



HAL
open science

Chances de grossesse en don d'ovocytes après radio-chimiothérapie : étude comparative avec les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée idiopathique

Marion Caffet

► To cite this version:

Marion Caffet. Chances de grossesse en don d'ovocytes après radio-chimiothérapie : étude comparative avec les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée idiopathique. Gynécologie et obstétrique. 2021. dumas-03280771

HAL Id: dumas-03280771

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03280771>

Submitted on 7 Jul 2021

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

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



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE
DE MÉDECINE D'AMIENS



Année 2021

N° 2021-50

**CHANCES DE GROSSESSE EN DON D'OVOCYTES
APRÈS RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE : ÉTUDE
COMPARATIVE AVEC LES PATIENTES
PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE OVARIENNE
PRÉMATURÉE IDIOPATHIQUE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue le jeudi 3 juin 2021

Par

Marion CAFFET

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri COPIN

MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Florence SCHEFFLER

Monsieur le Professeur Moncef BENKHALIFA

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Ce travail est présenté sous la forme d'un article scientifique, qui a été traduit en anglais, et a été soumis en vue d'une publication dans une revue scientifique internationale.

REMERCIEMENTS

À mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Henri COPIN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Histologie - Embryologie - Cytogénétique

Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

Pôle « Femme - Couple - Enfant »

Responsable de l'UF de Cytogénétique du Laboratoire de Génétique Constitutionnelle

Pôle « Biologie, Pharmacie et Santé des Populations »

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

CHU Amiens Picardie

Vous me faites l'honneur de présider ma soutenance de thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes plus vifs remerciements, et de mon profond respect.

Je vous remercie pour votre bienveillance, votre humour, et votre accueil dans le service au cours de mon internat.

J'espère vous croiser à l'occasion pour échanger une petite bise !

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Moncef BENKHALIFA

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

Pôle « Femme - Couple - Enfant »

CHU Amiens Picardie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et de siéger au sein de ce jury de thèse.

Vous me faites l'honneur d'être parmi nous en ce jour si particulier pour moi.

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance, et de mon profond respect.

Madame le Docteur Florence SCHEFFLER

Praticien Hospitalier

Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

Pôle « Femme - Couple - Enfant »

CHU Amiens Picardie

*Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et de m'avoir
conseillée dans ce travail.*

*Un très grand merci pour ta pédagogie, ton engagement et ton soutien à notre belle
spécialité : la gynécologie médicale. Sache que les demi- journées de consultation à tes côtés
ont été pour moi un réel plaisir, et un enrichissement professionnel et personnel.*

*J'ai aussi beaucoup aimé discuter avec toi de l'avancée de nos « projets travaux » lors de
mon semestre passé au CHU.*

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Histologie et Embryologie

Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

Pôle « Femme - Couple - Enfant »

CHU Amiens Picardie

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail de thèse, et je t'adresse, ici, mes plus sincères remerciements et mon profond respect.

Je te remercie chaleureusement pour la confiance que tu m'as accordée, ta disponibilité malgré un emploi du temps universitaire déjà bien chargé, et pour avoir toujours répondu à mes nombreuses questions avec le sourire. Merci d'avoir partagé tes précieuses connaissances, et de m'avoir guidée dans ce sujet de thèse qui me passionne et que j'ai eu à cœur de développer au mieux.

Merci également pour la qualité de la formation dont j'ai pu bénéficier à tes côtés, autant pratique que théorique.

Merci enfin pour ton accueil et tes conseils au fil de mon internat de gynécologie médicale, ainsi que pour ta gentillesse et ta patience. J'espère être à la hauteur de tes enseignements.

À ma famille, mes amis, mes collègues,

À *mon Papa*, j'espère être chaque jour à la hauteur de tes espérances. Je sais que de là-haut tu me donnes la force et le courage nécessaires pour faire de mon mieux au quotidien. Merci de m'avoir transmis cette force de caractère qui m'a permis d'arriver au bout de ce long chemin ; mais aussi ce petit grain de folie qui me permet de décompresser par moment pour tenir le coup. Je sais que tu veilles sur moi, et que tu dois être spécialement fier aujourd'hui. En ce jour si spécial tu me manques tellement !

« Te dire que ma vie est toujours pleine de toi, et que mille fois par jour je t'envoie mes pensées dans l'espoir qu'elles t'atteignent... », Guillaume Musso, *Je reviens te chercher*.

À *Simon, mon Bibou*, merci pour ton amour, ta confiance, ton soutien et ta présence, tout au long de ces années de médecine. Tu as vécu toutes ces péripéties au premier rang ! Merci de m'avoir écoutée chaque soir raconter mes journées de travail à l'hôpital, pas toujours très drôles. Merci d'avoir supporté les soirées et week-ends seul, et de t'être si bien occupé de Marius, quand j'étais de garde. Merci de rendre mon quotidien si agréable, et de m'encourager chaque jour à être meilleure. Merci pour notre cocon douillet dans le Nord, chez nous, où je me sens si bien, et qui me permet de m'apaiser chaque soir après une journée à l'hôpital, et de nous retrouver. Nous allons bientôt écrire un nouveau chapitre à 4, et voir grandir nos enfants entourés de ceux que l'on aime. J'espère que nos planètes resteront bien alignées... MERCI ! Je t'aime tellement !

À *Marius*, ce 7 mars 2018 a changé ma vie à tout jamais. Je suis tellement heureuse d'être ta maman ; tu m'éblouis chaque jour par tes progrès. Je ne me lasse pas de te découvrir, de t'accompagner, et de regarder tes yeux si pétillants. Merci d'être ce petit garçon si attachant, joyeux et malicieux qui égaye mes journées et me fait oublier tout le reste. Tu seras un grand frère génial « mon Marius que j'aime d'amour de ma vie ! »

À *ma Maman*, ce jour important pour moi est l'occasion de te remercier, une fois encore, pour m'avoir accompagnée pendant ces longues années d'études. Merci de m'avoir laissée réviser pendant des heures sur la table de la cuisine, au milieu de votre « brouhaha » qui me reconfortait tant. Merci de m'avoir donné la chance de faire ce dont j'ai toujours rêvé. Merci pour ton écoute, ta patience et pour avoir toujours eu les mots reconfortants et encourageants

qui me permettraient de continuer à avancer, afin de devenir celle que je suis aujourd'hui. Tu es une maman exceptionnelle !

La vie n'a pas été facile avec toi, avec nous, mais je pense que l'on a appris à vivre et à profiter différemment ; alors profitons de ce beau moment ! Je t'aime.

À ma sœur Solène, merci pour ce lien si fort qui nous unit toutes les deux, et notre complicité si précieuse à mes yeux. Merci pour ton extravagance et ton sourire si communicatif. Je n'aurais pas pu rêver meilleure colocataire pour le début de mon externat dans notre super appartement à Lille ; et nous n'aurions pas pu choisir meilleure marraine pour Marius. Merci pour nos appels téléphoniques « pour ne rien dire » plusieurs fois chaque semaine (jour ?), même si maintenant nous avons la chance de nous voir beaucoup plus souvent. Je suis tellement heureuse de te voir épanouie dans ton travail d'institutrice, dans les travaux de votre maison, et récemment dans ton rôle de jeune maman, entourée de Luce et Edouard.

À ma sœur Léonie, merci de rester mon « petit bébé » même si tu es maintenant une belle jeune femme avec ton « petit » caractère ! Je pense que tu as enfin trouvé ta voie, et que tu seras aussi épanouie dans ce que tu feras que moi. Je suis fière de toi. Soyez heureux avec Victor dans votre bel appartement.

Je suis tellement heureuse d'être revenue dans le Nord pour profiter de vous. Je serai toujours là pour vous deux. Je vous aime.

À Martial, merci d'avoir redonné le sourire à Maman, et de prendre soin d'elle au quotidien. Vous vous êtes bien trouvés tous les 2 !

À mes grands-parents, à mon tour de prendre soin de vous, et de m'inquiéter pour vous. De beaux moments en famille nous attendent encore !

À ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts il y a maintenant 9 ans. Merci à toi Véro pour tes petites attentions faites mains, et à toi Hugues pour ton humour. On fait partie de la même famille à présent.

À mes amis nordistes, non médecins (et rien que pour ça merci !), merci pour toutes nos folles soirées lors de mes années d'externat à Lille. C'est inoubliable ! J'ai essayé, malgré des études prenantes, d'être présente à chaque grand événement de vos vies. Quel bonheur à

présent de voir nos enfants grandir ensemble, et de continuer à évoluer dans nos vies respectives. Merci pour votre amitié si précieuse, merci d'être vous.

À mes copines d'externat, *Julie, Alice, Marie, Claire, Sophie*, merci pour ces années de stages, de cours, de séances de révisions à la BU, de soirées de conférences. Merci Julie pour le petit séjour chez tes parents lors de l'ECN. La distance nous a éloignées maintenant mais j'espère avoir de vos nouvelles plus souvent.

À *Charlotte*, la plus belle rencontre de mon internat ! Merci de m'avoir prise sous ton aile comme tu l'as fait ! Merci pour ton soutien, ta confiance, et tes bons conseils durant toutes ces années. Merci d'avoir aussi bien guidé mes premiers pas d'interne à Senlis ; rien n'aurait été pareil sans toi ! Merci de m'avoir transmis le flambeau à Senlis, et d'avoir essayé de faire en sorte que l'aventure Senlisienne continue pour moi, pour les patientes et pour le service ; mais finalement, encore une fois, je suis tes pas et retourne auprès de ma famille. J'aurais adoré retravailler avec toi, on aurait fait un sacré duo ! Je te souhaite tout le bonheur, professionnel et personnel, que tu mérites dans ta nouvelle vie. Tes patientes ont de la chance de t'avoir comme gynécologue. Merci pour tout !!!

À *Anaïs*, merci pour ton implication pour moi, et pour Senlis. Merci pour tes coups de fil rassurants et tes bons conseils quand j'en avais besoin. Je te souhaite tout l'épanouissement professionnel et personnel que tu espères.

Merci à mes co-internes de gynécologie médicale picardes : cela a toujours été un plaisir pour moi de travailler et d'échanger avec vous ; la Gynécologie Médicale en Picardie est entre de bonnes mains !

Un merci spécial à *Claire* et *Cécile* qui ont partagé mon premier semestre à Senlis. J'ai eu de la chance de vous avoir à mes côtés pour vivre nos premières aventures de jeunes internes. Merci d'avoir cherché à comprendre mon débit de parole soutenu, associé à mon accent et mes expressions ch'tis. Merci Sushi Ki et Picard pour nos repas d'astreinte !

Merci à tous mes co-internes qui ont partagé ma vie pendant ces 4 années. Merci pour leur aide, pour avoir supporté parfois mes humeurs et ma grande babelle : *Pauline, Camille, Maité*,

Amaury, Mathilde, Tiphany, Marie-Laure, Charlotte, Lydie, David, Hugo, Solène, Zeineb.
Que de bons souvenirs ensemble

À *Jean-Patrick et toute l'équipe de Senlis*, merci pour la confiance que vous m'avez accordée dès le début de mon internat et pour vos enseignements. Je suis heureuse d'avoir travaillé à vos côtés durant 3 semestres. Merci pour l'autonomie que vous m'avez permise d'acquérir en AMP. Je vous souhaite bonne continuation, accrochez-vous !

Merci aux gynécologues du service d'AMP d'Amiens pour leurs conseils et leur disponibilité : *Rosalie, Florence, Emmanuelle, Mélyne, Mr Barbier.*

Merci à toute l'équipe également : *les secrétaires, les technicien(ne)s, les sages-femmes, mes co-internes de biologie Vincent et Elodie, les biologistes, l'équipe de cytogénétique et Isabelle.*

À *l'équipe du CH de Compiègne : Jennifer, Claire, Stéphanie, Johanna, Mme Merville, Laurent, Abdel, Mr Fahd, Mr Baalbaky, et les sages-femmes*, merci de m'avoir accueillie pendant mes trois semestres d'obstétrique. Merci pour votre pédagogie, votre bonne humeur, votre écoute et votre gentillesse. Merci pour toutes ces gardes « de folie ». Je m'y suis sentie « comme à la maison » et j'ai tellement appris avec vous. Je vous souhaite le meilleur !

