothérapique, et les a comparés à un groupe de femme de même âge non traitées. Les taux d'AMH post chimiothérapie étaient significativement plus bas que ceux de femmes n'ayant pas eu de chimiothérapie à âge égal (0.95+/-0.34 vs 7.89+/-1.62 ng/ml,  $p<0.001$ ), mais également significativement plus bas qu'avant traitement (0.95+/-0.34 vs 6.77+/-1.7,  $p<0.05$ ) [33].

Selon le type de chimiothérapie, l'impact sur la réserve ovarienne va être plus ou moins important. Une étude de Decanter a suivi les taux d'AMH pendant et après traitement chimiothérapique chez des jeunes patientes atteintes de lymphomes (Hodgkinien ou non). Les patientes du groupe traité sans agent alkylant (groupe ABVD) retrouvaient des taux d'AMH identiques à ceux d'avant le traitement, environ 1 an après l'arrêt du traitement, contrairement au groupe traité par alkylants (groupe non ABVD) [18].

Le suivi du CFA après chimiothérapie permet également de connaître l'impact des traitements sur la réserve ovarienne. Dans une revue de la littérature, Overbeek a recensé 4 études qui ont étudié le CFA comme marqueur de la fonction ovarienne après traitement pour un cancer dans l'enfance ou chez de jeunes adultes. Pour 105 patientes traitées par des agents alkylants, le CFA était significativement diminué chez les femmes qui avaient eu des agents alkylants à forte dose ( $>10\text{g}/\text{m}^2$  de cyclophosphamide,  $>40\text{g}/\text{m}^2$  d'Ifosfamide) comparé aux femmes qui avaient reçus des alkylants seuls à plus faible dose ou associés à de la radiothérapie sus-diaphragmatique [39].

### **c. Radiothérapie**

Tout comme la chimiothérapie, la radiothérapie peut avoir un impact sur la réserve ovarienne. Les radiations ionisantes vont détruire directement les follicules ovariens, mais elles vont également induire des dommages sur la fonction endocrine ovarienne, pouvant mener à une insuffisance ovarienne précoce.

Ces effets vont dépendre de l'âge de la patiente, de la localisation de l'irradiation, de la dose reçue sur les organes reproducteurs et des traitements associés.



- Mécanismes de la radiotoxicité :
  - Sur les ovaires

Les radiations ionisantes sont responsables d'une radiolyse de l'eau dans les structures cellulaires et de la production de Reactive Oxygen Species (ROS) qui vont alors causer des dommages sur l'ADN.

Plus la cible de la radiothérapie est proche des ovaires, plus les effets sur ceux-ci vont être importants, notamment sur les ovocytes et les follicules ovariens.

La sensibilité des ovocytes aux radiations dépend fortement de leur phase de développement : les ovocytes matures sont plus sensibles que les ovocytes immatures. La sensibilité des follicules aux radiations dépend de leur taille : les petits follicules sont plus résistants aux radiations ionisantes que les follicules plus matures. En effet, les follicules antraux et pré antraux sont constitués de couches cellulaires plus importantes que les follicules primaires, ce qui aurait un effet protecteur.

Ces effets vont aussi être responsables d'une perturbation de la fonction endocrine des ovaires, entraînant une ménopause précoce.

L'impact de la radiothérapie sur la fonction ovarienne dépend de l'organe ciblé par le traitement. En effet, la dose reçue par la tumeur va être différente de la dose reçue aux ovaires. Ainsi, plus la localisation de la tumeur sera éloignée des ovaires, moins il y aura de risque d'infertilité, sauf en cas d'irradiation corporelle totale où la dose reçue aux ovaires est égale à la dose prescrite.

- Sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Une irradiation cérébrale, et particulièrement de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut engendrer des dommages cellulaires et ainsi altérer la production d'hormones telles que la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon), la FSH ou la LH, et perturber ainsi la fonction reproductive endocrinienne.

Constine & al ont étudié les fonctions endocrines de patientes ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour tumeur cérébrale dont les doses étaient comprises entre 39.6 et 70.2 Gy. Chez les patientes pubères, 70% ont présenté une oligoménorrhée, et 50% des concentrations d'œstradiol circulant diminuées [14].

- Sur l'utérus

Les radiations ionisantes peuvent être responsables de fibrose de l'utérus avec diminution de la vascularisation et perte d'élasticité.

Les dommages se font au niveau du myomètre, de l'endomètre et de la vascularisation utérine. Le volume utérin est diminué, avec un faible débit vasculaire et un endomètre aminci [52]. On parle alors d'utérus radique.

Les doses exactes d'irradiation entraînant une diminution ou une disparition des chances d'implantation d'un embryon ne sont pas clairement établies. Cependant, les patientes recevant une dose de plus de 45 Gy à l'âge adulte et de plus de 25 Gy dans l'enfance présentent un risque d'accouchement prématuré [52]. Des doses d'irradiation supérieures à 25 Gy dans l'enfance amène fréquemment à des dommages irréversibles de l'utérus au niveau vasculaire et musculaire.

Il semble, à l'inverse des ovaires, que l'utérus des filles pré-pubères soit plus sensible que l'utérus des femmes adultes pour des doses de 14 à 30 Gy [35].

En effet, le volume utérin est significativement réduit pour les patientes ayant eu une radiothérapie pelvienne pendant l'enfance (comparé à des patientes ayant eu pendant l'enfance une chimiothérapie ou une radiothérapie sus-diaphragmatique ou sous-diaphragmatique). [32] [35].

Une radiothérapie pelvienne peut donc être responsable de lésions sur l'utérus qui peuvent engendrer des complications obstétricales à type de fausses couches spontanées, d'accouchement prématurés ou de retard de croissance intra utérin (RCIU).

Signorello a comparé les poids de naissance, le terme et l'existence potentielle d'un RCIU chez des patientes ayant eu un cancer dans l'enfance traité par radiothérapie, en comparaison à des femmes n'ayant pas eu de cancer.

Les patientes ayant reçu un minimum de 5 Gy sur l'utérus avaient un risque significativement élevé d'accouchement prématuré ( $p=0.003$ ), de faible poids de naissance ( $<2,5$  Kg) ( $p=0.001$ ) et de RCIU ( $p=0.003$ ) par comparaison à des patientes avec cancer dans l'enfance mais n'ayant pas eu d'irradiation. Ces risques augmentent avec la dose délivrée, avec des seuils de 5 Gy pour la prématurité et 25 Gy pour le petit poids de naissance [48].

- Conséquences sur la fertilité

Wallace et son équipe ont développé un modèle mathématique permettant de prédire l'âge de la ménopause précoce radio-induite en tenant compte du nombre de follicules de réserve présents dans l'ovaire à différents âges (courbe de Faddy-Gosden) et de la dose létale ovocytaire de 50%. Ils considèrent que la dose de 2 Gy aboutit à la destruction de 50% du stock de follicules ovariens.

La déplétion du nombre de follicules primordiaux après radiothérapie dépend de l'importance du pool de réserve.

Il montre que la dose stérilisante (pour 97.5% des patientes) est de 20.2 Gy à la naissance, 18.4 Gy à 10 ans, 16.5 Gy à 20 ans et 14.3 Gy à 30 ans [54] [35].

La dose d'irradiation pouvant induire une IOP ou une stérilité radio-induites diminue donc lorsque l'âge de la patiente augmente, les ovaires des adolescentes prépubères étant plus résistants aux radiations [37].

Figure 2: Modèle de Faddy-Gosden, Wallace 2005

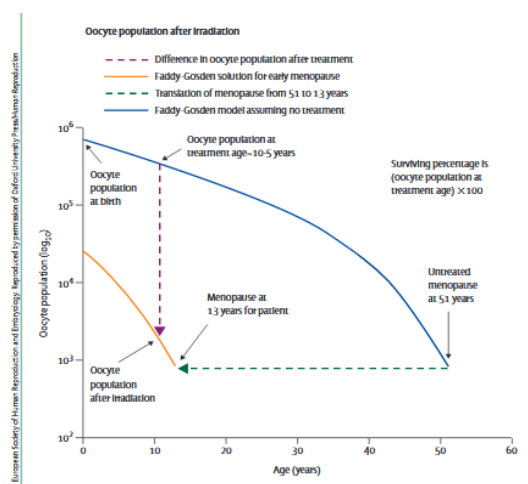


Tableau 3: Impact de la radiothérapie, Référentiel de l'AP-HP, Wallace 2003, Wallace 2005

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

- Association chimiothérapie-radiothérapie

L'association de traitements est également à prendre en compte dans le risque d'IOP. Byrne et son équipe ont mis en évidence dans son étude les risques de ménopause précoce chez des patientes de moins de 20 ans traitées par agents alkylants et/ou radiothérapie. Celles qui avaient reçu une irradiation seule avaient un risque 3.7 fois supérieur à une population témoin. Celles qui avaient une chimiothérapie avec agents alkylants avaient un risque 9.2 fois supérieur. Et celles qui avaient eu les deux traitements avaient un risque 27 fois plus élevé. Ceci a donc mis en évidence l'effet synergique des agents alkylants et de la radiothérapie [8].

#### **d. Chirurgie**

Tout comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, la chirurgie destinée à traiter une pathologie des organes génitaux peut atteindre la fertilité des patientes. En effet, c'est le cas des ovariectomies (même partielles ou unilatérales) réalisées dans le cadre de tumeurs bénignes ou malignes de l'ovaire.

### **3. Particularités des indications de PF**

#### **a. Cancer du sein**

Le cancer du sein représente à lui seul un tiers des cancers chez les patientes en âge de procréer. On estime que 70 % des patientes de moins de 45 ans atteintes d'un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement [34].

Les protocoles de chimiothérapies les plus souvent utilisés sont les suivants : CMF, FEC, FAC, EC.

Les protocoles actuels (FEC, EC) sont généralement associés à des taxanes : docétaxel (Taxotère) ou paclitaxel (Taxol).

La toxicité de ces protocoles dépend des molécules :

Le cyclophosphamide est très toxique. Sa toxicité sur les ovaires va dépendre de plusieurs facteurs : la dose cumulée et l'âge de la patiente au moment du traitement.

Le 5FU, l'épirubicine ou la doxorubicine ne sont pas ou peu gonadotoxiques. Utilisées seules, celles-ci ne sont généralement pas responsables d'IOP ou d'aménorrhée chimio induite (ACI), d'autant plus que la patiente est jeune.

Les taxanes semblent être également responsables d'ACI. L'incidence de celle-ci est très variable selon les auteurs avec une hétérogénéité des critères d'évaluation notamment de l'âge de la population mais on manque encore de recul car les études sont récentes. D'après Chabbert et al, le

protocole FEC seul serait responsable de 10 à 30 % d'aménorrhées post chimiothérapie, contre 30 à 60 % en association avec des taxanes chez des patientes de moins de 40 ans [9].

Par ailleurs, une hormonothérapie par anti-estrogène (Tamoxifène) ou anti-aromatase (Létrozole) peut être prescrite chez les patientes avec tumeur hormonodépendante à la suite de la chimiothérapie première. Leurs effets sur la fonction ovarienne sont moins connus car le nombre de patiente n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable est très limité. Leur impact sur la survenue d'une ménopause précoce est débattu [34].

Par contre, leur prescription induit une problématique supplémentaire : le Tamoxifène par exemple est généralement prescrit pour une durée de 5 ans à 10 ans. Son potentiel tératogène contre-indique toute grossesse pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 à 6 mois après la fin de celui-ci. Ce report forcé de projet parental, alors que la patiente présente souvent une hypofertilité en parallèle représente une vraie problématique. Il n'est de plus pas contraceptif, les patientes devront alors prendre une contraception (dispositif intra utérin en cuivre généralement).

Il existe une dernière particularité dans la préservation de fertilité dans le cancer du sein : le traitement de stimulation en vue de ponction folliculaire induit une hyperœstrogénie, contre indiquée en cas de tumeur hormono-dépendante. L'utilisation de protocoles de stimulation utilisant des antagonistes de la GnRH permettrait de limiter le taux d'œstrogènes circulants [20].

Une autre manière de limiter le taux d'estrogènes circulant consiste à utiliser des antioestrogènes ou des antiaromatases. Pereira a comparé la stimulation de patientes faisant une cryopréservation ovocytaire dans le cadre d'un cancer du sein (létrozole + gonadotrophines) à celle de femme faisant une PF sociétale, avec utilisation uniquement de gonadotrophines. Dans le groupe cancer du sein avec létrozole, les taux sériques d'oestradiol étaient plus bas (464,5 vs 1696 pg/ml ;  $p < 0,01$ ) que chez les patientes réalisant une PF sociétale [42].

Cependant, les anti-aromatases n'ont pas l'AMM en France dans le cadre de la stimulation ovarienne.

## **b. Maladies hématologiques**

Les patientes atteintes de maladies hématologiques représentent une part importante des patientes consultant pour une préservation de fertilité. Ces patientes sont jeunes et n'ont pas eu encore d'enfant pour la plupart.

Une des problématiques dans la mise en place d'une PF dans le cas des pathologies hématologique est l'urgence de la mise en route du traitement. En effet, c'est le cas des leucémies aiguës où généralement le traitement chimiothérapique doit être débuté sans délai. Chez la femme pubère, la

préservation ovocytaire est impossible puisqu'elle nécessite un délai minimum de 12-15 jours de stimulation ovarienne au préalable. Seule la cryoconservation de tissu ovarien peut alors être proposée.

- Cas particuliers des intensifications pré-greffe :

La greffe de cellules souches allogénique nécessite auparavant un conditionnement composé de chimiothérapie à haute dose (généralement des alkylants) et éventuellement d'une irradiation corporelle totale (ICT).

Les autogreffes sont quelques fois proposées dans certaines hémopathies malignes quand l'allogreffe n'est pas possible, elles permettent de réduire significativement la durée de l'aplasie médullaire induite par le conditionnement intensif. La chimiothérapie de conditionnement de l'autogreffe dépend de la pathologie traitée.

Ces traitements de chimiothérapie très agressifs avec des doses cumulées importantes sont hautement gonadotoxiques, a fortiori s'ils sont accompagnés d'une ICT. Le risque de développer une insuffisance ovarienne précoce est supérieur à 80% chez les enfants ayant reçu une chimiothérapie de conditionnement avec une greffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) [49].

- Lymphome de Hodgkin

A l'inverse, les patientes atteintes de maladie de Hodgkin peuvent être traitées par protocole de chimiothérapie ABVD. Ces patientes ont ainsi peu de risque de développer une IOP car ce traitement est peu gonadotoxique comme vu précédemment.

Dans l'éventualité d'une rechute conduisant à instaurer une chimiothérapie plus gonadotoxique (comme par exemple du BEACOPP), il est cependant préférable de proposer à ces patientes une préservation.

#### **4. Stimulation de l'ovulation**

Le but de la stimulation de l'ovulation est d'obtenir un nombre important d'ovocytes matures au moyen d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée en utilisant des gonadotrophines qui vont induire la croissance et la maturation folliculaire et ovocytaire. Les ovocytes sont ensuite recueillis 36 heures après de déclenchement de l'ovulation au bloc opératoire par une ponction à l'aiguille échoguidée par voie trans-vaginale, sous anesthésie locale ou générale.

Il existe deux types de protocoles de stimulation qui utilisent des agonistes ou antagonistes de la GnRH. Cependant, dans le cadre de l'oncofertilité, les protocoles antagonistes sont privilégiés. En

effet, ces derniers ont l'avantage d'obtenir une durée de stimulation plus courte par rapport aux protocoles agonistes.

Ils permettent également de réaliser un déclenchement de l'ovulation par agonistes de la GnRH pour éviter le risque d'hyperstimulation de l'ovulation (HSO). On peut alors durant la stimulation administrer des plus hautes doses de FSH en limitant fortement le risque d'HSO, et espérer ainsi recueillir un nombre d'ovocytes plus important. De plus, les antagonistes de la GnRH permettraient une diminution plus rapide des taux d'oestradiol circulants [5].

Depuis récemment un nouveau protocole est de plus en plus utilisé : le Random Start. Il permet de débiter la stimulation à n'importe quel moment du cycle, et donc de ne pas attendre le cycle suivant afin de démarrer au plus tôt la stimulation, permettant ainsi au traitement d'être débuté dans les plus brefs délais.

Une meta-analyse a cherché à comparer les stimulations classiques (commencées en phase folliculaire) aux stimulations initiées en phase lutéale (Random Start). Celle-ci a permis de mettre en évidence que le pic sérique d'oestradiol (1334,9 vs 1620,6) et le nombre d'ovocytes récupérés (10,6 vs 11,9) étaient inchangés quelle que soit la phase du cycle au cours de laquelle la FSH a été débutée [6].

## **B. TECHNIQUES DE PRESERVATION DE FERTILITE**

Différentes techniques de préservation de la fertilité sont disponibles chez la femme. Elles sont expliquées et proposées à la patiente lors d'une consultation d'oncofertilité et le choix se fera en fonction de plusieurs critères tels que : l'âge de la patiente et sa réserve ovarienne, le statut de la patiente (en couple ou célibataire), la pathologie initiale, le type de traitement envisagé et la dose cumulée totale prévue du traitement gonadotoxique ainsi que le temps disponible pour la PF [20].

### **1. Agonistes de la GnRH**

La destruction des follicules en croissance par les traitements chimiothérapeutiques entraîne une augmentation de la FSH par la levée du rétrocontrôle négatif de l'oestradiol. Cela va provoquer une augmentation de l'entrée en croissance des follicules, qui seront à leur tour détruits. Les analogues de la GnRH en inhibant la sécrétion de FSH diminueraient le recrutement folliculaire. Cependant, le recrutement initial des follicules primordiaux est indépendant des gonadotrophines. Ainsi, une autre explication serait que les agonistes de la GnRH pourraient provoquer une hypoperfusion utéro-ovarienne diminuant ainsi l'exposition des ovaires aux molécules gonadotoxiques. Enfin, ils

induiraient une up-régulation de la sphingosine 1 phosphate, molécule aux effets anti apoptotiques [4].

Il s'agit d'un traitement bien toléré et facilement administrable. Cependant il existe des controverses à son sujet :

Certaines études comme la méta-analyse de Senra, montrent que le risque d'IOP serait réduit chez les femmes traitées par agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie, en comparaison aux femmes traitées uniquement par chimiothérapies, dans le cadre du cancer du sein. Les taux de grossesses spontanées seraient également plus élevés dans ce même groupe [47].

A l'inverse, d'autres études ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique à long terme des agonistes de la GnRH sur la réserve ovarienne et sur la fertilité [21].

C'est pourquoi, à l'heure actuelle, les agonistes de la GnRH ne sont pas considérés comme une stratégie de préservation de fertilité efficace.

## **2. Cryoconservation embryonnaire et ovocytaire**

- **La congélation lente**

La congélation embryonnaire s'est développée dans les années 1980, après le succès des travaux de Whittingham chez la souris [56]. Les premières naissances ont été rapportées en 1984 après transfert d'embryons congelés à J2 ou J3. Les protocoles utilisaient alors du diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de l'éthylène glycol comme cryoprotecteur, et selon une descente lente et programmée de la température [58].

Cette technique a longtemps été utilisée en AMP intraconjugale avec des résultats satisfaisants sur les embryons congelés à un stade précoce de développement (48-72h).

Concernant l'ovocyte, les résultats sont restés décevants.

En 1986, Chen annonçait les premières naissances obtenues à partir d'ovocytes humains matures préalablement congelés [11], après les premiers succès de la cryoconservation d'ovocytes de souris [57]. Cependant peu d'équipes ont réussi à reproduire ces résultats.

La congélation lente entraîne la formation de cristaux de glace intracellulaire, très néfastes pour l'ovocyte, notamment pour le fuseau méiotique et la zone pellucide de l'ovocyte. Sa taille, sa quantité d'eau intracellulaire et sa surface membranaire réduite par rapport au volume en font une cellule difficile à congeler [1].



- **Vitrification**

La méthode de congélation lente n'est pratiquement plus utilisée depuis l'avènement de la technique de vitrification, après les travaux de Trounson en 1987 [53]. Elle consiste en un refroidissement ultra rapide des cellules, l'eau intracellulaire passant alors directement de l'état liquide à un état dit vitreux, c'est-à-dire sans formation de cristaux. L'échantillon est plongé dans l'azote liquide, après avoir été mis en contact avec des concentrations élevées de cryoprotecteurs.

Initialement utilisée pour l'embryon, cette technique a montré des résultats sans comparaison avec ceux de la congélation lente, en termes de taux de grossesse et taux de naissances vivantes [45]. Elle est ainsi devenue la technique de choix pour la cryoconservation embryonnaire.

Elle a été ensuite appliquée à l'ovocyte. La première naissance provenant d'un ovocyte vitrifié puis réchauffé apparaît en 1999 [29].

En France la vitrification a été autorisée par la Loi de BioEthique en 2011 et la première naissance française a été décrite en 2012 suite à une vitrification dans un cadre hors oncofertilité. La première naissance après réchauffement ovocytaire en oncofertilité a quant à elle été décrite en 2016 [43]. Elle est désormais la pratique de choix pour la cryoconservation ovocytaire.

De nombreuses études démontrent la supériorité de la vitrification ovocytaire en comparaison à la congélation lente en termes de survie, d'embryons « top qualité » obtenus, du nombre d'embryons clivés et des taux de grossesse clinique. Ils mettent aussi en évidence l'absence de différence au niveau des taux de grossesse entre le groupe dont les ovocytes avaient été vitrifiés préalablement et le groupe avec ovocytes frais [45].

En cas de cryoconservation ovocytaire, les ovocytes recueillis et matures seront alors mis en contact avec différentes solutions contenant des cryoprotecteurs (DMSO, ethylene glycol), déposés sur une paillette, puis plongés dans l'azote liquide.

En cas de cryoconservation embryonnaire, les ovocytes matures seront micro-injectés avec un spermatozoïde du conjoint. Les embryons alors obtenus pourront être vitrifiés à un stade précoce de développement (2 à 3 jours) ou plus tard après culture prolongée au stade blastocyste (5 à 6 jours).

L'utilisation ultérieure des embryons et ovocytes pourra s'envisager après guérison de la patiente, et accord de l'équipe multidisciplinaire. Concernant les ovocytes ils seront réchauffés en les mettant en contact avec différentes solutions contenant des concentrations décroissantes de cryoprotecteurs.

Après évaluation de leur survie, ils pourront alors être injectés avec un spermatozoïde. Les embryons formés seront évalués et éventuellement transférés dans l'utérus de la patiente 2 à 5 jours après.

En cas de cryoconservation embryonnaire, les embryons pourront être réchauffés selon le même procédé, et seront transférés après traitement de préparation endométriale.

Les chances d'obtenir une grossesse dépendront de plusieurs facteurs et notamment du nombre d'ovocytes matures vitrifiés. On estime qu'avec 15 ovocytes, les taux de grossesses sont de 40% pour les patientes de moins de 35 ans, et seulement de 16% après 40 ans [4]. Une autre étude montre, chez des patientes de moins de 36 ans ayant bénéficié d'une PF en contexte oncologique des taux de naissances de 35,8% avec 8 ovocytes, 42,9% avec 10 ovocytes et 61,9% avec 12 ovocytes [13].

Les études concernant l'état de santé des enfants nés après vitrification ovocytaire (hors cancer) sont pour le moment rassurantes : on ne note pas d'augmentation des malformations congénitales par rapport aux enfants nés par AMP avec ovocytes frais, les poids de naissances sont comparables et on ne note pas d'augmentation du risque obstétrical ou périnatal [12].