Un merci tout particulier à *Claire*, pour m'avoir suivie pendant ma première grossesse, et à *Jennifer, Anne et Gala* pour leur patience et leur bienveillance, pour l'arrivée dans nos vies de Marius.

À *l'équipe d'Oncologie Médicale de l'Institut Curie à Paris*, et particulièrement à *Marie-No, Dalila, Pierre-Adrien et Valérie*, merci pour leur accueil, leur sympathie et leur compréhension lors de ce semestre au retour de mon congés maternité l'été 2018. Je voulais découvrir les facettes de la cancérologie gynécologique : je sais maintenant que je n'orienterai pas mon activité en ce sens. Mais j'admire votre travail et votre dévouement quotidien aux côtés des patients. Bravo à vous d'avoir choisi cette spécialité !

Enfin merci à *l'équipe d'AMP-gynécologie du CH de Calais : Philippe et Florian : nos biologistes préférés ; Véro, Aurélie, Elodie : nos techniciennes rayonnantes ; Laetitia : notre secrétaire de choc ; Sylvie, Mélissa, Amélie, et Hélène : nos sages-femmes sans lesquelles rien ne serait possible, Franck et Mr Avlessi : la touche masculine côté gynéco ; Me Fourika et Stéphanie : notre psycholove ; et enfin mon girls band de folie : Estelle, Neelam, Fantine,*

Marie-Claire, Capucine !!! Sans oublier celles qui sont parties : Armelle, Caro, Juliette, Clem... Merci de m'avoir offert cette opportunité inespérée, de me faire confiance et de m'accueillir dans le service depuis 1 an et demi. Je suis heureuse de faire partie d'une équipe jeune, sympathique, dynamique, et pleine de projets. J'ai hâte de continuer mon chemin professionnel à vos côtés !

Chances de grossesse en don d'ovocytes après radio-chimiothérapie : étude comparative avec les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée idiopathique.

INTRODUCTION - L'incidence des cancers augmentant, et la mortalité par cancer diminuant, de plus en plus de patientes sont soumises aux conséquences à long terme sur la fertilité des traitements anticancéreux. La chimiothérapie et la radiothérapie engendrent chez ces patientes la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), nécessitant parfois le recours au don d'ovocytes (DO). L'action de ces thérapeutiques sur les cellules étant non sélective, il est intéressant de se poser la question de leur impact au niveau endométrial. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les chances de grossesse chez ces patientes, comparativement à des patientes, également prises en charge en DO, mais présentant une IOP idiopathique. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'évolution et aux complications obstétricales de ces grossesses. Et enfin, nous avons tenté d'identifier des critères pronostiques cliniques et biologiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES - Une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, descriptive et comparative, a été menée au CHU d'Amiens entre janvier 2010 et décembre 2020, concernant 40 tentatives de transfert embryonnaire dans le groupe « IOP cancer » et 236 dans le groupe « IOP idiopathique ».

RÉSULTATS - Les chances de grossesse, exprimées par le taux d'implantation par transfert embryonnaire ($\beta\text{HCG} \geq 100\text{UI/L}$), sont significativement plus faibles dans la population « IOP cancer » comparativement aux « IOP idiopathique ». Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant l'évolution des grossesses obtenues. Par contre, on retrouve plus de complications de type pré éclampsie ou retard de croissance intra-utérin dans le groupe « IOP cancer ». Enfin, certains facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont montré des résultats significatifs sur les chances de grossesse en DO : l'âge, l'IMC, la consommation de tabac, chez la donneuse et la receveuse (RO) ; le tabac et les caractéristiques spermatiques chez le conjoint de la RO ; l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre de la RO ; les traitements reçus par la RO ; le type d'embryons transférés, et leur qualité.

DISCUSSION - Les chances de grossesse en DO sont moins importantes chez les patientes ayant reçu des traitements anticancéreux, comparativement aux « IOP idiopathique ». De plus, ces patientes présentent plus de complications obstétricales de nature vasculaire. Certains facteurs pronostiques cliniques et biologiques aident à informer les couples sur leurs chances de grossesse en DO, et sur les règles hygiéno-diététiques permettant d'améliorer leurs tentatives. Et malgré les progrès des techniques de préservation de la fertilité, la problématique de l'implantation embryonnaire reste un sujet central à prendre en compte.

Mots clés : Cancer – Radio-chimiothérapie - Insuffisance ovarienne prématurée - Don d'ovocytes - Implantation embryonnaire - Taux de grossesses.

INTRODUCTION

Contexte de notre étude

Le désir de grossesse, après la prise en charge d'une pathologie cancéreuse, est une question essentielle. En effet, l'incidence globale des cancers dans nos pays développés, ne cesse d'augmenter (environ 382 000 nouveaux cas : 204 600 chez les hommes et 177 400 chez les femmes, en 2018 en France) [1-2]. Parmi les patientes traitées pour un cancer en France, environ 4% sont en âge de procréer (femmes de moins de 35 ans), soit approximativement 10 000 patientes actuellement ; et 1 à 2% sont des enfants de moins de 15 ans, soit environ 1 750 nouveaux cas par an [1-2].

La survie des patientes s'améliore (taux standardisé de mortalité par cancer en baisse de 0,7% par an entre 2010 et 2018 chez les femmes) du fait de la précocité des diagnostics et de l'efficacité des traitements. Avec les protocoles actuels de radiothérapie et/ou chimiothérapie, les trois quarts des malades traitées pour une pathologie maligne avant l'âge de 45 ans, ont une survie d'au moins 5 ans [2-3].

Il en résulte donc un accroissement du nombre de femmes survivant à des pathologies cancéreuses, soumises aux conséquences à long terme des traitements anticancéreux, notamment sur leur fertilité [4].

Le parcours thérapeutique en cancérologie peut impacter fortement la fertilité d'une femme : d'une part, par la toxicité directe des traitements anticancéreux sur les fonctions ovariennes (gonadotoxicité) [5-8] ; et d'autre part, par le délai imposé [9-10], après des traitements antimétaboliques ou radiations ionisantes, avant de pouvoir envisager une grossesse, afin d'éviter tout risque tératogène et d'éventuelles malformations chez les fœtus [4].

La chimiothérapie et la radiothérapie, notamment abdomino-pelvienne ou corporelle totale, ont une toxicité directe sur les follicules en cours de croissance, engendrant un trouble de la maturation folliculaire, et expliquant, dans de nombreux cas, la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) [11-12]. L'IOP se définit cliniquement par une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 6 mois, survenant avant l'âge de 40 ans ; et biologiquement par un hypogonadisme hypergonadotrope associant un taux de gonadotrophines d'origine hypophysaire élevé avec une Follicle Stimulating Hormone (FSH) supérieure à 40UI/L, et un

taux d'hormones ovariennes périphériques, à savoir œstradiol et hormone antimüllérienne (AMH), bas voire effondré, sur 2 prélèvements sanguins distincts réalisés à plus de 4 semaines d'intervalle. Bien que l'échographie pelvienne ne soit pas essentielle pour affirmer le diagnostic d'IOP, on retrouve fréquemment une muqueuse endométriale fine (< 5mm), un petit volume ovarien, et un compte des follicules antraux (CFA) inférieur à 5 [13].

Les patientes atteintes d'IOP présentent donc des anomalies du cycle menstruel de type aménorrhée primaire ou secondaire, expliquant donc leur infertilité. On retrouve également dans cette population de patientes, du fait de la carence oestrogénique engendrée, les signes du syndrome climatérique de la ménopause.

Le risque que la patiente soit atteinte, à distance de son traitement anticancéreux, d'une IOP, dépend de plusieurs facteurs [4], dont on retiendra : l'âge de la patiente au moment de son traitement anticancéreux [14-15], la nature des produits de chimiothérapie utilisés [14-17] (Tableau 1), le champ d'irradiation intéressé (radiothérapie abdomino-pelvienne ou région hypothalamo-hypophysaire principalement) et son étendue, la dose de rayons administrée et son fractionnement [17] [5].

Risque élevé > 80% ACI	<u>Agents alkylants :</u> Cyclophosphamide Busulphan Melphalan Ifosfamide Chlorambucil Moutarde azotée
	<u>Protocoles avec procarbazine :</u> MOPP, COPP, MVPP, BEACOPP
	<u>Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein :</u> 6 CMF, FEC ou FAC > 40 ans
	Protocoles d'autogreffe de CSH
	Irradiation pelvienne sans ovariopexie
Risque intermédiaire 30-70% ACI	Cisplatine Adriamycine
	<u>Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein :</u> 6 CMF, FEC ou FAC entre 30 et 40 ans, ou 4 AC > 40 ans
Risque faible < 20% ACI	Méthotrexate 5-Fluorouracile Vincristine Actinomycine D Bleomycine 6-Mercaptopurine
	Anthracyclines et Cytarabine (LAM) Traitement de la LAL
	<u>Protocoles sans alkylants :</u> ABVD, CHOP, COP, CVP
	<u>Chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein :</u> 6 CMF, FEC ou FAC < 30 ans, ou 4 AC < 40 ans
	Irradiation pelvienne avec ovariopexie
Risque inconnu ACI	Taxanes Oxaliplatine Irinotecan Inhibiteurs de tyrosine kinase Anticorps monoclonaux Thérapies ciblées

Tableau 1 : Risque d'aménorrhée chimio-induite (ACI) ou radio-induite selon les types de traitements anticancéreux

Les patientes actuellement prises en charge en don d'ovocytes (DO) dans le cadre d'une IOP secondaire à des traitements anticancéreux, sont celles n'ayant pu bénéficier d'aucune préservation de la fertilité (PF) car ces techniques n'étaient pas encore disponibles [18].

Encadré par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 (révisée en juillet 2011) [19], le DO est volontaire, anonyme et gratuit. Il se pratique dans des Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et du Spermé humains (CECOS), au sein d'établissements de santé autorisés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) [20-23].

Problématique de notre réflexion

Les médicaments de chimiothérapie, selon leur classe, agissent à différentes étapes du cycle cellulaire, et de façon non sélective, ce qui occasionne des effets indésirables comme l'IOP au niveau ovarien [24] [6]. On peut aussi se poser la question de leur impact sur les cellules au niveau utérin et endométrial, et donc leur influence sur les chances de grossesse en DO, et le devenir de ces grossesses après de tels traitements.

De même, la radiothérapie fait souvent partie des options de traitement contre le cancer. Il s'agit d'une méthode utilisant localement les propriétés des radiations ionisantes pour éliminer les cellules cancéreuses, en provoquant des dégâts majeurs au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) [25-26]. Certaines cellules des tissus sains avoisinants peuvent également être lésées, engendrant une fibrose tissulaire [27], une diminution de la vascularisation, et une perte d'élasticité des tissus [28].

Il est dès lors légitime de se poser la question de l'impact de ces deux thérapeutiques oncologiques sur l'implantation endométriale, composante indispensable à l'obtention et à l'évolution d'une grossesse.

Objectif principal et objectifs secondaires de notre travail

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les chances de grossesse, par la détermination du taux d'implantation embryonnaire, chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie et/ou chimiothérapie dans la cadre d'une pathologie cancéreuse, et présentant une IOP secondaire nécessitant une prise en charge en DO, comparativement à des patientes également prises en charge en DO pour une IOP idiopathique.

Les objectifs secondaires sont de comparer, entre ces 2 populations, l'évolution des grossesses obtenues (taux de grossesses biochimiques, de grossesses extra-utérines (GEU), de fausses couches, de grossesses évolutives), et les éventuelles complications obstétricales (prééclampsie (PE), menace d'accouchement prématuré (MAP), retard de croissance intra-utérin (RCIU)), ou pathologies chez les enfants nés de ces grossesses.

Nous tenterons également d'identifier des critères cliniques et biologiques, de bon ou de mauvais pronostic, pouvant donc impacter et permettre d'estimer les chances de grossesse post-cancer en DO.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle épidémiologique rétrospective, descriptive de type comparative, monocentrique, dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie, du Pôle « Femme - Couple - Enfant », au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Amiens - Picardie ; en analysant les données des tentatives de transfert embryonnaire (frais (TEF) et congelé (TEC)) en DO, réalisées entre janvier 2010 et décembre 2020.