Lorsque cette technique est envisagée, la vitrification ovocytaire est systématiquement proposée à la patiente, qu'elle soit célibataire ou en couple. En effet, dans ce dernier cas, en cas de séparation ou de décès d'un des deux membres du couple la patiente reste libre d'utiliser ses propres gamètes, alors que dans le cas d'embryons conservés, ceux-ci ne faisant plus l'objet d'un projet parental, ils devront être détruits ou proposés à la recherche.

### **3. La cryoconservation de tissu ovarien**

En 1994 a été décrite sur un modèle caprin la première naissance après greffe de tissu ovarien préalablement congelé [24].

Suite à plusieurs travaux montrant une bonne survie des follicules ovariens après congélation [24] [26], la première cryoconservation ovarienne chez l'humain est décrite, chez une patiente de 23 ans atteinte d'un cancer de l'endomètre avec hystérectomie et annexectomie bilatérale [3].

La cryoconservation de tissu ovarien (CTO) nécessite dans un premier temps une chirurgie par coelioscopie ou plus rarement par laparoscopie pour prélever l'ovaire (ou une partie). Dans un deuxième temps au laboratoire la corticale de l'ovaire est isolée (dans celle-ci se trouvent les follicules primordiaux contenant les ovocytes immatures), puis découpée en fragments qui seront ensuite congelés après exposition à un cryoprotecteur.

Elle peut se réaliser en urgence lorsque le traitement gonadotoxique ne peut pas être différé, à n'importe quel moment du cycle, aucune stimulation n'étant nécessaire. Elle peut également se faire à tout âge, aussi bien chez des patientes pubères que chez l'enfant, où c'est alors la seule technique de PF possible.

Un autre avantage de la CTO est qu'elle peut se réaliser après le début de la chimiothérapie. En effet, celle-ci lorsqu'elle est administrée elle est responsable d'un effet mutagène sur les ovocytes matures. La vitrification ovocytaire n'est alors plus possible [44]. Dès lors, seule une congélation de cortex est envisageable (puisqu'il contient des ovocytes à un stade immature), mais uniquement en cas d'indication formelle c'est-à-dire en cas de traitement irrémédiablement stérilisant. C'est le cas des protocoles d'intensification pré-greffe proposés aux patientes en rechute après une ou plusieurs ligne(s) de chimiothérapie. Ainsi, comme dans le cas où une chimiothérapie précède la préservation de fertilité, cette technique ne doit être envisagée qu'en cas de traitement hautement gonadotoxique, induisant une stérilité définitive après traitement.

Cependant, la CTO possède des inconvénients : premièrement il s'agit d'une technique nécessitant une anesthésie générale et une chirurgie chez une patiente affaiblie par un cancer. De plus, elle ne peut se faire que chez des patientes ayant une réserve ovarienne suffisante, elle n'est plus indiquée après 36 ans en raison du déclin de la densité en follicules du tissu ovarien mais aussi du temps plus limité pour une utilisation ultérieure [4]. De plus, ce prélèvement de tissu ovarien peut avoir un impact important sur la réserve ovarienne de la patiente, pouvant induire une insuffisance ovarienne précoce.

Après guérison de la patiente, et si elle manifeste un désir de grossesse, il est possible de lui proposer une greffe de son tissu ovarien. Cette technique permet de restaurer une fonction endocrine et éventuellement une fertilité. La première naissance a été obtenue en 2004 après greffe de fragments de tissu ovarien préalablement congelés chez une patiente ayant bénéficié d'une CTO pour lymphome hodgkinien [23]. Aujourd'hui au moins 130 grossesses ont été répertoriées dans le monde.

Lorsqu'il existe une éventualité de présence de métastases dans le cortex, la greffe est contre-indiquée compte tenu du risque de réintroduction de la maladie. Ce risque a été défini en fonction des pathologies. Les plus à risque sont les leucémies aiguës, les neuroblastomes, et le lymphome de Burkitt [22].

C'est pourquoi une analyse anatomopathologique et immunohistochimique à la recherche de marqueurs tumoraux est réalisée de façon systématique au moment de la CTO afin de déceler la présence éventuelle de cellules cancéreuses.

Lorsque la greffe est inenvisageable, une CTO peut cependant être proposée en vue d'une utilisation en folliculogénèse in vitro. Cette technique est encore expérimentale, et pour le moment, seules quelques grossesses sur le modèle murin ont été obtenues. Elle consiste en une mise en culture folliculaire, isolement folliculaire puis maturation in vitro des follicules isolés et recueil des complexes cumulo-ovocytaires pour maturation in vitro ultérieure [36].

#### **4. Techniques chirurgicales de PF**

Dans le cadre de cancers avec irradiation pelvienne (cancers génitaux, urinaires, intestinaux, maladie de Hodgkin ...) une transposition ovarienne peut être proposée aux patientes. Cette technique consiste à déplacer les ovaires en dehors du champ d'irradiation pour minimiser leur exposition aux radiations. Cette opération peut se faire par laparotomie ou coelioscopie. Les ovaires sont placés généralement dans les gouttières pariéto-coliques, suturés au péritoine, et marqués avec des clips métalliques, permettant de les identifier radiologiquement et de les préserver des radiations [37].

Une revue de la littérature réalisée en 2015, montre que cette technique permet une préservation de la fonction endocrine ovarienne à 70% et souligne le faible taux de complications, qui est principalement limité à l'apparition de kystes ovariens fonctionnels [37].

La transposition ovarienne est une technique efficace pour la préservation à long terme de la fonction ovarienne en cas d'irradiation pelvienne.

Cependant, ce n'est pas à proprement parler une technique de préservation de la fertilité. Afin d'optimiser les chances de préserver la fertilité, une CTO pourrait être discutée au moment de la transposition de l'ovaire controlatéral, ou bien une stimulation de l'ovulation en vue d'une vitrification avant la chirurgie.

Il est à noter que lors d'une irradiation pelvienne, même si les ovaires sont protégés, l'utérus sera irradié ce qui pourra compromettre une implantation embryonnaire.

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Notre étude a été réalisée en deux temps avec deux objectifs principaux :

Premièrement réaliser une analyse quantitative de l'activité de préservation de fertilité dans le cadre du cancer au CECOS de Nice par une étude rétrospective de mai 2012 à décembre 2019.

Puis, dans un second temps, réaliser une analyse prospective longitudinale, dans le but d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'une consultation de suivi des patientes et d'évaluer si les traitements (chimiothérapie et radiothérapie) ont eu un impact sur leur fertilité grâce aux mesures de l'AMH et du CFA.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Étude rétrospective de l'activité du centre**

- **Critères d'inclusion** : nous avons inclus toutes les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité par vitrification ovocytaire ou embryonnaire dans le cadre d'un cancer depuis la création de la vitrification dans le centre en 2012 jusqu'à décembre 2019.
  
- **Critères d'exclusion** : Nous avons exclus toutes les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité dans un cadre différent que celui du cancer et les patientes ayant bénéficié uniquement d'une CTO.
  
- **Données évaluées** :
  - Nombre de patientes
  - Indication de la préservation de fertilité : pathologies
  - Age
  - Stimulation de l'ovulation
  - Nombre d'ovocytes recueillis et vitrifiés
  - Nombre d'embryons vitrifiés
  - Grossesse spontanée
  - Consultation de suivi
  - Utilisation des ovocytes ou embryons
  - Réalisation d'une AMP après utilisation des embryons et ovocytes

## 2. Étude longitudinale de suivi

- **Critères d'inclusion** : toutes les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité (vitrification ovocytaire ou embryonnaire) dans le cadre d'un cancer depuis la création de la vitrification dans le centre en 2012 jusqu'à décembre 2019.
- **Critères d'exclusion** : Nous avons exclus les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité dans un cadre différent que celui du cancer et les patientes ayant bénéficié uniquement d'une CTO.
- **Cas particulier** : Les patientes ayant terminé leur chimiothérapie il y a moins d'un an ou celles étant toujours en cours de traitement étaient incluses dans l'étude : un questionnaire leur était envoyé mais la consultation de suivi ne leur a pas été proposée à ce stade. Les patientes étaient invitées à prendre rendez-vous avec le gynécologue responsable un an après la fin de leur traitement.
- **Déroulement de la prise en charge dans le centre dans le but d'une PF** :

Après une consultation avec un gynécologue du centre afin de connaître les antécédents médicaux-chirurgicaux de la patiente, son statut marital, son projet parental et sa pathologie, un bilan de réserve ovarienne est réalisé. Celui-ci comprend une échographie pelvienne avec CFA, un bilan hormonal avec dosage de l'AMH a minima. Puis les différentes techniques de préservation de fertilité par vitrification lui sont proposées :

- Vitrification ovocytaire
- Vitrification embryonnaire
- Moitié vitrification ovocytaire- moitié vitrification embryonnaire

Le protocole de stimulation est ensuite défini. La dose de départ est évaluée en fonction de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne.

Un monitoring de l'ovulation par échographie endovaginale est réalisé. Les follicules en croissance sont comptés et mesurés. Une prise de sang avec dosage de la LH, oestradiol et progestérone est réalisée. La fréquence de la surveillance dépend des résultats, mais la patiente est en général revue deux fois. Lorsque des follicules entre 16 et 20 mm sont mesurés, le déclenchement de l'ovulation est décidé. Il est réalisé grâce à une injection d'HCG recombinante ou d'un analogue de la GnRH : la Triptoreline utilisée en cas de risque d'hyperstimulation ovarienne.

La ponction folliculaire est alors réalisée 36h après le déclenchement. Celle-ci se fait au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale, par voie vaginale échoguidée. Le liquide folliculaire est récupéré à l'aide d'une pompe d'aspiration ou à la seringue.

Les complexes cumulo-ovocytaires (CCO) sont alors recherchés au laboratoire puis isolés. Après décoronisation, les ovocytes matures sont isolés pour être vitrifiés.

Si une congélation embryonnaire est choisie comme technique de préservation de fertilité, le conjoint de la patiente réalise un recueil de sperme le jour de la ponction. Les ovocytes matures sont inséminés par microinjection de spermatozoïdes (ICSI). Les embryons sont observés au microscope le lendemain, puis au 2<sup>ème</sup> jour, 3<sup>ème</sup> jour, 5<sup>ème</sup> jour et 6<sup>ème</sup> jour, où ils peuvent alors être vitrifiés en fonction de leur qualité. La congélation aux stades précoces (J2, J3) est privilégiée.

Les paillettes sont ensuite stockées en azote liquide à -196°C.

Conformément à la Loi de Bioéthique, la patiente ou le couple est consulté(e) chaque année pour recueillir leur souhait concernant le devenir des ovocytes (pour la patiente seule) ou embryons (pour le couple). En cas de refus de la poursuite, deux options s'offrent à eux : soit la destruction, soit un don à la recherche scientifique. Compte tenu du contexte pathologique de l'indication de préservation, les ovocytes ne peuvent pas être proposés pour le don ni les embryons pour l'Accueil d'embryon.

Même si certaines patientes ont été revues en consultation dans le centre après leur guérison, les consultations de suivi n'étaient jusqu'à présent pas proposées de façon systématique.

- **Mise en place de la consultation**

Les patientes ont été d'abord contactées par téléphone pour leur présenter l'étude, pour les patientes ayant donné leur accord, un questionnaire leur a été envoyé. Le questionnaire avait pour but de mettre en évidence :

- La pathologie de la patiente
- Le traitement reçu avec les dates de début et de fin
- Le ressenti sur la prise en charge au CECOS (qualité de l'information donnée, nécessité d'une consultation avec la psychologue du centre)
- L'existence d'un syndrome climatérique
- Le projet parental et le désir d'utiliser les ovocytes ou embryons vitrifiés
- Les grossesses spontanées
- Le suivi gynécologique

- La proposition de consultation dans le centre pour évaluer l'impact des traitements sur sa fertilité.

Les patientes ayant répondu positivement à cette dernière question se sont vu proposer une consultation avec un gynécologue du CECOS. Au cours de celle-ci une échographie des ovaires avec CFA était réalisée ainsi qu'une prise de sang pour dosage de l'AMH permettant ainsi d'informer la patiente de l'état de sa réserve ovarienne.