Les critères d'inclusion

Notre population « IOP cancer » regroupe les receveuses d'ovocytes (RO) inscrites en DO dans le cadre d'une IOP secondaire à un traitement anticancéreux de type radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Dans la population « IOP idiopathique » nous avons retenu les patientes prises en charge en DO au CHU d'Amiens pour une IOP idiopathique, c'est-à-dire sans étiologie précise identifiée.

Les critères d'exclusion

Ont été exclues de notre étude, les RO incluses présentant toute autre pathologie susceptible d'avoir un impact sur notre critère de jugement principal : donc, les patientes présentant une endométriose associée à une IOP post-cancer, une malformation utérine, ou encore un trouble de la coagulation connu pouvant avoir une influence potentielle sur l'implantation embryonnaire. Ont également été exclus les couples receveurs dont l'un des 2 membres présente une infection virale par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), la syphilis ou encore le virus Zika, car nécessitant une prise en charge particulière en circuit risque viral.

Préparation endométriale

Les RO ont bénéficié d'une préparation endométriale par oestrogénothérapie de type Provames® 2 mg, 3 comprimés par jour ; précédée d'un blocage ovarien par Décapeptyl® LP 3 mg (agoniste de la GnRH), 1 injection par voie intra musculaire à J21 du cycle précédent. Un contrôle échographique était réalisé après environ 10 jours de Provames® afin de vérifier l'aspect et l'épaisseur endométriale, avant d'introduire des ovules de progestérone Progestan® 200 mg 3 fois par jour. Un test de préparation endométriale était effectué au préalable chez les RO. Et une synchronisation était nécessaire avec le cycle de la DO pour les TEF.

Critères de jugement principal et secondaires

Pour chaque tentative de transfert embryonnaire (TEF et TEC), nous avons relevé avec précision les données à la fois cliniques et biologiques qui nous semblaient intéressantes à étudier, et qui pouvaient également être de potentiels facteurs de confusion pouvant fausser nos résultats.

Notre critère de jugement principal ou outcome, est le taux d'implantation après chaque transfert (TEF ou TEC), déterminé par un $\beta\text{HCG} \geq 100\text{UI/L}$.

Nos critères de jugement secondaires sont l'évolution des grossesses obtenues chez les « IOP cancer » en comparaison avec les « IOP idiopathique », à savoir : les taux de grossesses biochimiques, GEU, fausses couches, grossesses évolutives ; ainsi que les éventuelles complications obstétricales survenant parmi les grossesses évolutives (RCIU, prématurité, PE) ou pathologies chez les enfants nés.

Nous avons également retenu différents critères de jugement secondaires cliniques et biologiques pouvant impacter de façon pronostique les résultats.

Analyse statistique

Dans un premier temps, il a fallu comparer nos 2 populations par une analyse statistique, en utilisant un test paramétrique t de Student pour les variables quantitatives, et un test de Chi2 pour les variables qualitatives. Puis une analyse univariée a été réalisée pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires, suivie d'une analyse multivariée, selon un modèle de régression logistique ou régression Tobit selon le type de variables étudiées, afin d'annuler l'effet de potentiels facteurs de confusion. Nous avons également veillé à pondérer nos données, les 2 groupes étant différents en terme d'effectifs. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel XLSTAT 2019, et un logiciel en ligne.

RÉSULTATS

Effectifs

Nous avons retenu initialement 27 patientes « IOP cancer » inscrites en DO avec comme indication une IOP secondaire à des traitements anticancéreux par radio et/ou chimiothérapie, et 303 patientes « IOP idiopathique » prises en charge en DO dans le cadre d'une IOP idiopathique, entre janvier 2010 et décembre 2020. Et finalement, 40 tentatives de transfert embryonnaire (23 TEF et 17 TEC) ont été réalisés dans la population « IOP cancer », versus 236 dans le groupe « IOP idiopathique » (173 TEF et 63 TEC).

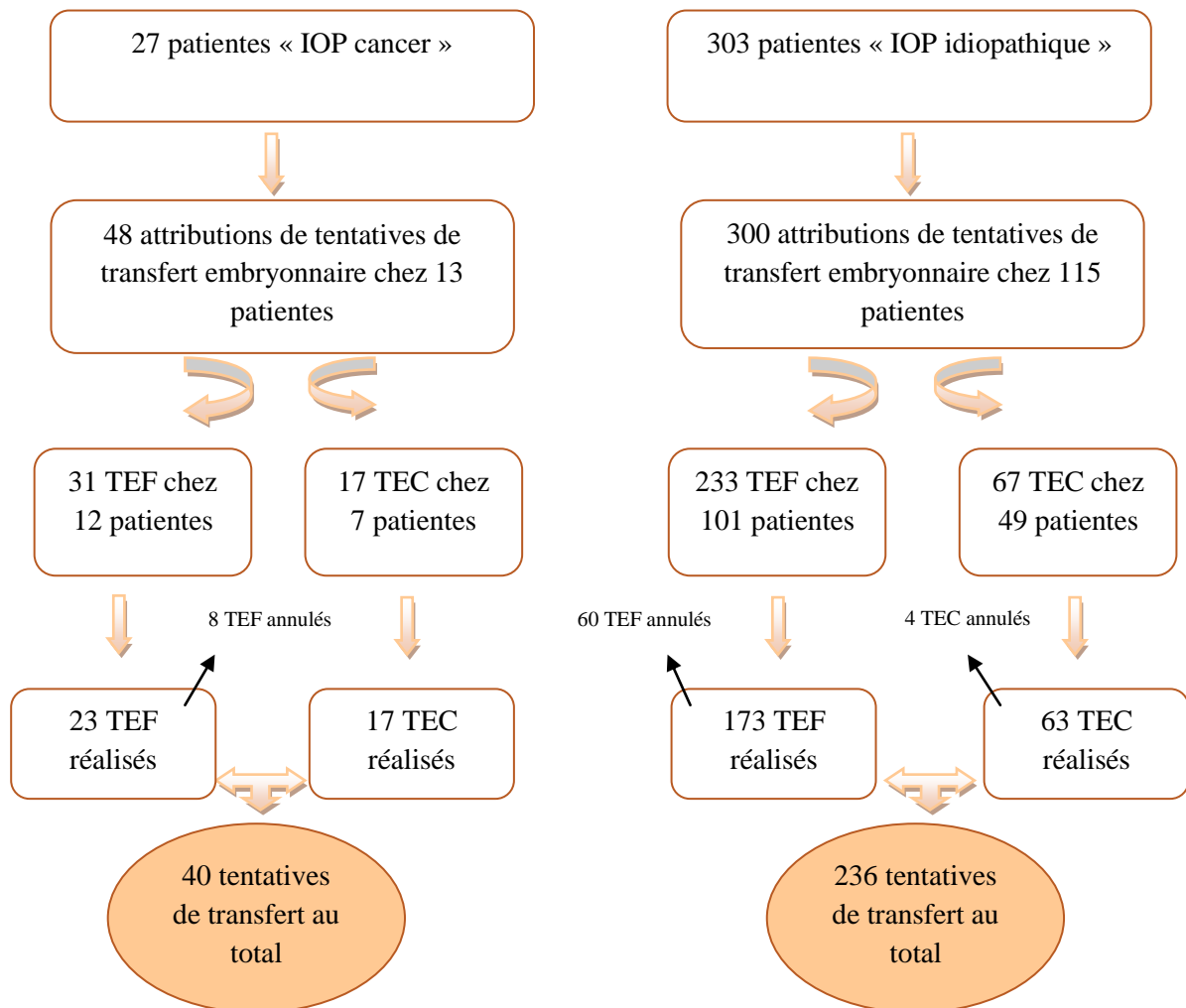


Figure 1 : Diagramme de flux des effectifs

Description et comparaison des populations « IOP cancer » et « IOP idiopathique »

La description et la comparaison des populations « IOP cancer » et « IOP idiopathique » pour les critères cliniques concernant les RO, retrouvent une différence statistiquement significative pour le critère « âge de la RO » ($p < 0,01$) ; les RO « IOP cancer » étant significativement plus jeunes que les RO « IOP idiopathique ».

	Population « IOP cancer » (n = 40)	Population « IOP idiopathique » (n = 236)	p-value *
Age RO :	X = 31,2 (24-42) $\sigma = 4,89$	X = 35,6 (23-43) $\sigma = 5,25$	< 0,01
18-24 ans	2	1	
25-29 ans	15	37	
30-34 ans	11	50	
35-37 ans	7	48	
38-39 ans	3	35	
40-43 ans	2	65	
IMC RO :	X = 22,6 (17,7-34,8) $\sigma = 4,29$	X = 23,9 (16,7-37,2) $\sigma = 3,94$	0,21
< 19	7	13	
19-24,9	27	139	
25-29,9	2	70	
30-34,9	4	13	
35-39,9	0	1	
≥ 40	0	0	
Tabac RO :			0,59
non	31 (77,5%)	190 (80,5%)	
oui	9 (22,5%)	46 (19,5%)	
< 5cig/jour	0	8	
5 à 9 cig/j	6	9	
10 à 14 cig /j	0	22	
≥ 15 cig/j	3	7	
Tabac conjoint RO :			0,72
non	29 (72,5%)	160 (67,8%)	
oui	11 (27,5%)	76 (32,2%)	
< 5cig/jour	0	5	
5 à 9 cig/j	0	25	
10 à 14 cig /j	0	17	
≥ 15 cig/j	11	29	
Endomètre :			1
Epaisseur :	X = 8,7 $\sigma = 2,01$	X = 8,7 $\sigma = 1,97$	
< 6mm	2	10	
6-7mm	10	63	
8-11mm	26	149	
≥ 12mm	2	14	
Aspect :			0,96
typique en 3 feuillets	36 (90%)	211 (89,4%)	
non typiques	4 (10%)	25 (10,6%)	

*test t de Student (variables quantitatives) ou test de Chi² (variables qualitatives) / x = moyenne ; σ = écart-type

Tableau 2 : Tableau descriptif et comparatif des 2 populations étudiées pour les critères cliniques concernant les RO

Pour finaliser la description de notre population de RO « IOP cancer », nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des pathologies cancéreuses des RO, à savoir : l'âge au moment du diagnostic, le type de pathologie maligne et les traitements anticancéreux reçus, en classant les chimiothérapies par grandes familles.

âge	pathologie	traitements reçus							
		radiothérapie	chimiothérapie				IS/IM	allogreffe	chirurgie
			alkylants	alcaloïdes	anthracyclines	antimétabolites			
4 ans	astroblastome		X	X				X	
7 ans	LAL		X	X	X	X			
10ans	LAL	X		X	X	X	X		
12 ans	LAL		X	X	X	X			
14 ans	LAL	X	X		X	X	X		
15ans	Lymphome H		X	X	X				
17 ans	Lymphome H	X	X	X	X	X	X		
17 ans	LAL	X	X		X	X			
18 ans	Lymphome H		X	X	X				
19 ans	LAM				X	X	X		
20 ans	Lymphome H		X	X	X				
20 ans	LAM		X	X	X	X	X		

Tableau 3 : Caractéristiques des pathologies cancéreuses des RO

La description et la comparaison des populations « IOP cancer » et « IOP idiopathique » pour les critères cliniques concernant les DO, ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

	Population « IOP cancer » (n = 40)	Population « IOP idiopathique » (n = 236)	p-value *
Age DO :	X = 31,2 (25-36) $\sigma = 2.93$	X = 31,1 (23-37) $\sigma = 3.45$	0,83
18-24 ans	0	12	
25-29 ans	9	48	
30-34 ans	28	134	
35-37 ans	3	42	
IMC DO :	X = 23,5 (18,3-35,1) $\sigma = 4.35$	X = 24,4 (17,7-37,3) $\sigma = 3.98$	0,41
< 19	5	11	
19-24.9	26	138	
25-29.9	5	68	
30-34.9	3	16	
35-39.9	1	3	
≥ 40	0	0	
Tabac DO :			0,74
non	29 (72,5%)	165 (69,9%)	
oui	11 (27,5%)	71 (30,1%)	
< 5cig/jour	2	51	
5 à 9 cig/j	7	15	
10 à 14 cig/j	2	5	
≥ 15 cig/j	0	0	

*test t de Student (variables quantitatives) ou test de Chi² (variables qualitatives)/ x = moyenne ; σ = écart-type

Tableau 4 : Tableau descriptif et comparatif des 2 populations étudiées pour les critères cliniques concernant les DO

La description et la comparaison des populations « IOP cancer » et « IOP idiopathique » pour les critères biologiques, montrent une différence significative statistiquement pour le nombre d'embryons transférés ($p < 0,01$), les transferts mono-embryonnaires étant plus nombreux dans le groupe « IOP cancer », pour le type d'embryons transférés ($p = 0,04$) ; ainsi que pour le type de transfert, à savoir frais ou congelé ($p = 0,03$).

	Population « IOP cancer » (n= 40)	Population « IOP idiopathique » (n = 236)	p value*
Caractéristiques spermatiques conjoint RO :			
normales	29 (72,5%)	169 (71,6%)	0,69
anormales	11 (27,5%)	67 (28,4%)	
oligospermies	0	3	
asthénospermies	4	23	
tératospermies	6	17	
oligo-asthénospermies	0	3	
oligo-tératospermies	0	2	
asthéo-tératospermies	1	7	
OATS	0	12	
Nombre d'embryons transférés :			< 0,01
transferts mono-embryonnaires	33 (82,5%)	64 (27,1%)	
transferts ≥ 2 embryons	7 (17,5%) dont 1 transfert de 3 embryons	172 (72,9%) dont 26 transferts de 3 embryons	
Type d'embryons transférés :			0,04
J2-J3	36 (90%)	226 (95,8%)	
J5-J6	4 (10%)	9 (3,8%)	
J1	0 (0%)	1 (0,4%)	
Qualité embryonnaire :			0,85
top embryons	17 (42,5%)	99 (41,9%)	
autres embryons	23 (57,5%)	137 (58,1%)	
TEF	23 (57,5%)	173 (73,3%)	0,03
TEC	17 (42,5%)	63 (26,7%)	
Nombre total de transferts effectués	40	236	

*test t de Student (variables quantitatives) ou test de Chi² (variables qualitatives)

** le terme « top embryons » n'étant pas une définition scientifique, nous avons défini ces embryons de la façon suivante : embryons de type 4.1.1 à J2 et 8.1.1 à J3 selon la classification BLEFCO [29], et embryons de type B4-B5.A.A pour les blastocystes selon la classification de Gardner [29].

Tableau 5 : Tableau descriptif et comparatif des 2 populations étudiées pour les critères biologiques

Résultats sur le critère de jugement principal = le taux d'implantation embryonnaire

Les résultats, en analyse multivariée, pour le critère de jugement principal, à savoir le taux d'implantation par transfert embryonnaire, exprimé en pourcentage, et les critères de jugement secondaires : « évolution » et « complications obstétricales » des grossesses obtenues, sont illustrés dans le Tableau 6.

On met en évidence une différence statistiquement significative au seuil de 5% pour le critère de jugement principal, en montrant que le taux d'implantation par transfert embryonnaire est plus faible dans le groupe « IOP cancer » (20%) que dans le groupe « IOP idiopathique » (30,9%) ($p = 0,016$ IC 95% [0,27-0,94]).

Résultats sur les critères « évolution des grossesses obtenues » et « complications obstétricales »

Concernant l'évolution des grossesses obtenues dans chacun des 2 groupes comparés : taux de grossesses biochimiques, taux de GEU, taux de fausses couches, taux de grossesses évolutives, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative au seuil de 5%.

Pour le critère de jugement secondaire « complications obstétricales », on met en évidence une différence statistiquement significative entre nos 2 populations. On remarque que les « IOP cancer » présentent plus de PE ($p = 0,02$ IC 95% [0,54-0,87]), et de RCIU ($p = 0,03$ IC 95% [-3,28--0,51]), potentielles complications obstétricales de nature vasculaire. Comparativement, le pourcentage de grossesses se déroulant sans complications est plus important de façon statistiquement significative ($p < 0,01$ IC 95% [-1,13--0,45]) dans le groupe « IOP idiopathique ».

	« cancer POF »	« idiopathic POF »	p-value*
Implantation rate/transfer (%) (βHCG > 100UI/L)	20% (8/40)	30.9% (73/236)	0.016 IC 95 % [0.27-0.94]
Biochemical pregnancies (%)	25% (2/8)	20.5% (15/73)	0.75 IC 95 % [-0.59-2.52]
EP (%)	0% (0/8)	12.3% (9/73)	0.47 IC 95 % [-0.89-1.40]
Miscarriages (%)	12.5% (1/8)	11.0% (8/73)	0.93 IC 95 % [0.85-1.16]
Evolving pregnancies (%)	62.5% (5/8)	56.2% (41/73)	0.36 IC 95 % [-1.75-1.40]
No complications (%)	40% (2/5)	73.2% (30/41)	< 0.01 IC 95 % [-1.13--0.45]
PE (%)	40% (2/5)	12.2% (5/41)	0.02 IC 95 % [0.54-0.87]
TPD (%)	0% (0/5)	9.7% (4/41)	0.89 IC 95 % [0.94-1.18]
IUGR (%)	20% (1/5)	4.9% (2/41)	0.03 IC 95 % [-3.28--0.51]

*régression logistique ou régression Tobit

Tableau 6 : Analyse multivariée entre les « IOP cancer » et les « IOP idiopathique » concernant le taux d'implantation par transfert embryonnaire, l'évolution et les complications des grossesses obtenues

Mise en évidence de facteurs de bon ou mauvais pronostic

Les résultats de l'analyse multivariée concernant les facteurs pronostiques cliniques et biologiques sont présentés respectivement dans les Tableaux 7 et 8.

		Chances de grossesse « IOP cancer » (%)	p-value*	Chances de grossesse « IOP idiopathique » (%)	p-value*
Age RO	18-24 ans	100	0,047	0	0,009
	25-29 ans	20		59,5	
	30-34 ans	18,2		46	
	35-37 ans	14,3		33,3	
	38-39 ans	0		20	
	40-43 ans	0	6,2		
IMC RO	< 19	28,6	0,068	23,1	0,027
	19-24.9	18,5		40,3	
	25-29.9	50		25,7	
	30-34.9	0		0	
	35-39.9	-		0	
Tabac RO	non	22,6	0,031	34,2	0,046
	< 5 cig/jour	-		27	
	5 à 9 cig/j	16,7		25,3	
	10 à 14 cig/j	-		4,5	
	≥ 15 cig/j	0		0	
Age DO	18-24 ans	-	0,021	50	0,033
	25-29 ans	33,3		24,4	
	30-34 ans	17,9		30,6	
	35-37 ans	0		7,1	
IMC DO	< 19	20	0,039	18,2	0,018
	19-24.9	26,9		37,7	
	25-29.9	0		26,5	
	30-34.9	0		6,25	
	35-39.9	0		0	
Tabac DO	non	27,6	0,045	37,6	0,043
	< 5 cig/jour	0		15,7	
	5 à 9 cig/j	0		6,6	
	10 à 14 cig/j	0		0	
	≥ 15 cig/j	-		-	
Tabac conjoint RO	non	27,6	0,032	31,2	0,036
	< 5 cig/jour	-		20	
	5 à 9 cig/j	-		16	
	10 à 14 cig/j	-		5,9	
	≥ 15 cig/j	0		0	
Epaisseur de l'endomètre RO	< 6mm	0	0,048	10	0,047
	6-7mm	20		11,1	
	8-11mm	23,1		40,3	
	≥ 12mm	0		14,2	
Aspect de l'endomètre RO	typique en 3 feuillets	22,2	0,039	33,2	0,035
	non typiques	0		8	
Traitement reçu RO	chimiothérapie seule	56,8	0,022		
	radio-chimiothérapie	24,3			

*régression logistique ou régression Tobit

Tableau 7 : Analyse multivariée des critères pronostiques cliniques, chez la RO, son conjoint ou la DO

		Chances de grossesse « IOP cancer » (%)	p-value*	Chances de grossesse « IOP idiopathique » (%)	p-value*
Caractéristiques spermatiques conjoint RO	normales	24,1	0,042	35,5	0,022
	anormales	9,1		19,4	
Nombre d'embryons transférés	transferts mono-embryonnaires	21	0,077	28,1	0,058
	transferts ≥ 2 embryons	28,6		32	
Type des embryons transférés	J1	-	0,027	0	0,037
	J2-J3	16,7		21	
	J5-J6	50		33,3	
Qualité embryonnaire	top embryons**	30,5	0,033	38,3	0,036
	autres embryons	13		25,5	
Type de transfert	TEF	21,7	0,61	31,8	0,88
	TEC	17,6		30,5	

*régression logistique ou régression Tobit

** le terme « top embryons » n'étant pas une définition scientifique, nous avons défini ces embryons de la façon suivante : embryons de type 4.1.1 à J2 et 8.1.1 à J3 selon la classification BLEFCO [29], et embryons de type B4-B5.A.A pour les blastocystes selon la classification de Gardner [29].

Tableau 8 : Analyse multivariée des critères pronostiques biologiques

DISCUSSION

Méthodologie

Ont été incluses dans cette étude toutes les RO prises en charge en DO dans le cadre d'une IOP secondaire à un cancer, ou pour une IOP idiopathique ; et ayant bénéficié d'une tentative de transfert embryonnaire au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2020.

Dans la population incluse « IOP cancer », nous avons porté attention à exclure les patientes présentant toute autre pathologie susceptible d'avoir un impact sur notre critère de jugement principal ; donc, les patientes présentant une endométriose [30-32] associée à une IOP post-cancer, une malformation utérine [33-34], ou un trouble connu de la coagulation, pouvant avoir une influence potentielle sur l'implantation embryonnaire. En effet, des recherches menées à l'hôpital Cochin [35] ont récemment montré que trois gènes sur les quatre codant pour les récepteurs aux prostaglandines, des médiateurs chimiques de l'inflammation, sont 10 à 20 fois plus exprimés dans l'endomètre utérin de patientes atteintes d'endométriose, que dans celui de femmes qui ne présentent pas la maladie ; créant donc un contexte inflammatoire, peu propice à l'implantation embryonnaire.

Ont également été exclus, les couples receveurs présentant un contexte de risque viral. En effet, l'altération des paramètres spermatiques chez le conjoint de la RO dans ce contexte [36-39], et l'association fréquente avec des pathologies infectieuses pelviennes pouvant gêner l'implantation embryonnaire [40-41] chez la RO, ont motivé cette réflexion. De surcroît, le traitement instauré dans ce type de pathologie virale peut également être gonadotoxique [40].

En comparant les caractéristiques initiales des 2 populations, une différence statistiquement significative a été retrouvée pour l'âge de la RO : moyenne de 31,2 ans dans le groupe « IOP cancer », versus 35,6 ans dans le groupe « IOP idiopathique » ($p < 0,01$). Cela peut possiblement s'expliquer par le fait que les RO, ayant été au préalable informées du risque d'IOP secondaire aux traitements reçus, consultent plus tôt, sachant qu'elles auront probablement besoin d'une prise en charge en DO pour accéder à la parentalité. Comparativement, les patientes prises en charge en DO dans le cadre d'une IOP idiopathique, ont souvent bénéficié de tentatives en Aide Médicale à la Procréation (AMP) intraconjugale au préalable, retardant leur inscription en DO. On peut néanmoins s'étonner de cette

constatation, dans le sens où on conseille aux patientes, après un traitement anticancéreux, d'attendre un certain délai avant d'envisager une grossesse [42]. Mais dans notre étude, les patientes « IOP cancer » avaient été traitées très jeunes pour leur pathologie maligne (entre 4 et 20 ans).

Nous avons également montré une différence statistiquement significative pour le nombre d'embryons transférés, entre les 2 populations : 82,5% (33/40) de transferts mono-embryonnaires dans le groupe « IOP cancer », versus 27,1% (64/236) dans le groupe « IOP idiopathique » ($p < 0,01$). En effet, il est désormais admis qu'il est préférable de réaliser des transferts mono-embryonnaires chez les patientes présentant des antécédents de radiothérapie et/ou certaines chimiothérapies (anthracyclines, par exemple), afin d'éviter les grossesses gémellaires et leurs potentiels risques, et des complications, notamment cardio-vasculaires au cours de la grossesse, dans le cas d'un traitement anticancéreux par anthracyclines [43].