Le CFA était réalisé par le même opérateur, à l'aide d'un échographe Voluson E8.

Concernant le dosage de l'AMH : entre 2012 et 2019 la trousse utilisée par le laboratoire d'hormonologie du CHU, était une technique manuelle faisant appel à la technique ELISA (utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes linéaires spécifiques sur les dimères d'AMH) (Ansh Labs). En mai 2019 cette méthode a été changée pour une méthode automatisée de chimiluminescence (Lumipulse). Ces deux méthodes étaient bien corrélées, avec un coefficient de 0.99.

### **3. Collecte des données**

Les données médicales des patientes ont été recueillies à partir de plusieurs supports.

Un dossier médical est ouvert lors de la demande de préservation de la fertilité, sous forme informatique dans le logiciel utilisé dans notre centre : Medifirst. Ce dossier contient les éléments ayant permis de poser l'indication de la préservation de fertilité : pathologie, traitements envisagés ... Il contient également la technique de préservation de fertilité utilisée, le protocole de stimulation, le nombre d'ovocytes recueillis puis vitrifiés, et éventuellement le nombre d'embryons obtenus et vitrifiés. On y trouve aussi les résultats des bilans biologiques et d'imagerie.

Nous avons également consulté le dossier patient informatisé (Clinicom), pour obtenir des informations complémentaires, notamment les comptes rendus de consultation de suivi oncologique lorsqu'ils étaient disponibles.

### **4. Analyses statistiques**

L'analyse descriptive de la population a été faite en calculant des moyennes +/- écart type ou des pourcentages. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. En cas de comparaison de plus de deux groupes le test de Kruskal-Wallis a été utilisé.

Pour l'étude des corrélations, un test de Spearman a été utilisé. Un seuil de significativité correspondant à une valeur de  $p < 0,05$  a été retenu.



### III. RESULTATS

#### A. ETUDE RETROSPECTIVE DE L'ACTIVITE DU CENTRE

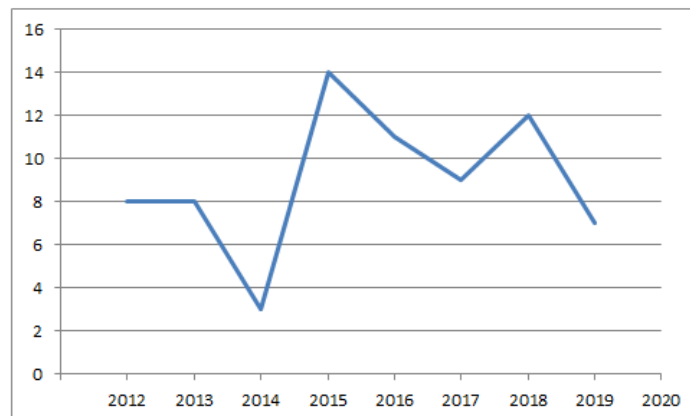
##### 1. Population

Entre mai 2012 et décembre 2019 72 patientes ont pu bénéficier d'une préservation de fertilité dans le cancer d'un cancer. Le nombre de préservation de fertilité réalisé par année a été recensé dans le tableau suivant :

Tableau 4: nombre de PF par année entre 2012 et 2019

Années	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de PF par an	8	8	3	14	11	9	12	7

Figure 3 : Evolution du nombre de PF en fonction des années



##### a. Répartition par pathologie

Les pathologies pour lesquelles une préservation de fertilité a été réalisée se répartissent comme suit :

- Cancer du sein : 35 patientes (48.6%)
- Maladies hématologiques : 17 patientes (23.6%) : 13 maladies de Hodgkin, 2 lymphomes non hodgkiniens, 1 leucémie aigüe myéloïde, 1 myélome
- Pathologie ovarienne : 5 patientes (7,0%) : 3 tumeurs borderline, 1 adénocarcinome mucineux, 1 tumeur germinale primitive de type dysgerminome.
- Autres cancers : 15 patientes (20.8%) : 5 cancers du côlon, 1 cancer du rectum, 1 cancer de la vessie, 3 cancers de la thyroïde, 1 cancer du cavum, 4 tumeurs cérébrales.

Figure 4 : Répartition des pathologies de patientes réalisant une PF

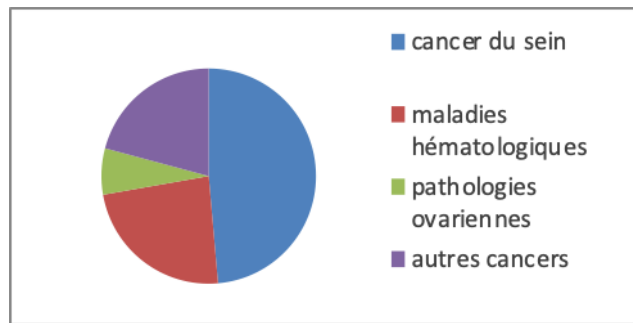


Figure 5 : Détail des maladies hématologiques

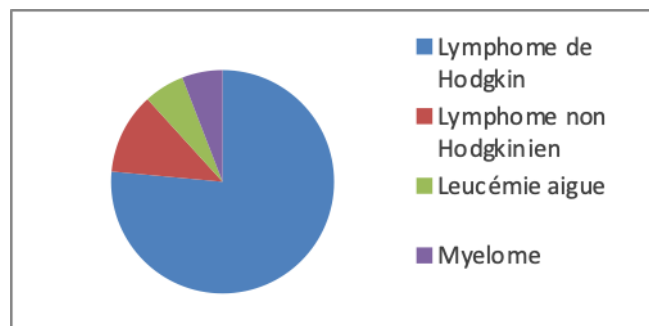


Figure 6: Détail des pathologies ovariennes

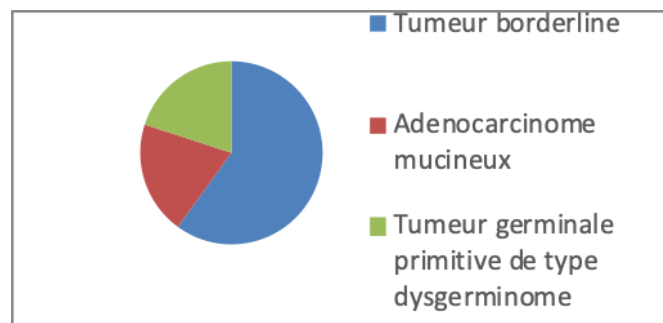
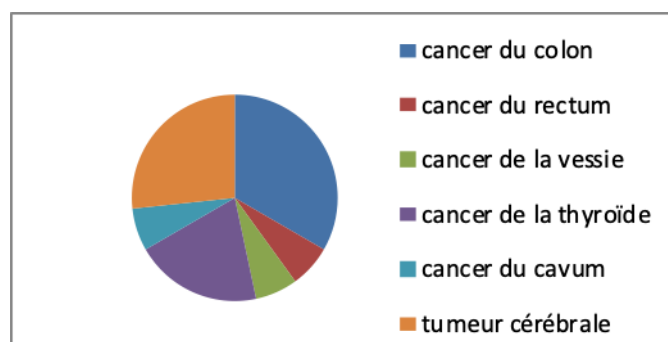


Figure 7: Détail des autres cancers



## b. Répartition par âge

L'âge moyen des patientes était de 28,9+/-5,7 (18-39) ans au moment de la préservation de fertilité.

Les âges des patientes en fonction de la pathologie sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 5: Age moyen des patientes en fonction de leur pathologie

Groupe de pathologie	Cancer du sein	Pathologie ovarienne	Maladie hématologique	Autres cancers
Age moyen (an)	32,0+/- 4,2	24,0+/- 6,0	24,1+/-4,0	28,6+/-6,0

Les patientes atteintes de cancer du sein étaient significativement plus âgées que les patientes atteintes d'une pathologie ovarienne ( $p=0,001$ ), d'une maladie hématologique ( $p<0,0001$ ), ou d'un autre cancer ( $p=0,02$ ).

## 2. Préservation de fertilité

### a. Stimulation de l'ovulation

Toutes les patientes ont bénéficié d'une stimulation par protocole antagoniste. La dose moyenne de gonadotrophines reçue était de 2220,5+/-793,1 (850-4200) UI de FSH, pour une durée moyenne de 10,1+/-1,65 (6-14) jours.

### b. Vitrification ovocytaire

Pour chaque patiente, une moyenne de 12+/-6,5 (1-37) ovocytes étaient recueillis à la ponction. Une moyenne de 8,3+/-5,0 (1-33) ovocytes matures ont pu être vitrifiés par patiente.

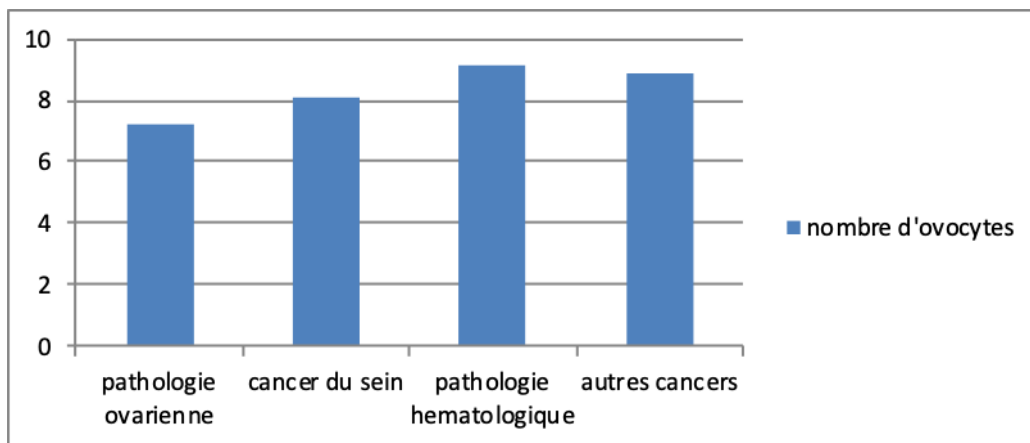
### c. Vitrification ovocytaire en fonction des groupes de pathologies

En analysant le nombre d'ovocytes recueillis dans les différents groupes de pathologies :

- Le groupe cancer du sein avait une moyenne de 7,9+/-5,7 (1-33) ovocytes vitrifiés
- Le groupe maladies hématologiques : 9,1+/-4,6 (1-16) ovocytes
- Le groupe pathologie ovarienne : 7,2+/-4,2 (2-12) ovocytes
- Le groupe autre cancer : 8,8+/- 4,3 (2-17) ovocytes.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces groupes ( $p=0,5$ )

Figure 8: Nombre d'ovocytes vitrifiés par patiente selon les différents groupes de pathologies



#### d. Vitrification ovocytaire en fonction de l'âge

Nous avons ensuite analysé le nombre de patientes et le nombre d'ovocytes vitrifiés selon leur âge :

- Dans le groupe 18-24 ans, il y avait 19 patientes, celles-ci avaient une moyenne de 7,9+/-4,4 (1-16) ovocytes vitrifiés.

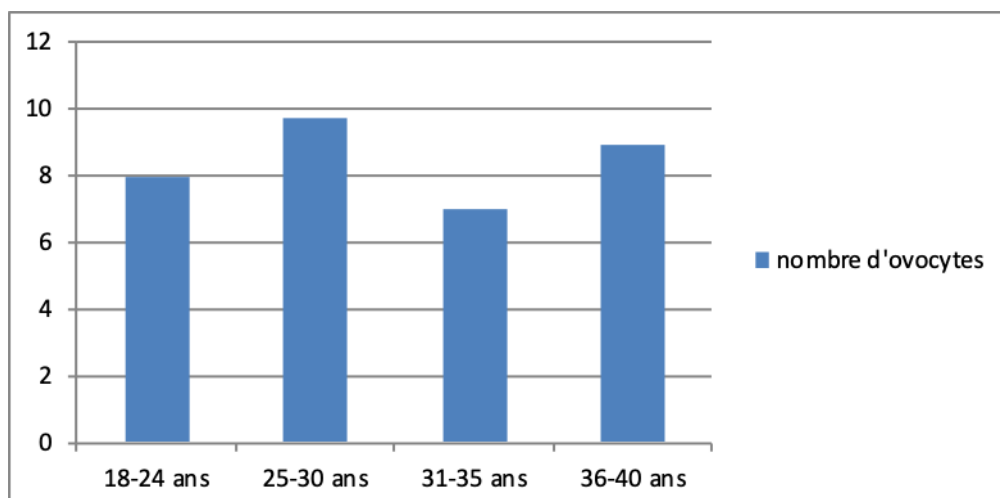
- Dans le groupe 25-30 ans, il y avait 21 patientes, celles-ci avaient une moyenne de 9,7+/-4,0 (2-17) ovocytes vitrifiés.