Une différence significative entre les 2 populations comparées a été retrouvée aussi pour le type d'embryons transférés : moins de transferts J2-J3 dans le groupe « IOP cancer » (90% versus 95,8%), et plus de transferts J5-J6 (10% versus 3,8%), par rapport au groupe « IOP idiopathique » ($p = 0,04$).

Le type de transfert différait également entre les 2 groupes. A savoir que dans le groupe « IOP cancer », il a été réalisé plus de TEC (42,5%) que dans le groupe « IOP idiopathique » (26,7%) ; et par conséquent moins de TEF : 57,5% dans la catégorie « IOP cancer » versus 73,3% pour les « IOP idiopathique » ($p = 0,03$). Cette remarque peut probablement être corrélée au fait que, dans le groupe « IOP cancer », on notait plus de transferts J5-J6, stade de la congélation embryonnaire le plus souvent.

Chances de grossesse en don d'ovocytes chez les « IOP cancer »

Le critère de jugement principal de notre travail était d'évaluer les chances de grossesse, définies par le taux d'implantation embryonnaire ($\beta\text{HCG} \geq 100\text{UI/L}$), dans le groupe « IOP cancer » comparativement aux « IOP idiopathique ».

Après réalisation d'une analyse multivariée, une différence statistiquement significative a été mise en évidence concernant le taux d'implantation par transfert embryonnaire réalisé, entre les 2 populations comparées : 8 grossesses obtenues dans le groupe « IOP cancer » sur 40

transferts réalisés (soit 20%) versus 73 grossesses obtenues dans le groupe « IOP idiopathique » sur 236 transferts réalisés (soit 30,9%) avec $p = 0,016$ (IC 95 % = [0,27-0,94]).

Ces chiffres sont concordants avec les données de la littérature sur le taux de réussite par transfert embryonnaire. En effet, le taux de grossesse par transfert embryonnaire classiquement retrouvé dans la littérature est d'environ 20 à 30% pour les TEF après FIV (fécondation in vitro)/ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde) ou les TEC en intra-conjugal, mais aussi en DO [44].

On conclut donc, que les patientes ayant subi un traitement anticancéreux de type radio et/ou chimiothérapie, ont moins de chances de grossesse en DO que les patientes présentant une IOP idiopathique. Notre travail met donc en avant, l'impact de la radio-chimiothérapie sur l'implantation endométriale [17] [45].

Cette constatation est liée à l'atteinte utérine sur le plan morphologique et dynamique : atrophie utérine endométriale et myométriale, fibrose cicatricielle et hypovascularisation, facteurs d'échec ou d'évolution défavorable pour l'implantation embryonnaire [46].

Évolution et complications obstétricales des grossesses obtenues

Concernant l'évolution des grossesses obtenues dans chacun des 2 groupes comparés : taux de grossesses biochimiques, taux de GEU, taux de fausses couches, taux de grossesses évolutives, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative au seuil de 5%.

Cela est en contradiction avec les données de la littérature, qui relatent souvent chez les patientes ayant reçu un traitement anticancéreux (radio et/ou chimiothérapie) des taux de grossesses biochimiques ou fausses couches supérieures à la population générale [46-47].

Pour les complications obstétricales, on sait que de manière générale, et selon une étude présentée au congrès annuel de l'European Society for Human Reproduction and Embryologie (ESHRE) en juillet 2014 à Munich, les grossesses issues de DO sont 3 fois plus à risque d'hypertension artérielle gravidique, et que le risque de PE est aussi majoré par rapport à une FIV classique puisque la prévalence passe de 2,8% à 11,2%. Le souci étant que parmi les RO, nombreuses sont celles qui ont 40 ans et plus, et que ces complications tendent à s'aggraver avec l'âge.

On met également en évidence une différence statistiquement significative entre nos 2 populations pour ce critère. On remarque que les « IOP cancer » présentent plus de PE ($p = 0,02$ IC 95% [0,54-0,87]), et de RCIU ($p = 0,03$ IC 95% [-3,28--0,51]), complications obstétricales bien souvent de nature vasculaire. Ce résultat est en lien avec les effets de la radiothérapie sur les tissus, engendrant fibrose tissulaire [27], diminution de la vascularisation, et perte d'élasticité des tissus [28], et la cytotoxicité non sélective de la chimiothérapie [24] [6]. Comparativement, le pourcentage de grossesses se déroulant sans complications est plus important de façon statistiquement significative ($p < 0,01$ IC 95% [-1,13--0,45]) dans le groupe « IOP idiopathique ». On ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour le taux de MAP entre les 2 groupes, probablement en lien avec un manque d'effectifs car la radiothérapie engendre également une incompétence cervicale post-radique [48].

À noter qu'aucun enfant né de DO dans notre étude ne présentait de pathologie à la naissance.

En pratique, on préconise pour ces grossesses une surveillance obstétricale classique, associée au souci de dépister une récurrence ou un autre cancer.

Mise en évidence de facteurs pronostiques

Ce travail a aussi permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques cliniques et biologiques.

Concernant les critères cliniques chez la RO, une différence statistiquement significative sur les chances de grossesse a été mise en évidence en fonction de l'âge de la RO, dans le groupe « IOP cancer » ($p = 0,047$), comme dans le groupe « IOP idiopathique » ($p = 0,009$) ; les résultats étant meilleurs lorsque celle-ci est jeune, et décroissant avec son âge, notamment après 38 ans. L'âge de la patiente joue donc un rôle sur l'implantation endométriale [49].

L'IMC de la RO est également montré comme un facteur pronostique dans le groupe « IOP idiopathique » ($p = 0,027$, pas de résultat significatif dans le groupe « IOP cancer ») ; les chances de grossesse étant plus importantes lorsque l'IMC de la RO est inférieur à 30kg/m^2 (obésité stade 1). Cela laisse supposer que l'IMC de la patiente, joue un rôle au niveau endométrial [50-51]. En effet, Wang et al. en 2000, ont comparé les résultats de 3 568 tentatives de FIV réparties en 5 groupes en fonction de l'IMC des patientes ($< 20\text{ kg/m}^2$, $20-24,9\text{ kg/m}^2$, $25-29,9\text{ kg/m}^2$, $30-34,9\text{ kg/m}^2$, $\geq 35\text{ kg/m}^2$) [52]. Une diminution du taux de

grossesse défini par la présence d'un sac gestationnel à 4-6 SA a été observée chez les patientes du 1er groupe et des deux derniers. Ce taux était majoré de 60% dans le groupe 20-24,9 kg/m² en comparaison au groupe ≥ 35 kg/m². L'hypothèse des auteurs repose sur une altération de la qualité de l'endomètre, appuyant notre travail.

A l'opposé, certains articles ne retrouvent aucune différence concernant les taux de grossesse par transfert en fonction de l'IMC de la patiente. Ils suggèrent donc que l'IMC de la RO n'aurait pas d'impact sur la réceptivité endométriale [53-57]. Cela est démontré par le Dr Allison Styne-Gross et ses collègues de la Faculté de médecine Emory à Atlanta (Géorgie), qui ont étudié 536 cycles chez des RO. Elles ont été divisées en 4 groupes selon leur IMC : maigres (IMC ≤ 20 kg/m²), normales (entre 20 et 26 kg/m²), en surpoids (entre 26 et 30 kg/m²) et obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). Les taux d'implantation (55,2%, 53,8%, 54,7%, 54,8% respectivement), de grossesses (71,3%, 73,2%, 74,3%, 74%), de fausses couches (25,0%, 24,5%, 10,9%, 29,8%) n'étaient pas significativement différents entre les groupes [58].

Les statuts tabagiques de la RO (p = 0,031 dans le groupe « IOP cancer » et p = 0,046 dans le groupe « IOP idiopathique »), de son conjoint (p = 0,032 « IOP cancer » et p = 0,036 « IOP idiopathique »), et de la DO (p = 0,045 « IOP cancer », et p = 0,043 « IOP idiopathique »), sont des facteurs de mauvais pronostic de réussite en DO. On remarque que plus la consommation de tabac est importante, et moins les chances de grossesse sont élevées.

Cela va dans le sens de ces données de la littérature qui montrent un impact du tabac sur la qualité endométriale [59] : S. R. Soares et son équipe ont remarqué, dans une étude incluant des patientes prises en charge en DO, que les taux d'implantation étaient significativement diminués chez les RO tabagiques [60]. Pour le mécanisme impliqué, il est nécessaire de rappeler que l'implantation embryonnaire est le résultat d'une adhésion de l'embryon à la muqueuse utérine, et d'une invasion progressive de celle-ci. Lors de l'exposition à des toxiques, comme la fumée de cigarette, le processus de l'invasion de l'endomètre semble perturbé [61].

Notre travail montre que la consommation de tabac altère également la qualité spermatique [62], et la qualité ovocytaire [63-64].

L'aspect et l'épaisseur de l'endomètre (p = 0,039 et p = 0,048 dans le groupe « IOP cancer », et p = 0,035 et p = 0,047 dans le groupe « IOP idiopathique ») sont également mis en avant comme des facteurs pronostiques dans notre étude. L'épaisseur de l'endomètre est

classiquement décrite dans la littérature comme un facteur pronostique majeur de réussite de l'implantation embryonnaire [65]. Les études décrivent une valeur basse (6-7mm) en dessous de laquelle la majorité des auteurs s'accorde sur une probabilité très faible de grossesse [66]. L'effet potentiellement délétère d'un endomètre trop épais > 14 mm reste sujet à controverse, et deux études récentes [67-68] tentant de s'affranchir des facteurs confondants ne permettent pas de trancher. L'aspect de l'endomètre est aussi un facteur pronostique d'implantation endométriale bien connu [69-70]. Mais ces 2 critères restent encore discutés. Les travaux publiés par I. Cédricin remettent en cause l'appréciation de l'endomètre par la mesure de l'épaisseur et l'aspect échographique, et préconisent plutôt des dosages de progestérone lors de la fenêtre d'implantation embryonnaire [71].

Les chances de grossesse diffèrent aussi en fonction des traitements anticancéreux reçus chez les RO ($p = 0,022$). En effet, les chances de grossesse sont supérieures chez les patientes ayant reçu uniquement une poly-chimiothérapie, comparativement aux patientes ayant eu besoin d'une association radio-chimiothérapie. Il semblerait donc qu'un traitement antérieur par radiothérapie soit un facteur de mauvais pronostic sur les chances de grossesse [46], la chimiothérapie seule étant moins délétère [72].

Les résultats concernant l'âge de la RO lors du diagnostic, et le type de pathologie maligne, ne permettent pas de conclure sur des facteurs pronostiques de façon significative.

Certains facteurs pronostiques cliniques ont également été mis en évidence chez la DO, comme son âge ($p = 0,021$ dans le groupe « IOP cancer », et $p = 0,033$ dans le groupe « IOP idiopathique »), ou encore son IMC ($p = 0,039$ « IOP cancer », et $p = 0,018$ « IOP idiopathique »). Ces résultats sont en lien avec les données bien connues de la littérature qui démontrent un impact de l'âge [73-75], et de l'IMC [76-78] de la patiente sur la qualité ovocytaire.

Néanmoins d'autres articles contradictoires sont retrouvés dans la littérature : Carrell et al. en 2001 n'ont retrouvé aucune différence significative du nombre d'ovocytes matures recueillis parmi 3 groupes d'IMC (< 20 kg/m², 20-30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) [79] ; et Haghghi et al en 2012 n'ont rapporté aucune différence concernant la qualité ovocytaire issus de 230 tentatives de FIV réparties au sein de 3 groupes d'IMC (< 20 kg/m², 20-27.9 kg/m² et ≥ 28 kg/m²) [80].

Sur le plan biologique de la tentative de transfert embryonnaire, le type de transfert (TEF ou TEC) ($p = 0,61$ et $p = 0,88$) [44], et le nombre d'embryons transférés ($p = 0,077$ et p

= 0,058) ne peuvent pas être retenus comme des facteurs pronostiques dans notre travail. À noter qu'actuellement, il est plutôt préconisé de réaliser des transferts mono-embryonnaires, afin de limiter les grossesses gémellaires [81], d'autant plus dans cette population particulièrement à risque de complications.

Mais les caractéristiques spermatiques du conjoint de la RO ($p = 0,042$ dans le groupe « IOP cancer » et $p = 0,022$ dans le groupe « IOP idiopathique »), peuvent être retenues comme facteurs pronostiques des chances de grossesse en DO, en jouant un rôle sur la qualité embryonnaire. L'influence des facteurs spermatiques sur le développement et la qualité embryonnaire dans l'espèce humaine, a été démontrée par la constatation d'une moindre qualité des embryons obtenus en FIV en cas d'infertilité masculine, par rapport aux stérilités tubaires [82].

Le type d'embryons transférés paraît également être un facteur pronostique biologique des chances de grossesse en DO ; les chances de grossesse étant supérieures lorsque les embryons transférés sont des blastocystes à J5-J6, comparativement aux transferts réalisés avec des embryons J2-J3 (50% versus 16,7% dans le groupe « IOP cancer » avec $p = 0,027$, et 33,3% versus 21% dans le groupe « IOP idiopathique » avec $p = 0,037$). En effet, il est désormais admis ; et E.G. Papanicolaou et al. dans une méta-analyse réalisée en 2008 [83] l'ont démontré ; qu'il existe un meilleur taux de grossesse à J5, lorsque l'on transfère le même nombre d'embryons qu'à J3.

Enfin, la qualité embryonnaire est mise en évidence comme un facteur pronostique de grossesse dans les transferts embryonnaires en DO : 30,5% de réussite dans le groupe « IOP cancer », et 38,3% dans le groupe « IOP idiopathique » avec des « top embryos », versus 13% et 25,5% respectivement, avec des embryons de moindre qualité ($p = 0,033$ et $p = 0,036$). En effet, les « top embryos » ont été définis de cette façon car ils ont un potentiel implantatoire plus important que les autres embryons [84-85].

CONCLUSION

Notre travail a montré que les patientes RO prises en charge en DO, dans le cadre d'une IOP secondaire à des traitements anticancéreux, présentaient moins de chances de grossesse que les IOP idiopathiques. Les traitements anticancéreux, notamment la radiothérapie, impactent donc significativement l'implantation embryonnaire.

La mise en évidence dans ce travail de facteurs pronostiques de réussite, ou non, des transferts embryonnaires en DO, nous permet d'apporter aux couples pris en charge dans ce cadre, une information claire et loyale sur les chances de réussite de leur tentative, et sur les règles hygiéno-diététiques permettant d'améliorer les résultats en DO.

Certes, il existe actuellement des techniques de préservation de la fertilité (PF) [86-90], réalisées en amont des traitements anticancéreux gonadotoxiques, qui sont en plein essor ; telles que la stimulation hormonale plurifolliculaire avec congélation embryonnaire [91] ou ovocytaire [92], la cryopréservation de cortex ovarien avec greffe [93-94], la transposition ovarienne [95], la maturation ovocytaire in vitro (MIV) [96], ou encore la mise en place d'analogues de la Gonadotrophine Releasing Hormone (GnRH) pendant la chimiothérapie [97]. Et le développement de la PF va modifier, de façon considérable, la pratique future du DO en post-cancer.

Il n'en reste pas moins que les problématiques liées à l'implantation embryonnaire chez ces patientes ayant reçu des traitements à la fois gonadotoxiques, mais impactant également les chances d'implantation au niveau endométrial, resteront identiques.

Rappelons que le succès de l'implantation embryonnaire repose sur un dialogue complexe entre l'embryon, les cellules endométriales ainsi que les cellules du système immunitaire présentes au sein de l'endomètre en période implantatoire. Il s'agit d'un équilibre précieux, dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés à l'heure actuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
2. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et des chiffres ; édition 2019.
3. A.-H. Partridge, K.-J. Ruddy. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *The Breast* Volume 16, Supplement 2, 2007, pages 175-181.
4. F. Duquesne, J.-H. Dalle. Long-term effects of chemotherapy on gonadic function in children. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2012 ; 14 (2), pages 69-76.
5. D. Marmor. Fonction gonadique et reproduction après traitement antiméiotique : fertilité après traitement anticancéreux. *Reproduction Humaine et Hormone*, 1999, Volume 12 (7), pages 559-567.
6. J.-D. Kort, M.-L. Eisenberg, L.-S. Millheiser, L.-M. Westphal. Fertility Issues in Cancer Survivorship. *CA Cancer J Clin*, 2014 ; 64 (2), pages 119-134.
7. J.-P. Guastalla. Ovarian dysfunction in young cancer women who receive cytotoxic chemotherapy. *Andrologie* Volume 14, 2004, pages 392-397.
8. C. Bastille, A. Torre, M. Grynberg, V. Gallot, R. Frydman, R. Fanchin. Statement : cancer treatments and ovarian reserve. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 39, Issue 6, Oct 2010, pages 433-44.
9. C. Uzan, R. Rouzier, S. Delalogue. How shall we inform a patient who wants a pregnancy after a breast cancer ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1039-1042.
10. L. Mignot, F. Morvan. Une grossesse est-elle permise chez les femmes traitées pour un cancer du sein ? Résultats d'une enquête et d'une statistique française. *Reproduction Humaine et Hormone* 1991 ; 3 ; 6, pages 351-60.
11. D. Meirou, H. Biederman, R.-A. Anderson, W.-H. Wallace. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 53, pages 727-739.
12. C. Rousset-Jablonski, S. Giscard d'Estaing, V. Bernier, J. Lornage, C. Thomas-Teinturier, F. Aubier, C. Faure-Contier. Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer. *Bulletin du Cancer* Volume 102, Issues 7-8, July-Aug 2015, pages 602-611.

13. S. Christin-Maitre, M. Pasquier, B. Donadille, P. Bouchard. Premature ovarian failure. *Annales d'Endocrinologie* Volume 67, Issue 6, Dec 2006, pages 557-566.
14. C. Linassier, Ph. Colombat. Testicular and ovarian function after chemotherapy. *Andrologie* Volume 6, 1996, pages 293-300.
15. W.-H. Wallace, T.-W. Kelsey. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 27 ; 5 : e8772.
16. A. Sami, F. Brahmi, Z. Ziani, Y. Seddik, S. Afqir. Aménorrhée chimio-induite chez une population marocaine : à propos d'une cohorte rétrospective. *Pan Afr Med J*. 2016 ; pages 24-58.
17. C. Chargari, P. Castadot, N. Gillion, O. Bauduceau, L. Védrine, C. Haie-Meder, J.-P. Spano, N. Magné. Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine. *Bulletin du Cancer* Volume 96, numéro 10, Oct 2009.
18. C. Poirot, F. Chevillon, V. Drouineaud, C. Chalas, N. Dhedin. Female fertility preservation. *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2018, Issue 504, July-Aug 2018, pages 52-56.
19. Loi Bioéthique titre VI article 29 JORF n°0157 du 8 juillet 2011, page 11826 texte n° 1 LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/7/7/2011-814/jo/texte>.
20. H. Letur. Current practices of oocyte donation in France and Europe : oocyte donation in France and Europe. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 36, Issue 8, Dec 2007, pages 727-737.
21. V. Vernaève, S. Reis Soares, E. Budak, J. Bellver, J. Remohi, A. Pellicer. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1015-1023.
22. V. Grzegorzczuk-Martin, J.-M. Mayenga, O. Kulski, Y. Belaid, I. Grefenstette, J. Belaisch-Allart . Endometrial preparation in oocyte recipients. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 40, Issue 9, Sept 2012, pages 507-510.
23. H. Letur-Könirsch. Oocyte donation : french practices and results (GEDO). Different European approaches. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 32, Issue 2, Feb 2004, pages 108-115.
24. A. Reh, O. Oktem, K. Oktay. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve : a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008 ; 90, pages 1635-1639.

25. B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.-A. Huels, L. Sanche, Groupe CRM en Sciences des radiations, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4. Les électrons de très faible énergie produisent des lésions de l'ADN. *Médecine/Sciences* Nov 2000 ; 16, pages 1281-1283.
26. D.-N. Antoni, H. Burckel, É. Josset, G. Noël, F. Mornex. Radiobiology of ablative dose in stereotactic irradiation : update of the data. *Cancer/Radiothérapie* Volume 18, Issue 4, July-Aug 2014, pages 264-269.
27. S. Delanian, M. Martin, M. Housset. La fibrose iatrogénique en cancérologie (1ère partie) : aspects descriptifs et physiopathologiques. *Bulletin du Cancer* (1993) 80, pages 192-201.
28. N. Magné, C. Chargari, Y. Pointreau, C. Haie-Meder. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : the vagina. *Cancer/Radiothérapie* Volume 14, Issues 4-5, Jul 2010, pages 369-372.
29. https://www.fertile-infertile.org/page_embryonqualite.html.
30. C. Chauffour, J.-L. Pouly, A.-S. Gremeau. Management by assisted reproductive technology in women with endometriosis : CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* Volume 46, Issue 3, Mar 2018, pages 338-348.
31. P. Collinet, C. Decanter, C. Lefebvre, J.-L. Leroy, D. Vinatier. Endometriosis and infertility. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 34, Issue 5, May 2006, pages 379-384.
32. L. Velemir, M. Krief, S. Matsuzaki, B. Rabischong. Physiopathologie de l'endométriose. *EMC-Gynécologie*, 2008.
33. M.-C. Rossier, V. Bays, Y. Vial, C. Achtari. Les malformations utérines : diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008. *Rev Med Suisse* 2008 ; Volume 4, pages 2253-2263.
34. G. Porcu, H. Heckenroth. Uterine abnormalities and infertility. *EMC-Gynécologie-Obstétrique* Volume 2, Issue 2, May 2005, pages 185-197.
35. P. Santulli. Le rôle de l'inflammation dans l'endométriose. Disponible sur : https://www.institutcochin.fr/formation/soutenance-theses/copy54_of_titre-de-la-these-1.

36. K. Bernard. Prise en charge des couples sérodifférents au VIH en aide médicale à la procréation : l'exemple du CHU d'Amiens de septembre 2008 à décembre 2015. Gynécologie et obstétrique, 2016.
37. A. Le Tortorec, N. Dejudcq-Rainsford. Inserm U625, Rennes, Université de Rennes I, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, IFR140, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex. Revue de Virologie 2007, 11 (6), pages 433-445.
38. L. Bujan, M. Sergerie, N. Moinard. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1 infected patients under antiretroviral treatment. J Androl 2007 ; 28, pages 444-452.
39. N. Dejudcq-Rainsford, B. Jégou. Viruses in semen and male genital tissues : consequences for the reproductive system and therapeutic perspectives. CurrPharm Des 2004 ; 10, pages 557-75.
40. C. Gout, N. Rougier, P. Oger, B. Dorphin, V. Kahn, L. Jacquesson, J.-P. Ayel, C. Yazbeck. Assisted Reproductive Technologies in HIV patients : a comprehensive review of indications, techniques and results. Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 39, Issue 12, Dec 2011, pages 704-708.
41. C. Ninive, X. Ferraretto, S. Gricourt, M.-A. Llabador, J. Lepage, C. Gauché-Cazalis, S. Epelboin, M. Peigné. Republication de : prise en charge des couples porteurs du VIH en assistance médicale à la procréation : quels résultats et quelle stratégie en France en 2019 ? La Revue Sage-Femme, Volume 18, Issue 3, Jun 2019, pages 166-175.
42. A.-L. Margulies, P. Berveiller, O. Mir, C. Uzan, N. Chabbert-Buffet, R. Rouzier. Pregnancy after breast cancer : an update. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 41, Issue 5, Sept 2012, pages 418-426.
43. M. Castel, F. Despas, A. Modesto, C. Gales, B. Honton, M. Galinier, J.-M. Senard, A. Pathak. Cardiotoxicity of chemotherapies. La Presse Médicale Volume 42, Issue 1, Jan 2013, pages 26-39.
44. Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France, disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>.
45. R. Mazon, P. Maroun, K. Cao, R. Mbagui. Impact of radiotherapy on female fertility. Bulletin du Cancer Volume 102, Issue 5, May 2015, pages 470-476.
46. H. Letur-Könirsch, J.-L. Lefaix, S. Delanian. Uterus after irradiation. Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 33, Issue 9, Sept 2005, pages 605-609.