- Dans le groupe 31-35 ans, il y avait 20 patientes, celles-ci avaient une moyenne de 7+/-3,8 (1-14) ovocytes vitrifiés.

- Dans le groupe 36-40 ans, il y avait 12 patientes, celles-ci avaient une moyenne de 8,9+/-8,3 (3-33) ovocytes vitrifiés.

Aucune différence significative en terme de nombre d'ovocytes vitrifiés n'a été mise en évidence ( $p=0,2$ )

Figure 9: Nombre d'ovocytes vitrifiés par groupe d'âge



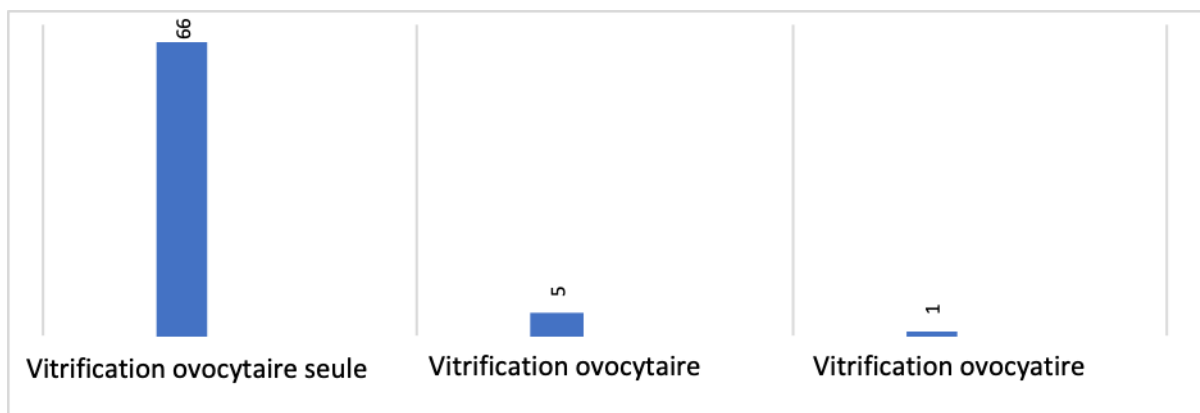
### e. Autres techniques de PF

Pour 5 patientes, une cryoconservation embryonnaire avait été réalisée en plus de la cryoconservation ovocytaire.

Douze embryons ont pu être vitrifiés au 2eme jour, quatre au 3eme jour, et un seul au 5eme jour.

Il est à noter qu'une patiente a bénéficié d'une CTO 7 mois après la cryoconservation ovocytaire, avant intensification de son traitement chimiothérapique (allogreffe de cellule souche hématopoïétique).

Figure 10: Techniques de PF réalisées au CECOS de Nice



### 3. Projet parental

Dans le cadre d'un projet parental, cinq patientes ont consulté spontanément au CECOS après leur guérison :

- Deux patientes ont demandé le réchauffement de leurs ovocytes ou embryons vitrifiés.

La première patiente avait un projet parental et souhaitait le réchauffement de ses ovocytes vitrifiés. Ils n'ont cependant pas résisté à la décongélation, la patiente a alors abandonné son projet parental.

La deuxième patiente avait bénéficié d'une préservation mixte c'est-à-dire moitié ovocytes et moitié embryons. Après échec de décongélation des embryons, les ovocytes vitrifiés ont été réchauffés et micro-injectés. Deux embryons ont été obtenus : le premier embryon transféré en frais a permis l'obtention d'une grossesse mais qui s'est soldée par une fausse couche à 5 semaines d'aménorrhée (SA), le second a pu être transféré après réchauffement mais n'a pas donné de grossesse. Le couple a alors réalisé deux nouvelles tentatives de fécondation in vitro (4 ans après la fin du traitement) qui n'ont pas permis d'obtenir d'embryon. Ils ont alors abandonné leur projet parental.

- Une troisième patiente s'est orientée directement vers le don d'ovocyte car sa réserve ovarienne était diminuée de façon majeure, et n'a pas souhaité procéder au réchauffement de ses 4 ovocytes vitrifiés. Elle n'a à ce jour pas concrétisé son projet parental.
- Deux patientes ont consulté pour la réalisation d'un bilan de réserve ovarienne.

Dix patientes ont eu une grossesse spontanément. Ces grossesses ont été obtenues en moyenne 3,6 ans après la fin de leur traitement chimiothérapique. Une patiente a réalisé une interruption volontaire de grossesse.

#### **4. Suivi au long cours**

Une patiente est décédée. Elle était atteinte d'un cancer du côlon métastatique initialement traité par FOLFOX (5FU, cisplatine) puis celle-ci a refusé la suite de la prise en charge.

### **B. ETUDE LONGITUDINALE DE SUIVI**

#### **1. Participation**

Toutes les patientes ont été contactées par téléphone.

40 patientes (55,5 %) ont répondu au questionnaire.

Les patientes ayant répondu étaient atteintes de cancer du sein pour 21 d'entre elles, d'une maladie hématologique pour 10 d'entre elles, d'un cancer « autre » pour 7 d'entre elles, et d'une pathologie ovarienne pour 2 d'entre elles.

Nous n'avons pas pu recueillir le questionnaire de 32 patientes (44,5%) :

- 26 patientes (36,1 %) n'ont pas pu être jointe par téléphone (numéro non attribué ou n'ont pas répondu),
- Une patiente a refusé de répondre au questionnaire
- 5 patientes (6,9%) ont accepté de répondre au questionnaire mais ne l'ont finalement pas renvoyé.

## 2. Groupes de pathologies de patientes

- Dans le groupe « cancer du sein » comprenant 35 patientes :

28 patientes ont été traitées par chimiothérapies, 3 par radiothérapie et hormonothérapie seules et pour 4 le traitement était inconnu (données non disponibles dans les logiciels informatiques et non réponse au questionnaire).

Le tableau ci-dessous résume les traitements reçus. Les patientes ayant poursuivi leur traitement par de l'hormonothérapie et/ou de la radiothérapie sont mentionnés dans ce tableau également, en fonction de chaque type de chimiothérapie reçue.

Concernant le traitement par radiothérapie, parmi les 35 patientes : 22 en ont reçu, 1 n'en n'a pas reçu et nous n'avions aucune information pour 12 d'entre elles.

Tableau 6: Traitements reçus par les patientes du groupe cancer du sein

Nombre de patientes traitées	Type de chimiothérapie	Radiothérapie	Immunothérapie	Hormonothérapie
8	EC + Taxol	6	3	6
4	EC + Taxotere	2		1
3	FEC + Taxol	3		1
6	FEC + Taxotere	4	1	2
1	CMF			
1	Taxol	1		
1	Endoxan + Taxotere			
4	Non connu	3	1	3
3	Absence	3		3

- Dans le groupe « maladie hématologique » comprenant 17 patientes :

Quinze patientes ont été traitées par chimiothérapie et les informations étaient manquantes pour les deux autres patientes. Parmi les 15 patientes, quatre ont eu un traitement complémentaire par radiothérapie sus diaphragmatique, sept n'en n'ont pas reçu et pour les quatre dernières l'information n'a pas pu être retrouvé.

Les différents traitements reçus par les patientes sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 7).

Tableau 7: Traitements reçus par les patientes du groupe maladie hématologique

Nombre de patientes	Type de chimiothérapie	Radiothérapie
6	ABVD	2
2	ABVD + BEACOPP	
1	R-CHOP	
2	R-ACBVP + BEAM + autogreffe de CSH	
1	ABVD + R-DHAP + ICE + autogreffe de CSH	1
3	Polychimiothérapie + allogreffe de CSH	1

- Dans le groupe « pathologie ovarienne » comprenant 5 patientes :

Une seule patiente a reçu de la chimiothérapie (carboplatine + taxol) dans le cadre d'un adénocarcinome ovarien.

Les autres patientes ont été traitées par chirurgie seule.

- Dans le groupe « autre cancer » comprenant 15 patientes :

Les traitements des patientes de ce groupe sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 8) :

Tableau 8: Traitements reçus par les patientes du groupe « autres cancers »

Type de cancer	Traitement	Nombre de patiente
Colon	XELOX (5FU, oxaliplatine, capecitabine)	1
	FOLFOX (5FU, oxaliplatine) et Chimiothérapie Hyperthermique Intrapéritonéale (oxaliplatine + 5 FU)	2
	oxaliplatine et capécitabine	1
	Adriamycine, Ifosfamide, Dacarbazine, vincristine + radiothérapie pelvienne	1
Rectum	capecitabine + radiothérapie pelvienne.	1
Vessie	méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine.	1
Cavum	Cisplatine	1
Thyroïde	Irathérapie	3
Cérébral	PVC (bélostine-vincristine-procarbazine)	1
	carboplatine + etoposide	1
	fotemustine + cisplatine	1
	Pas de chimiothérapie : chirurgie seule	1



### **3. Prise en charge au CECOS**

Le questionnaire a permis de réaliser une évaluation qualitative du vécu de la préservation de fertilité par les patientes et de la qualité de l'information reçue. Nous avons eu 40 retours :

Au sujet de l'information donnée par les médecins (oncologues, gynécologues, biologistes) sur les effets des traitements sur la fertilité :

- 35 patientes (87.5%) ont estimé que les informations étaient suffisantes
- 3 patientes (7.5%) pensaient que les informations étaient insuffisantes
- 2 patientes (5.0 %) ne se prononçaient pas

Au sujet de l'information donnée sur les techniques de préservation de fertilité :

- 37 patientes (92.5 %) ont estimé l'information suffisante
- 2 patientes (5 %) ont estimé manquer encore d'information à l'issue de la consultation
- 1 patiente (2.5%) ne se prononçait pas

Concernant le besoin d'une consultation avec un psychologue au CECOS :

- 8 patientes (20%) ont estimé en avoir besoin
- 29 patientes (72.5%) n'en éprouvaient pas le besoin
- 3 patientes (7.5%) ne se sont pas prononcées

### **4. Évaluation de la fonction ovarienne après traitement**

La fonction ovarienne était évaluée par des questions portant sur la présence ou non de cycles ainsi que sur l'existence de signes d'insuffisance ovarienne. Le questionnaire interrogerait également les patientes sur leur suivi gynécologique, et sur leurs modes de contraception.

Concernant la présence de symptômes évoquant un syndrome climatérique, 21 patientes présentaient des bouffées de chaleur, 20 une sècheresse vaginale, 17 des troubles de l'humeur et 18 des troubles du sommeil. Cependant, il est à noter que la plupart de ces patientes était sous hormonothérapie, et ces symptômes peuvent être des effets secondaires du traitement.

Le retour des cycles menstruels après la chimiothérapie avait lieu pour 35 patientes (87.5%) ayant répondu au questionnaire. Le délai moyen était de 4,1+/-4,8 (0-18) mois. Cependant, cinq patientes étaient sous contraception orale pendant la chimiothérapie, la présence de leurs cycles menstruels n'est donc pas interprétable. En excluant ces patientes, le délai moyen était de 4,9+/-4,8 (0-18) mois.