47. A. Trefoux-Bourdet, A. Reynaud Bougnoux, G. Body, L. Ouldamer. Pregnancy after breast cancer : A litterature review. *La Presse Médicale* Volume 48, Issue 4, April 2019, pages 376-383.
48. Y. Cordoliani. *Grossesse et exposition médicale*. Masson, 2003.
49. V. Vernaève, S. Reis Soares, E. Budak, J. Bellver, J. Remohi, A. Pellicer. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1015-1023.
50. J. Bellver, M.-A. Melo, E. Bosch, V. Serra, J. Remohi, A. Pellicer. Obésité et mauvais résultat sur la reproduction: le rôle potentiel de l'endomètre. *Fertil Steril*, Aug 2007 ; 88 (2) : pages 446-451.
51. J.-X. Wang, M. Davies, R.-J. Norman. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment : retrospective study. *BMJ*. Nov 2000 ; 321 (7272), pages 1320-1321.
52. S. Wattanakumtornkul, M.-A. Damario, S.-A. Stevens Hall, A.-R. Thornhill, I.-S. Tummon. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril*, Aug 2003 ; 80 (2), pages 336-340.
53. C. Wittemer, J. Ohl, M. Bailly, K. Bettahar-Lebugle, I. Nisand. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet*, Nov 2000 ; 17 (10), pages 547-552.
54. J. Bellver, Y. Ayllón, M. Ferrando, M. Melo, E. Goyri, A. Pellicer. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*, Feb 2010 ; 93 (2), pages 447-454.
55. Koning AMH, Mutsaerts MAQ, Kuchenbecher WKH, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod*, Feb 2012 ; 27 (2), pages 457-467.
56. I. Matalliotakis, H. Cakmak, D. Sakkas, N. Mahutte, G. Koumantakis, A. Arici. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome : a retrospective study. *Reprod Biomed Online*, Jun 2008 ; 16 (6), pages 778-783.
57. H. Caillon, T. Fréour, K. Bach-Ngohou, A. Colombel, M.-G. Denis, P. Barrière. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract*, Aug 2015 ; 9 (4), pages 382-388.
58. A. Styne-Gross, K. Elkind-Hirsch, R.-T. Jr Scott . L'obésité n'a pas d'incidence sur les taux d'implantation ni sur l'issue de la grossesse chez les femmes qui tentent de

- concevoir par le biais d'un don d'ovocytes. *Fertil Steril*, Jun 2005 ; 83 (6), pages 1629-1634.
59. C. Dechanet, C. Brunet, T. Anahory, S. Hamamah, B. Hedon, H. Dechaud. Effects of cigarette smoking on embryo implantation and placentation and analysis of factors interfering with cigarette smoke effects (Part II). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 39, Issue 10, Oct 2011, pages 567-574.
 60. S. R. Soares, C. Simon, J. Remohi, A. Pellicer. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*, 2007 ; 22 (2), pages 543-547.
 61. O. Genbacev, M.-T. Mc Master, J. Lazic. Concordant in situ and in vitro data show that maternal cigarette smoking negatively regulates placental cytotrophoblast passage through the cell cycle. *Reprod Toxicol*, 2000 ; 14 (6), pages 495-506.
 62. R. Künzle, M.-D. Mueller, W. Hänggi, M.-H. Birkhäuser, H. Drescher, N.-A. Bersinger. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*, 2003 ; 79 (2), pages 287-91.
 63. M.-T. Zenzes, T.-E. Reed, R.-F. Casper. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod*, 1997 ; 12 (8), pages 1736-1741.
 64. J.-B. Mailhes, D. Young, G. Caldito, London SN. Sensitivity of mouse oocytes to nicotine-induced perturbations during oocyte meiotic maturation and aneuploidy in vivo and in vitro. *Hum Reprod*, 2000 ; 6 (3), pages 232-237.
 65. M. Kehila, S. Kebaili, I. Bougmiza, S. Meddeb, S. Boughizane, H. Khairi, M. Ajina. Influence de l'épaisseur de l'endomètre sur l'implantation embryonnaire en fécondation in vitro. À propos de 414 cas. *La Tunisie Médicale*, 2010 ; Vol 88 (n°12), pages 928-932.
 66. A. Weissman, L. Gotlieb, R.-F. Casper. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1999 ; 71, pages 147-149.
 67. K.-S. Richter, K.-R. Bugge, J.-G. Bromer, M.-J. Levy. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007 ; 87, pages 53-59.
 68. G. Lamanna, M. Scioscia, F. Lorusso, G. Serrati, L.-E. Selvaggi, R. Depalo. Parabolic trend in endometrial thickness at embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cases with clinical pregnancy evidence. *Fertil Steril*, 2008 ; 90, pages 1272-1274.

69. C. Rongières, C. Wittemer. How improve human embryo implantation ? La conférence Jean Cohen et les JTA 2010 : les temps forts.
70. C. De Geyter, M. Schmitter, M. De Geyter, E. Nieschlag, W. Holzgreve. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1 186 infertile women. *Fertil Steril*, 2000 ; 73, pages 106-113.
71. C. Sifer, I. Cédric-Durnerin, J.-N. Hugues, C. Poncelet. Views of each member of an Assisted Reproductive Technologies centre on the embryo transfer procedure. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009 ; 37, pages 645-652.
72. J.-M. Andrieu, P. Colonna. Ed. ESTEM, Cancers : évaluation, traitement et surveillance, Paris 1997.
73. P. Merviel, E. Lourdel, R. Cabry, R. Temstet, C. Claeys, M.-F. Olieric. Le désir tardif d'enfant : quelle prise en charge ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008 (in press).
74. F. Pellestor. Maternal age and chromosomal abnormalities in human oocytes. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20, pages 691-696.
75. B. Khoshnood, M.-H. Bouvier-Colle, H. Leridon, B. Blondel. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. *La Revue Sage-Femme* Volume 8, Issue 3, Jun 2009, pages 145-160.
76. K. Martinuzzi, S. Ryan, M. Luna, A.-B. Copperman. Elevated body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilization outcome in young women. *J Assist Reprod Genet*, May 2008 ; 25 (5), pages 169-175.
77. M. Metwally, R. Cutting, A. Tipton, J. Skull, W.-L. Ledger, T.-C. Li. Effect of increased 84 body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*, Nov 2007 ; 15 (5), pages 532-538.
78. R.-L. Robker. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP*, Aug 2008 ; 15 (2), pages 115-121.
79. D.-T. Carrell, K.-P. Jones, C.-M. Peterson, V. Aoki, B.-R. Emery, B.-R. Campbell. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*, 2001 ; 3 (2), pages 109-111.
80. Z. Haghighi, Z. Rezaei Z, S. Es-Haghi Ashtiani. Effects of women's body mass index on in vitro fertilization success : a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*, Jul 2012 ; 28 (7), pages 536-539.
81. A.-S. Gremeau, F. Brugnon, Z. Bouraoui, R. Peikrishvili, L. Janny, J.-L. Pouly. Outcome of elective single or double embryo transfer in first and second IVF/ICSI cycles. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 39, Issue 2, Feb 2011, pages 70-75.

82. J. Parinaud. Influence of sperm factors on early human development. *Andrologie*, 1997, Volume 7, pages 220-226.
83. E.-G. Papanikolaou, E.-M. Kolibianakis, H. Tournaye. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavagelstage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2008 ; 23, pages 91-99.
84. C. Hnida, E. Engenheiro, S. Ziebe. Computer-controlled, multilevel, morphometric analysis of blastomere size as a biomarker of fragmentation and multinuclearity in human embryos. *Hum Reprod*, 2004 ; 19 (2), pages 288-293.
85. E. Van Royen, K. Mangelschots, D. De Neubourg. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod*, 1999 ; 14 (9), pages 2345-2349.
86. SFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia and breast cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2012 ; 29, pages 465-468.
87. M. Grynberg, J. Parker, S. Dennis-Beron. The challenge of fertility preservation in cancer patients II : a themed issue of *Future Oncology*. *Future Oncol*, Oct 2016 ; 12 (20), pages 2291-2292.
88. M. Comtet, C. Sonigo, C. Valdelièvre, N. Sermondade, C. Sifer, M. Grynberg. Fertility preservation in breast cancer patients : the state of art in 2014 ? *Bulletin du Cancer* Volume 102, Issue 5, May 2015, pages 443-453.
89. J. Bénard, J. Calvo, M. Comtet, A. Benoit, C. Sifer, M. Grynberg. Fertility preservation in women of the childbearing age : indications and strategies. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 45, Issue 5, May 2016, pages 424-444.
90. C. Decanter, G. Robin. Fertility preservation strategies in young women in case of breast cancer or hematologic malignancy. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 41, Issue 10, Oct 2013, pages 597-600.
91. B. Courbiere, J. Saias-Magnan, C. Metzler-Guillemain, J. Perrin, A. Noizet, M. Gamberre. Female fertility preservation : feasibility of emergency IVF for embryo freezing. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 39, Issue 9, Sept 2011, pages 497-500.
92. P. Boyer, P. Tourame, M. Gervoise-Boyer. Oocyte vitrification and its impact on the clinical practice of assisted reproduction. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 40, Issue 11, Nov 2012, pages 687-690.

93. J. Donnez. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation : a review. *Human Reproduction Update*, 2006 ; 12 (5), pages 519-535.
94. C. Poirot, H. Martelli, I. Lichtblau, N. Dhedin, F. Abirached, C. Faraguet, M.-C. Vacher-Lavenu. Préservation de la fertilité féminine avant traitement stérilisant : place de la cryoconservation de cortex ovarien. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 31, N° 8, Dec 2002, pages 717-723.
95. P. Morice, D. Castaigne, C. Haie-Meder, P. Pautier, J. El Hassan, P. Duvillard, A. Gerbaulet, G. Michel. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies : indications and functional outcomes. *Fertility and Sterility* Volume 70, Issue 5, Nov 1998, pages 956-960.
96. C. Sonigo, M. Grynberg. In vitro oocyte maturation for female fertility preservation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 42, Issue 9, Sept 2014, pages 657-660.
97. A. Thomin, A. Torre, É. Darai, N. Chabbert-Buffet. Role of GnRH agonists in preserving female fertility. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 43, Issue 4, April 2014, pages 267-274.

Version traduite en anglais et soumise pour publication.

Chances of oocytes donation pregnancy after radio-chemotherapy : a comparative study with patients with idiopathic premature ovarian failure.

INTRODUCTION - As the incidence of cancer increases, and cancer mortality decreases, more and more patients are affected by the long-term consequences on the fertility of cancer treatments. Chemotherapy and radiotherapy cause these patients to develop premature ovarian failure (POF), sometimes requiring the use of oocytes donation (OD). The action of these therapies on the cells being non-selective, it is interesting to ask the question of their impact at the endometrial level. The main objective of our study is to evaluate the chances of pregnancy in these patients, compared to patients also managed with OD but with idiopathic POF. In a second step, we are interested in the evolution and the obstetrical complications of these pregnancies. And finally, we tried to identify clinical and biological prognostic criteria.

MATERIAL AND METHODS - A retrospective, descriptive and comparative observational epidemiological study was conducted at the University Hospital in Amiens between January 2010 and December 2020, concerning 40 attempts of embryo transfer in the group « cancer POF » and 236 in the group « idiopathic POF ».

RESULTS - The chances of pregnancy, expressed by the rate of implantation by embryo transfer ($\beta\text{HCG} \geq 100 \text{ IU/L}$), are significantly lower in the « cancer POF » population compared to « idiopathic POF ». No statistically significant difference was found in the evolution of pregnancies obtained. However, there are more complications like preeclampsia or intrauterine growth retardation in the group « cancer POF ». Finally, certain clinical and biological prognostic factors have shown significant results on the chances of pregnancy in OD : age, BMI, tobacco consumption, for the donor and the recipient (OR) ; tobacco and sperm characteristics for the OR's partner ; the appearance and thickness of the OR's endometrium ; the treatments received by the OR ; the type of embryos transferred, and their quality.