Quatre patientes présentaient une aménorrhée persistante. Celles-ci étaient en IOP (une patiente atteinte d'une leucémie aigüe, une avec lymphome de Hodgkin et les deux autres d'un cancer du sein). Par ailleurs, une patiente n'a pas retrouvé de cycles car celle-ci était sous progestatif en continu.

Deux patientes ont dû prendre un traitement hormonal substitutif. La première patiente était atteinte de tumeurs ovariennes borderline et a subi une ovariectomie bilatérale. La seconde patiente était atteinte d'un lymphome de Hodgkin et était traitée par un lourd traitement chimiothérapie dont une allogreffe de CSH et avait bénéficié d'une ovariectomie unilatérale dans le cadre d'une CTO, réalisée avant l'intensification de son traitement chimiothérapique.

Vingt et une patientes avaient une contraception :

- Dispositif intra utérin en cuivre pour onze patientes
- Contraception orale pour neuf patientes
- Ligature des trompes pour une patiente

Trente patientes (75%) ayant répondu au questionnaire étaient suivies par un gynécologue (en dehors du centre) depuis la fin de leur traitement :

- 18 patientes atteintes d'un cancer du sein, soit 85.7 % des patientes de ce groupe
- 8 patientes atteintes d'une maladie hématologique, soit 80% des patientes de ce groupe
- 2 patientes avec pathologie ovarienne
- 2 patientes atteintes d'un autre cancer, soit 28 % des patientes de ce groupe

## **5. Projet parental**

25 patientes (35.7%) ayant répondu au questionnaire ont un projet parental futur. En cas d'échec de grossesse spontanée, ces dernières envisagent :

-l'utilisation de leurs ovocytes et/ou embryons vitrifiés pour 21 patientes et deux d'entre elles envisagent le don d'ovocyte en cas d'échec.

-l'adoption pour 2 patientes, sans utilisation des ovocytes ou embryons

-les deux dernières patientes n'avaient pas encore réfléchi à l'utilisation de leurs ovocytes ou embryons préservés en cas d'échec de grossesse spontanée.

Dix patientes (13,8%) ont été enceintes spontanément. Une patiente a eu deux grossesses à deux ans d'intervalle et une patiente a eu recours à une interruption volontaire de grossesse.

Ces patientes ont été guéries d'un cancer du sein pour six d'entre elles, deux patientes guéries d'une pathologie ovarienne et deux patientes guéries d'un lymphome de Hodgkin.

Le délai moyen de conception était de 3,4 +/- 3.8 mois (0,5-12).

Les grossesses ont été sans complication sauf dans deux cas où une patiente a présenté une HTA gravidique (âgée de 35 ans au moment de sa grossesse) et l'autre une menace d'accouchement prématuré.

Les accouchements ont eu lieu à 38,5 SA en moyenne, par voie basse pour cinq patientes et par césarienne pour trois. Pour une patiente le mode d'accouchement n'était pas précisé.

Le poids moyen des enfants à la naissance était de 2,99 +/- 0.54 kg.

Une seule naissance a été marquée par une complication (malformation cardiaque mais sans précision dans les informations que nous avons pu obtenir).

Pour quatre patientes, un bilan de réserve ovarienne était disponible après chimiothérapie. Toutes étaient atteintes d'un cancer du sein, d'une moyenne d'âge de 27 ans au moment de leur traitement de chimiothérapie.

Elles ont reçu en moyenne 2,35 +/- 1.6g de cyclophosphamide.

Avant préservation de fertilité l'AMH moyenne de ces quatre patientes était de 5.4 +/- 2.7 ng/ml et leur CFA de 17 +/- 9 follicules. Après traitement, l'AMH était de 2.4 +/- 0.7 ng/ml et leur CFA à 16 +/- 6.

Pour les six autres patientes, le bilan post-chimiothérapie n'était pas disponible. Deux patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie, une patiente avait reçu une chimiothérapie peu gonadotoxique (ABVD), et les autres patientes ont reçu des chimiothérapies de gonadotoxicité intermédiaire (cisplatine, FEC). On peut donc estimer que leur réserve ovarienne a été peu impactée par le traitement.

## **6. Consultation de suivi et bilan de réserve ovarienne**

- **Consultation**

La dernière question du questionnaire portait sur l'intérêt des patientes pour une consultation avec un gynécologue au CECOS à distance du traitement afin de faire un bilan de réserve ovarienne et d'évaluer l'impact des traitements reçus sur leur fertilité.

Pour les patientes ayant répondu positivement à la dernière question, si la dernière chimiothérapie ou radiothérapie avait eu lieu il y a plus d'un an, un rendez-vous était alors fixé.

Trente et une patientes ont été intéressées par la consultation :

- 14 patientes étaient intéressées par la consultation et disponibles.
- 13 patientes auraient été intéressées mais n'étaient pas disponibles ou n'habitaient plus la région.
- 4 patientes étaient intéressées mais avaient fini leur traitement il y a moins d'un an.

Sept patientes n'ont pas souhaité une consultation car elles n'avaient pas de projet parental ou à l'inverse celui-ci était concrétisé.

Deux patientes ont répondu de manière partielle au questionnaire, et n'ont pas répondu à cette dernière question.

- **Impact des traitements sur la réserve ovarienne**

Sur les 72 patientes ayant réalisé une préservation de fertilité, 28 ont pu réaliser un bilan de réserve ovarienne après traitement. 14 patientes avaient pu réaliser ce bilan avant notre étude, et 14 autres patientes en ont bénéficié après la mise en place de la consultation de suivi en 2020.

28 patientes (38.9%) ont réalisé un dosage de l'AMH après chimiothérapie. Celui-ci était fait en moyenne à 2.3+/-1.1 (0.2-5) ans après la chimiothérapie.

Nous avons donc pu comparer l'impact des traitements reçus pour ces patientes sur l'AMH :

- Avant traitement : la moyenne de l'AMH était de 4,6+/-3,1 (0.3-11.72) ng/ml.
- Après traitement : la moyenne de l'AMH était de 1.5+/-1.9 (0.1-7.32) ng/ml.

L'AMH après chimiothérapie était significativement diminuée par rapport à l'AMH avant chimiothérapie ( $p < 0,001$ ).

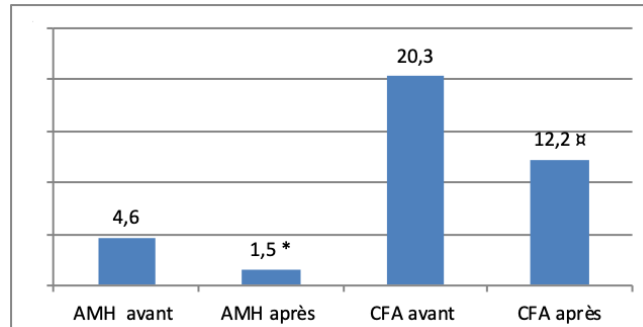
21 patientes (29.1%) ont réalisé un CFA après chimiothérapie.

Nous avons donc pu comparer l'impact des traitements reçus pour ces patientes sur le CFA :

- Avant traitement : la moyenne des CFA était de 20,3+/-9.3 (6-55) follicules.
- Après traitement : la moyenne des CFA était de 12,2+/-8.5 (0-30) follicules.

Le CFA après chimiothérapie était significativement diminué après chimiothérapie ( $p = 0.005$ ).

Figure 11: AMH et CFA avant et après chimiothérapie



(\* :  $p < 0.001$  ; α :  $p = 0.005$ )

### - En fonction de l'âge

Nous avons ensuite analysé les valeurs de l'AMH et du CFA après traitement en fonction de l'âge au moment de la préservation de fertilité.

Avant traitement, il n'avait pas de différence significative entre les différents groupes d'âge pour l'AMH ( $p = 0,8$ ). Pour le CFA, le groupe 25-30 ans avait un CFA significativement plus élevé que le groupe 36-40 ans ( $p = 0,01$ ), mais il n'y avait pas de différence avec les autres groupes.

Après traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes d'âge pour l'AMH ( $p = 0,59$ ).

Pour le CFA, nous n'avons pas pu comparer les groupes entre eux car il n'y avait qu'une seule patiente dans le groupe 31-35 ans qui avait réalisé un CFA après traitement.

Tableau 9: AMH et CFA avant et après traitement en fonction des groupes d'âge

	18-24	25-30	31-35	36-40
<b>AMH avant (ng/ml)</b>	3,9	3,4	3,4	4
<b>AMH après (ng/ml)</b>	1,8	2,0	1,3	0,7
<b>CFA avant</b>	20	22,3*	21,8	14,4*
<b>CFA après</b>	9,43	17,1	6	7

\* $p = 0,01$

### - En fonction de la pathologie : exemple du cancer du sein et du cyclophosphamide

Chez les patientes atteintes de cancer du sein, l'AMH avant traitement était significativement plus élevée qu'après traitement : ( $5.2 \pm 3.4$  ng/ml contre  $1.4 \pm 1.4$  ng/ml,  $p = 0.002$ ).

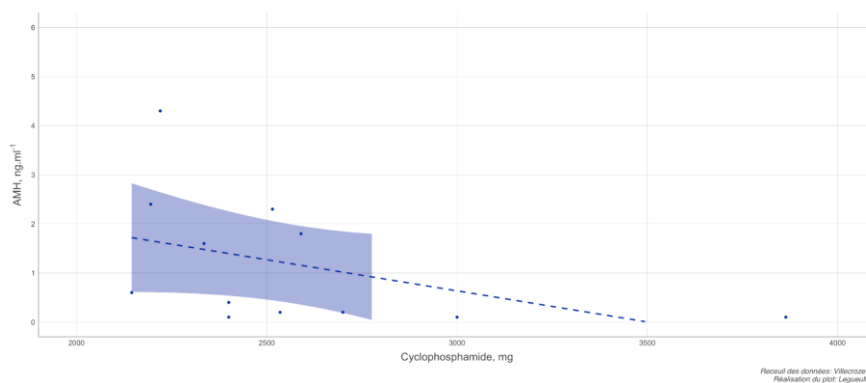
Il n'y avait cependant pas de différence significative pour le CFA avant et après traitement (17+/-5.1 contre 13.1+/-7.2 follicules,  $p=0.25$ ).

Nous avons ensuite analysé la corrélation entre les doses de cyclophosphamide reçues par les patientes du groupe cancer du sein et les dosages d'AMH et CFA après traitement.

Nous avons pu mettre en évidence une corrélation significative entre les doses de cyclophosphamide et les valeurs d'AMH : lorsque les doses augmentent les valeurs d'AMH diminuent ( $p=0,03$ ).

La tendance à la baisse du CFA en fonction des doses de cyclophosphamide n'était pas significative ( $p=0,12$ ).

Figure 12: Corrélation entre les doses de cyclophosphamide et l'AMH chez les patientes du groupe cancer du sein



#### IV. DISCUSSION

L'augmentation de la survie des patientes atteintes de cancer est désormais un fait indéniable. Les patientes alors guéries se retrouvent confrontées aux effets indésirables à long terme des traitements qui ont un impact sur la qualité de vie des patientes après la maladie. Chez les patientes en âge de procréer, les troubles de la fertilité induits par le traitement qui leur a pourtant sauvé la vie peuvent faire obstacle à un éventuel projet parental.

En dehors de tout contexte législatif et réglementaire imposant une proposition de PF avant un traitement potentiellement gonadotoxique, il est important que les patientes puissent bénéficier d'une consultation avec un spécialiste de la fertilité.

En effet, elles doivent faire face à l'annonce de la maladie, mais elles doivent également se projeter dans le futur et penser à un potentiel désir de grossesse. Cette période dans laquelle se mélangent stress de l'annonce de la maladie, inquiétude de ne pas pouvoir être guérie et décision de préservation de fertilité, est difficile pour les patientes. C'est pourquoi il est essentiel qu'elles soient accompagnées au mieux par cette consultation avant de démarrer leur traitement.

Depuis l'autorisation de la vitrification en France en 2011 et la création de la Plateforme Régionale Cancer et Fertilité en 2012, la préservation de fertilité féminine s'est développée dans notre centre. Cette plateforme, la première créée en France (citée à ce titre par l'Institut National du cancer (InCA) et l'Agence de la biomédecine (ABM) dans un rapport en 2012 (60)) initiée sous l'impulsion de l'ARS PACA et coordonnée par le Réseau Régional de Cancérologie, rassemble le CECOS de Nice et celui de Marseille. Elle a pour but de faciliter l'accès à la PF avant traitement potentiellement gonadotoxique et d'améliorer ainsi la prise en charge des patients grâce à une organisation spécifique :

- un accueil téléphonique avec personnel formé à cette thématique, au niveau du centre clinico-biologique
- des consultations dédiées de préservation de la fertilité pour adultes, enfants et adolescents des deux sexes, avec un dispositif permettant une réponse adaptée en urgence.
- des staffs pluriannuels pluridisciplinaires (biologistes, endocrinologues, oncologues, pédiatres...) et inter-établissements, avec mise en place d'une traçabilité des décisions prises
- une organisation permettant une conservation à long terme des tissus et gamètes

Elle dispose d'un espace internet dédié pour une meilleure visibilité (<https://www.oncopaca.org>), accessibles aux patients comme aux professionnels de santé impliqués en Oncofertilité. Elle rassemble tous les outils nécessaires à une prise en charge rapide et organisée des patients : informations de tout ordre pour les professionnels et les patients, numéro de téléphone unique pour les centres de Marseille et Nice permettant de faciliter les demandes, fiche de liaison « Cancer et Fertilité » permettant de faciliter l'échange d'informations entre le médecin adresseur et l'équipe du centre de préservation.

La plateforme compte à ce jour plus d'une vingtaine d'établissements de Santé partenaires (ayant signé la Charte Régionale Cancer et Fertilité) au sein desquels un référent assure la coordination entre son établissement et la Plateforme. Ce référent formé en Oncofertilité est le garant de l'orientation systématique et d'une prise en charge rapide des patientes par un des deux CECOS.

Depuis 2012, 72 patientes ont pu bénéficier de cette organisation.

L'analyse de nos données est dans l'ensemble comparable à celles de la littérature.

Avant tout, il est à noter que cette étude comporte plusieurs biais dont le principal est le faible effectif de notre population. Sur les 72 patientes ayant réalisé une préservation de fertilité, seulement 28 ont bénéficié d'un bilan de réserve ovarienne après traitement. Les analyses statistiques ont donc été faites sur un effectif réduit, ce qui rend leur interprétation plus délicate. Cependant, nos résultats sont pour la plupart en accord avec les données de la littérature.

Un autre biais à prendre en compte dans notre étude est le biais de mémoire pour l'étude longitudinale. En effet, pour certaines patientes la PF a été réalisée il y a des années. Les souvenirs de cette période difficile ont pu en partie s'effacer. Ceci pourrait expliquer le nombre de patientes qui n'a finalement pas envoyé le questionnaire après contact téléphonique.

Un biais d'information est aussi présent dans notre étude. Pour certains points, aucune information n'a été trouvée (non réponse au questionnaire, non disponibilité des informations dans les dossiers médicaux ...).

Concernant la stimulation et l'obtention des ovocytes, une comparaison avec les données de la littérature a permis de retrouver les mêmes conclusions : la dose moyenne de gonadotrophines reçue et la durée moyenne de stimulation étaient comparables aux données de la littérature. Il en était de même pour le nombre d'ovocytes recueillis et vitrifiés [2].

Comparé à une population de patientes réalisant une stimulation dans le but d'une AMP, le nombre d'ovocytes vitrifiés chez les patientes atteintes d'un cancer est inférieur au nombre d'ovocytes matures recueillis. En effet, ces dernières répondraient moins bien à la stimulation ovarienne du fait de l'hypercatabolisme induit par les cancers et auraient ainsi un nombre d'ovocytes vitrifiés inférieur et nécessiteraient des doses de FSH plus élevées lors de la stimulation [19].

Au sein de notre population de patientes, nous n'avons pas trouvé de différence au niveau du nombre d'ovocytes vitrifiés par patiente entre les différentes pathologies, bien que le groupe cancer du sein soit significativement plus âgé que les autres.

En terme de nombre d'ovocytes vitrifiés en fonction de l'âge des patientes, nous n'avons pas trouvé de différence entre les différents groupes d'âge contrairement à ce que nous aurions pu penser. En effet, la réponse à la stimulation est corrélée à la réserve ovarienne qui dépend de l'âge des patientes [27].

Deux patientes (2.7%) ont consulté pour l'utilisation des ovocytes ou embryons cryopréservés. Ces valeurs sont plus faibles que celles décrites dans la littérature. Ceci s'explique par le fait que notre suivi est moins long (8 ans), la vitrification ovocytaire n'étant autorisée en France que depuis 2011. Le taux d'utilisation était de 6,5% pour Creux et son équipe pour un suivi de 13 ans [17], et jusqu'à 25,6% pour Oktay et son équipe après un suivi de 10 ans chez des patientes atteintes de cancer du sein [38].

Le taux de grossesses spontanées chez nos patientes est à ce jour de 13,8%.

Si on ne prend en compte que les patientes atteintes de cancer du sein, ce taux est de 8,3%.



Nous ne pouvons comparer ces chiffres avec ceux de la littérature, compte tenu de la petite taille de notre effectif.

Cependant il est généralement admis que les patientes atteintes d'un cancer du sein parviennent plus difficilement à obtenir une grossesse spontanée. Une étude rapporte des chances de grossesse diminuées de 67 % chez les femmes traitées pour cancer du sein par rapport à la population générale (après ajustement sur l'âge, le niveau socio-éducatif, la parité) [50]. En effet ces patientes présentent souvent une hypofertilité ou une IOP, et en cas de traitement par hormonothérapie, leur projet parental est retardé comme nous l'avons vu précédemment.

Nous nous sommes ensuite intéressés au suivi de l'AMH et du CFA après traitement.

Pour l'ensemble de nos patientes l'AMH et le CFA après chimiothérapie et/ou radiothérapie étaient significativement plus bas qu'avant traitement.

Parmi les 28 patientes ayant réalisé un bilan hormonal, 10 patientes ont présenté une AMH indosable. Elles avaient reçu des protocoles de chimiothérapies hautement gonadotoxique avec des agents alkylants ou bien une association à de la radiothérapie pelvienne. Une patiente (atteinte d'un cancer du rectum) n'avait pas été traitée par agent alkylant (capecitabine), mais avait reçu une radiothérapie pelvienne de 50 Gy en 25 fractions.

Toutes ces patientes traitées par protocole hautement gonadotoxique (agents alkylants, radiothérapie pelvienne) avaient également un CFA inférieur à 5.

Ces données sont en accord avec la littérature, et démontrent l'effet hautement gonadotoxique dose-dépendant et âge-dépendant des agents alkylants et de la radiothérapie pelvienne.

Parmi les dix patientes avec AMH indosable, quatre patientes étaient atteintes d'un cancer du sein.

Ces patientes étaient relativement plus âgées, puisque leur moyenne d'âge était de 36,6 ans au moment de la préservation de fertilité. Ceci pourrait expliquer le fait que leur AMH soit plus diminuée après chimiothérapie que les autres patientes du groupe cancer du sein (effet de dose-âge dépendant de la chimiothérapie). Cependant, une des patientes avait réalisé le dosage de l'AMH deux mois après la fin de la chimiothérapie. Ce délai très court pourrait expliquer cet effondrement de l'AMH.

Nous n'avons pas pu analyser les résultats en sous-groupes en fonction des différentes chimiothérapies utilisées car les effectifs étaient trop petits, et la significativité des résultats difficile à interpréter.

Nous avons préféré prendre l'exemple du cyclophosphamide dans le cadre du cancer du sein et nous avons volontairement restreint cette analyse à ce groupe de pathologie. Dans les autres pathologies

les patientes avaient reçu d'autres molécules hautement gonadotoxiques. Compte tenu de la taille de nos échantillons, il aurait été difficile de conclure.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le cyclophosphamide et la baisse du CFA, ce qui va à l'encontre des données de la littérature, mais ce résultat est à mettre en regard du faible échantillonnage.

En revanche nous avons retrouvé une corrélation entre les doses de cyclophosphamide et la baisse de l'AMH chez les patientes traitées pour un cancer du sein.

Ces résultats sont comparables à l'ensemble des données de la littérature à ce sujet [10].

Les patientes de notre centre étaient bien suivies sur le plan gynécologique depuis la fin de leur traitement. Pour autant, cela ne signifie pas qu'une évaluation de leur fertilité a pu leur être proposée. Or, dès 2012, le rapport conjoint de l'ABM et de l'InCA soulignait l'importance de ce suivi et recommandait la mise en place d'un suivi : « Les mêmes équipes pluridisciplinaires qui prennent en charge la préservation de la fertilité avant les traitements doivent pouvoir recevoir les patient(e)s afin de prendre en charge les déficits éventuels des fonctions endocrines et de reproduction, et les conseiller quant à leur possibilité d'envisager une procréation, soit dans les conditions naturelles, soit par recours, dans des conditions techniques à expliquer, aux gamètes ou tissus germinaux dont la conservation avait été réalisée ».

L'importance du suivi des patients a été reprise dans le Plan Cancer 2014-2019.

Dans notre étude, le questionnaire a montré l'intérêt des patientes interrogées pour une consultation de suivi.

Nous pensons qu'au moins une consultation avec un médecin spécialiste de la reproduction devrait être proposée, de préférence dans le CECOS où la préservation de fertilité a été faite. En effet, cette consultation a pour but de revoir la patiente ou le couple pour répondre aux questions concernant leur capacité à concevoir et sur les solutions pouvant leur être proposées pour mener à bien leur projet parental. Elle permet également de réaliser un bilan de réserve ovarienne pour évaluer l'impact éventuel des traitements sur celle-ci, et de déceler ainsi une éventuelle IOP.

En cas d'altération trop importante de la réserve ovarienne et de l'absence de survenue de grossesse spontanée, le couple pourra être informé et conseillé sur les différents recours possibles : techniques d'AMP intraconjugal, utilisation des gamètes et/ou embryons cryopréservés avant le traitement gonadotoxique, et éventuellement sur le recours ultime au don de gamètes ou à l'adoption.

Une collaboration avec le gynécologue habituel de la patiente ou son médecin traitant peut également être initiée à la suite de cette consultation.

Enfin, la consultation de suivi permettrait de discuter de l'éventualité de renouveler la préservation de fertilité à distance des traitements. En effet, le nombre d'ovocytes vitrifiés avant la mise en route des traitements peut être insuffisant pour obtenir des chances de grossesse élevées. Des préservations supplémentaires pourraient ainsi être proposées à ces patientes dont la durée de fécondité est réduite par l'apparition d'une insuffisance ovarienne précoce.

Cette procédure doit avoir lieu suffisamment à distance des traitements pour éviter l'effet mutagène des molécules et s'éloigner de la période d'incidence maximale des rechutes. Un à trois cycles de recueils pourraient être proposés pour obtenir un nombre optimal d'ovocytes et accroître les chances de grossesse ultérieure.

Nous voudrions instituer cette consultation de façon systématique pour toutes les patientes préservées dans le centre, en collaboration avec l'équipe des cliniciens du centre.

Celle-ci pourrait être annoncée dès la prise en charge initiale dans notre centre pour la préservation de fertilité.

La proposition d'une consultation de fertilité au décours du suivi oncologique de la rémission, pourrait permettre de réduire le nombre important de patientes perdues de vue (36.1 %).

Une collaboration avec les médecins oncologues nous adressant les patientes au CECOS serait précieuse en ce sens. En effet, très souvent, une fois guéries, les patientes désireuses d'être informée sur leur fertilité ne savent pas vers qui se tourner.

Au décours du suivi de la rémission de leurs patientes, le médecin oncologue pourrait inclure une consultation au CECOS dans ce but, même en cas d'absence de projet parental immédiat.

## **V. CONCLUSION**

Notre étude a permis grâce à des évaluations qualitatives et quantitatives de soulever plusieurs éléments importants dans la prise en charge des patientes en oncofertilité.

Elle a également confirmé l'impact négatif bien connus des traitements chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques sur la réserve ovarienne.

Elle a montré l'intérêt d'une consultation de suivi au CECOS de Nice. La mise en place de cette consultation de manière systématique devrait permettre de prolonger la prise en charge de nos patientes au-delà de la simple préservation avant traitement afin de participer à l'amélioration de leur qualité de vie après guérison, et si besoin de les accompagner dans leur projet parental.

## ANNEXES

### Questionnaire de suivi après préservation de fertilité au CECOS

Madame,

Vous avez bénéficié d'une préservation de la fertilité dans notre centre avant un traitement potentiellement gonadotoxique. Dans le cadre des recommandations du Plan Cancer 2014-2019 dont les dispositions sont appliquées par le réseau Onco Paca Corse, nous souhaitons mettre en place une consultation de suivi à la fin du traitement oncologique.

Pour nous aider à mettre en place cette consultation, nous vous invitons à répondre à ce questionnaire. Il nous permettra de connaître vos besoins, et votre ressenti durant ce parcours difficile.

Veuillez noter que vos réponses sont soumises au secret médical et seront anonymisées.

Nous vous remercions par avance très sincèrement pour votre participation et nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

L'équipe du CECOS

*« Les informations recueillies dans ce questionnaire font l'objet d'un traitement informatique afin de réaliser cette étude et sont conservées 2 ans. Le responsable du traitement informatique est le Directeur Général du CHU de Nice. La base juridique de ce traitement est l'intérêt légitime poursuivi par le CHU de Nice pour améliorer la prise en charge de cette pathologie. Pour en savoir plus sur la gestion des données personnelles par le CHU de Nice et vos droits, vous pouvez consulter la politique de confidentialité sur le site du CHU de Nice »*

#### 1. Identité

- a. **Nom :**
- b. **Prénom :**
- c. **Date de naissance :**

#### 2. Indication / Traitements reçus

- a. **Pour quelle maladie votre préservation de fertilité a-t-elle été réalisée ?**
- b. **Quel traitement avez-vous eu ?**
  - **Chimiothérapie :**  oui  non  ne sait pas
    - **Si possible nom(s) de la (des)molécule(s) et dose totale reçue :**
    - **Date de début du traitement :**
    - **Date de fin du traitement :**
  - **Radiothérapie :**  oui  non  ne sait pas
    - **Date de début du traitement :**
    - **Date de fin du traitement :**
  - **Autre :**
- c. **Nom de l'oncologue :**

d. **Lieu de prise en charge :**

3. **Avant la préservation de fertilité**

**vos cycles menstruels étaient-ils:**

- réguliers
- irréguliers
- absence de cycles
- sous contraception (précisez : .....)
- ne sait pas

4. **Préservation de fertilité**

a. **Lors de votre prise en charge au CECOS, avez-vous estimé suffisantes les informations données par les médecins (oncologues, gynécologues, biologistes) sur les effets de votre traitement sur la fertilité ?**

oui  non  ne sait pas

b. **Pensez-vous avoir été suffisamment informée sur les techniques de préservation de fertilité ?**

oui  non  ne sait pas

c. **Auriez-vous souhaité avoir une consultation avec un psychologue au CECOS ?**

oui  non  ne sait pas

5. **Après traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie)**

a. **Avez-vous présenté l'un des symptômes suivants :**

- Des bouffées de chaleur ?  oui  non  ne sait pas
- Une sécheresse vaginale ?  oui  non  ne sait pas
- Des troubles de l'humeur ?  oui  non  ne sait pas
- Des troubles du sommeil ?  oui  non  ne sait pas

b. **Avez-vous retrouvé des cycles menstruels ?**

oui  non  ne sait pas

**Si oui, combien de temps après la fin du traitement ?**

c. **Avez-vous pris ou prenez-vous :**

- Un traitement hormonal substitutif ?  Oui  non  ne sait pas

- Une contraception ?  Oui  non  ne sait pas , si oui type :

**d. Avez-vous eu un suivi gynécologique pendant et depuis la fin de votre traitement ?**

oui  non  ne sait pas

**e. Avez-vous eu une échographie des ovaires à la fin du traitement ? (avec compte des follicules antraux) Si oui, merci de joindre le résultat et la date de réalisation**

oui (résultats : \_\_\_\_\_ )  non  ne sait pas

**f. Avez-vous eu une prise de sang pour bilan hormonal à la fin du traitement ? (FSH, LH, AMH), si oui, merci de noter les résultats et la date de réalisation**

oui (FSH : \_\_\_\_\_ LH : \_\_\_\_\_ AMH : \_\_\_\_\_ )  non  ne sait pas

**6. Projet parental**

**a. Avez-vous un projet parental ?**

oui  non  ne sait pas

**b. Envisagez-vous d'avoir recours à :**

- Une Aide Médicale à la Procréation
- avec utilisation de vos propres ovocytes
  - avec don d'ovocyte
- L'adoption
- Autre :

**c. Vers quelle option vous tourneriez-vous en priorité :**

- Une Aide Médicale à la Procréation
- avec utilisation de vos propres ovocytes
  - avec don d'ovocyte
- L'adoption
- Autre :

**d. Seriez-vous intéressée par une consultation avec un spécialiste de la fertilité pour évaluer l'effet que votre traitement a pu avoir sur votre fertilité (au moins 1 an après la fin du traitement) ?**

oui  non  ne sait pas

## BIBLIOGRAPHIE

1. Al-Hasani S, Diedrich K, Van der Ven H, Reinecke A, Hartje M, Krebs D. Cryopreservation of human oocytes. *Hum Reprod.* 1987 Nov;2(8):695-700.
2. Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod.* 2018 Nov 1;33(11):2051-2059.
3. Bahadur G, Steele SJ. Ovarian tissue cryopreservation for patients. *Hum Reprod.* 1996 Oct;11(10):2215-6.
4. Bénard J, Calvo J. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016. May;45(5):424-44.
5. Ben-Haroush A, Farhi J, Ben-Aharon I, Sapir O, Pinkas H and Fisch B. High yield of oocytes without an increase in circulating estradiol levels in breast cancer patients treated with follicle-stimulating hormone and aromatase inhibitor in standard gonadotropin-releasing hormone analogue protocols. *Isr Med Assoc J* 2011. 13(12): 753-756.
6. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Aug;33(8):971-80
7. Broekmans F, Visser J, Laven J, Broer SL, Themmen A, Fauser B. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Nov;19(9):340-7.
8. Byrne J, Fears T, M, Gail MH, Pee D, Connelly R, Austin DF & al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Mar;166(3):788-93.
9. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol.* 2010 Mar;19(1):e47-55.
10. Charpentier AM, Chong AL, Gingras-Hill G, Ahmed S, Cigsar C, Gupta A & al. Anti-Müllerian hormone screening to assess ovarian reserve among female survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 2014 8:548–554
11. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet.* 1986 Apr 19;1(8486):884-6.
12. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4.
13. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018 Dec 1;33(12):2222-2231.
14. Constine L, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF & al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993 Jan 14;328(2):87-94

15. Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. Contrôle génétique du capital folliculaire. EMC - Gynécologie · January 2013
16. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B & al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. Eur J Cancer Prev. 2017 Nov;26(6):461-468.
17. Creux H, Monnier P, Son WY, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. J Assist Reprod Genet. 2018 Apr;35(4):583-592.
18. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. Reprod Biomed Online. 2010 Feb;20(2):280-5.
19. Decanter C, Robin G, Mailliez A, Sigala J, Morschhauser F, Ramdane N & al. Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. Reprod Biomed Online. 2018 May;36(5):543-551.
20. Delotte J, Thibault E, Fatfouta I, Saias-Magnan J, Pibarot M, Courbière B. Préservation de la fertilité féminine en oncologie. Oncologie 2013 15: 217–224
21. Demeestere I, Brice P, Peccatori F, Kentos A, Dupuis J, Zachee P & 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. 2016 34(22): 2568-2574.
22. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen C, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. Fertil Steril. 2013 May;99(6):1514-22.
23. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J & al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004 Oct 16-22;364(9443):1405-10.
24. Gosden RG, Baird DT, Wade JC. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196° degrees c. Hum reprod. 1994 Apr;9(4).
25. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA & al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. Lancet Oncol 2014 . Oct15(11): 1215-1223.
26. Hovatta O, Silye R, Krausz T, Abir R, Margara R, Trew G & al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. Hum reprod, 1996, vol 11, abstract book 1, p 169.



27. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):855-64.
28. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977 Apr;39(4):1403-9.
29. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Human reproduction* 1999, 14(12), 3077–3079.
30. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Carducci Artensio A . Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) *Hum Reprod Update*. Mar-Apr 2010;16(2):113-30.
31. Lambertini L, Del Mastro L , Pescio MC, Andersen CY, Azim Jr HA , Peccatori FA & al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 Jan 4;14:1.
32. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Nyboe Andersen A . Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jan;83(1):96-102.
33. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer .*Br J Cancer*. 2007 Jun 18;96(12):1808-16.
34. Margulies AL , Berveiller P, Mir O, Uzan C, Chabbert-Buffet N, Rouzier R. Pregnancy after breast cancer: an update. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012 Sep;41(5):418-26.
35. Mazon R, Maroun P, Cao K, Mbagui R, Slocker-Escarpa A & al. Impact of radiotherapy on female fertility. *Bull Cancer*. 2015 May;102(5):470-6.
36. McLaughlin M, Albertini DF , Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod*. 2018 Mar 1;24(3):135-142.
37. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S . Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep;19(18):3418-25.
38. Oktay K, Turan V, Bedeschi 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*. 2015 Aug 1; 33(22): 2424–2429.

39. Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Kaspers GJL, Lambalk CB, van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review *Cancer Treat Rev*. 2017 Feb;53:10-24.
40. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Mar 26;12:26.
41. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, Giacobini P, Dewailly D, Pigny P. How to deal with the different serum AMH kits in France in 2017? *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017 Oct;45(10):558-565.
42. Pereira N, Hancock K, Cordeiro NC, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Oct;32(10):823-826.
43. Perrin J, Saïas-Magnan J, Broussais F, Bouabdallah R, D'Ercole C, Courbiere B. First French live-birth after oocyte vitrification performed before chemotherapy for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):663-666.
44. Poirot C, Fortin A, Lacorte JM, Akakpo JP, Genestie C, Vernant JP & al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod*. 2019 Jun 4;34(6):1083-1094.
45. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, & al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):139-155.
46. Sakurai K, Enomoto K, Amano S. Recovery of menstruation after long-term chemotherapy and endocrine therapy in pre-menopausal patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Apr;137(4):615-20.
47. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):77-86.
48. Signorello L, Cohen S, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE & al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Oct 18;98(20):1453-61.

49. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. May-Jun 2004;10(3):251-66.
50. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011 Sep 1;129(5):1225-36.
51. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D & al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Aug 19;106(9):dju207.
52. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482968.
53. Trounson A, Peura A, Kirby C. Ultrarapid freezing: a new low-cost and effective method of embryo cryopreservation. *Fertility and Sterility*. 1987 Nov; 48(5) : 843-85
54. Wallace WHB, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child*. 2003 Jun;88(6):493-6.
55. Wallace WHB, Richard A Anderson, D Stewart Irvine. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005.
56. Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to -196 degrees and -269 degrees C. *Science*. 1972 Oct 27;178(4059):411-4.
57. Whittingham DG. Fertilization in vitro and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at -196 degrees C. *J Reprod Fertil*. 1977 Jan;49(1):89-94.
58. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkman CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. 1984. PMID: 6745463 No abstract available.
59. Référentiel de la préservation féminine de l'AP-HP. Décembre 2018
60. Agence de la biomédecine et Institut National du cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. État des connaissances et propositions. 2012
61. <https://www.oncopaca.org>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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