DISCUSSION - The chances of pregnancy in OD are lower in patients who have received cancer treatments, compared to « idiopathic POF ». In addition, these patients have more obstetrical complications of a vascular nature. Certain clinical and biological prognostic factors help to inform couples about their chances of pregnancy in OD, and the dietary rules that improve their attempt. And despite advances in fertility preservation techniques, the issue of embryonic implantation remains a central topic to consider.

Keywords : Cancer – Radio-chemotherapy - Premature ovarian failure - Oocytes donation - Embryonic implantation - Pregnancy rate.

INTRODUCTION

The desire for pregnancy, after a cancer, is an essential question. Indeed, the incidence of cancer in our developed countries continues to rise (approximately 382,000 new cases : 204,600 in men and 177,400 in women, in 2018 in France) [1-2]. Of the patients treated for cancer in France, around 4% are of childbearing age (women under 35), so about 10,000 patients currently ; and 1-2% are children under 15, or approximately 750 new cases per year [1-2].

Patient survival is improving (standardized cancer mortality rate decreasing by 0.7% per year between 2010 and 2018 in women) due to early diagnosis and effective treatment. With current radio-chemotherapy protocols, three quarters of patients treated for malignancy before the age of 45, have a survival of at least 5 years [2-3].

The result is an increase in the number of women surviving cancer, who are subject to the long-term consequences of cancer treatment, particularly on their fertility [4].

A woman's fertility can be strongly affected by the cancer therapeutics : on one side, by the direct toxicity on ovarian functions (gonadotoxicity) [5-8] ; on the other side, by the delay imposed [9-10], after antimetabolic treatments or ionizing radiation, before pregnancy can be considered, in order to avoid any teratogenic risk and possible malformations in the fetus [4].

Chemotherapy and radiotherapy (especially abdomino-pelvic or total body radiation) have direct toxicity on the growing follicles, resulting in a disorder of follicular maturation, which explains the occurrence of premature ovarian failure (POF) [11-12]. POF is clinically defined as primary or secondary amenorrhea of more than 6 months, occurring before the age of 40 ; and biologically by a hypergonadotropic hypogonadism associating a high level of gonadotropins of pituitary origin with a Follicle Stimulating Hormone (FSH) greater than 40 IU/L, and a low level of peripheral ovarian hormones, namely estradiol and antimüllerian hormone (AMH), on 2 blood samples taken more than 4 weeks apart. Although pelvic ultrasonography is not essential to confirm the diagnosis, a fine endometrium (< 5 mm), a small ovarian volume, and a low antral follicles count are common [13].

The patient's risk of developing POF after cancer treatments depends on several factors [4], including : age at the time of cancer treatment [14-15], nature of chemotherapy used [14-17],

radiation field involved (mainly abdomino-pelvic or hypothalamic-pituitary radiotherapy) and its extent, dose of radiation administered and its fractionation [17] [5].

Patients currently being treated by oocyte donation (OD) for POF secondary to cancer treatments are those who couldn't benefit from fertility preservation (FP) because these techniques were not yet available [18].

Under the bioethics law of July 29, 1994 (revised in July 2011) [19], the OD is voluntary, anonymous and free. It is practiced in Centers for the Study and Conservation of Human Sperm and Eggs (CSCSE), within health institutions authorized by the Regional Health Agency [20-23].

Chemotherapy drugs, depending on their class, act at different stages of the cell cycle, and in a non-selective way, causing adverse effects such as POF at the ovarian level [24] [6]. There is also the question of their impact on cells at the uterine and endometrial level, and thus their influence on the chances of OD pregnancy, and the becoming of these pregnancies after such treatments.

Similarly, radiotherapy is a method that locally uses the properties of ionizing radiation to eliminate cancer cells, causing major damage to deoxyribonucleic acid [25-26]. Cells from surrounding healthy tissue may also be damaged, resulting in tissue fibrosis [27], decreased vascularization, and loss of tissue elasticity [28].

So it's legitimate to ask the question of the impact of these oncological therapeutics on endometrial implantation, which is an essential component in obtaining and developing a pregnancy.

The main objective of our study is to evaluate the chances of pregnancy, by determining the rate of embryo implantation, in patients who have been treated with radiotherapy and/or chemotherapy, presenting a secondary POF requiring OD management, compared to patients with an idiopathic POF.

The secondary objectives are to compare the evolution of these pregnancies (rate of biochemical pregnancies, ectopic pregnancies (EP), miscarriages, evolving pregnancies), and

the obstetrical complications (preeclampsia, threat of premature delivery (TPD), intrauterine growth retardation (IUGR)), or pathologies in the children born from these pregnancies.

We will also try to identify clinical and biological criteria, with good or bad prognosis, that may impact, and allow us to estimate, the chances of post-cancer pregnancy in OD.

MATERIAL AND METHODS

Study design

We carried out a retrospective observational epidemiological study, descriptive and comparative, monocentric, in the Reproductive Medicine and Biology, Cytogenetics and CSCSE of Picardie department, at the University Hospital Center in Amiens - Picardie ; by analyzing the data of embryo transfer attempts in OD, realized between January 2010 and December 2020.

Criteria for inclusion

Our « cancer POF » population includes oocyte recipients (ORs) enrolled in OD for a POF secondary to cancer treatments (radiotherapy and/or chemotherapy).

In the « idiopathic POF » population, we have selected patients treated in OD for an idiopathic POF, that is to say with no precise etiology identified.

Exclusion criteria

We excluded ORs with any other pathology that could impact our outcome : thus, patients with endometriosis associated with post-cancer POF, uterine malformation, or a known bleeding disorder that could potentially influence embryo implantation. Also excluded were recipient couples in which one member has a viral infection with the Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Syphilis or Zika Virus, as they require special care in the viral risk circuit.

Endometrial preparation

ORs benefited from endometrial preparation by estrogenotherapy : Provames® 2 mg, 3 tablets per day ; preceded by ovarian blocking by Decapeptyl® LP 3 mg (GnRH agonist), 1 injection by intra-muscular way on D21 of the previous cycle. An ultrasound check-up is performed after about 10 days of Provames® in order to verify the aspect and thickness of the endometrium, before introducing progesterone ovules (Progestan® 200 mg) 3 times a day. An

endometrial preparation test was performed beforehand. Obviously synchronization with the OD cycle was required for fresh embryo transfer (ET).

Primary and secondary judging criteria

For each ET attempt we accurately recorded both clinical and biological data that seemed interesting to study, and which could also be potentially confounding factors that could skew our results.

Our primary outcome, is the implantation rate after each ET, determined by a β HCG \geq 100IU/L.

Our secondary judging criteria are the evolution of pregnancies obtained in « cancer POF » population compared to « idiopathic POF », such as rates of biochemical pregnancies, ectopic pregnancies (EP), miscarriages, evolving pregnancies ; as well as obstetrical complications occurring among evolving pregnancies (IUGR, prematurity, preeclampsia) or pathologies in the children born.

We have also selected various clinical and biological factors that could have a prognostic impact on the chances of pregnancy in OD.

Statistical analysis

Firstly, we had to compare our 2 populations by a statistical analysis, using a Student's t parametric test for quantitative variables and a Chi2 test for qualitative variables. Then, a univariate analysis was performed for primary and secondary judging criteria, followed by a multivariate analysis, according to a logistic regression or Tobit regression model depending on the type of variables studied ; in order to cancel out the effect of potential confounding factors. We have also taken care to weight our data, as the 2 groups have different workforce. The significance level used was $p < 0.05$. All the statistical analysis were realized with XLSTAT 2019 software, and an online software program.

RESULTS

Workforce

We initially selected 27 patients « cancer POF », and 303 « idiopathic POF », between January 2010 and December 2020. Finally, 40 ET attempts (23 fresh and 17 frozen ET) were performed in the « cancer POF » population, versus 236 in the « idiopathic POF » group (173 fresh and 63 frozen ET).

The workforce flow chart is shown in Figure 1.

Description and comparison of « cancer POF » and « idiopathic POF » populations

The description and comparison of the 2 populations for clinical criteria about ORs (Table 1), find a statistically significant difference for the « age of OR » ($p < 0.01$) : « cancer POF » ORs were significantly younger than « idiopathic POF » ORs.

To finalize the description of « cancer POF » ORs, we are interested in the characteristics of cancerous pathologies, namely : age at diagnosis, type of malignancy and treatments received, classifying chemotherapies by large families (Table 2).

The description and comparison of the 2 populations for ODs clinical criteria do not find any statistically significant difference between the two groups (Table 3).

The description and comparison of the « cancer POF » and « idiopathic POF » populations for biological criteria (Table 4) show a statistically significant difference for the number of embryos transferred ($p < 0.01$), with more single embryo transfers (SET) in the « cancer POF » group, and the type of embryos transferred ($p = 0.04$) ; as well as for the type of transfer, i.e. fresh or frozen ($p = 0.03$).

Results on the primary outcome = embryonic implantation rate

The results, in multivariate analysis, for the primary outcome, to know the implantation rate per embryo transfer expressed as a percentage, and the secondary judging criteria « evolution » and « obstetrical complications », are shown in Table 5.

A statistically significant difference at the 5% cut-off for the primary outcome is shown : the rate of implantation by embryo transfer is lower in the « cancer POF » group (20%) than in the « idiopathic POF » group (30.9%) ($p = 0.016$ 95% CI [0.27-0.94]).

Results on the criteria « evolution of pregnancies obtained » and « obstetrical complications »

Concerning the evolution of pregnancies obtained in each of the 2 groups compared, there is no statistically significant difference.

However, we have shown that « cancer POF» ORs present more PE ($p = 0.02$ 95% CI [0.54-0.87]) and IUGR ($p = 0.03$ 95% CI [-3.28--0.51]), potential obstetrical complications of a vascular nature. In comparison, the percentage of pregnancies without complications is statistically significantly higher ($p < 0.01$ 95% CI [-1.13--0.45]) in the « idiopathic POF » group.

Identification of good or bad prognostic factors

The results of the multivariate analysis for clinical and biological prognostic factors are presented in Tables 6 and 7, respectively.

DISCUSSION

Methodology

We excluded patients with any other pathology that can impact our results : patients with endometriosis [30-32], uterine malformation [33-34], or a known bleeding disorder, that might potentially influence embryo implantation. In fact, research conducted at the Cochin Hospital [35] has shown that three of the four genes coding for prostaglandin receptors, are 10 to 20 times more expressed in the uterine endometrium of patients with endometriosis than in women without this disease, thus creating an inflammatory context that is not positive to embryonic implantation.

Recipient couples presenting a context of viral risk were also excluded. Indeed, the alteration of sperm parameters in the OR's partner in this context [36-39], and the frequent association with pelvic infectious pathologies that may hinder embryo implantation [40-41], motivated this reflexion. Moreover, treatments for this type of viral pathology may also be gonadotoxic [40].

Comparing the initial characteristics of the 2 populations, a statistically significant difference was found for the age of OR : mean of 31.2 in the « cancer POF » group, versus 35.6 in the « idiopathic POF » group ($p < 0.01$). This can be explained because ORs, having been previously informed of the risk of POF secondary to the anti-cancer treatments received, consult earlier, knowing that they will probably need OD management to access parenthood. In comparison, patients receiving OD management for idiopathic POF often benefited from previous attempts at intramarital medically assisted procreation, delaying their OD enrollment. However, this is surprising as patients should wait after cancer treatment before considering pregnancy [42]. But in our study, « POF cancer » patients were treated for their malignancy very young.

We also showed a difference in the number of embryos transferred : 82.5% (33/40) of SET in the « cancer POF » group, versus 27.1% (64/236) in the « idiopathic POF » group ($p < 0.01$). It's now accepted that it's preferable to perform SET in patients with a history of radiotherapy and/or certain chemotherapies (e.g. anthracyclines), to avoid twin pregnancies and their potential risks, and complications, especially cardiovascular complications, in the case of anthracycline treatment [43].

The type of transfer also differed. In the « cancer POF » group, more frozen ET were performed (42.5% versus 26.7% in the « idiopathic POF » group) ; and consequently fewer fresh ET : 57.5% in the « cancer POF » category versus 73.3% for « idiopathic POF » (p = 0.03). This remark can probably be correlated to the fact that in the « cancer POF » group, there were more transfers on D5-J6, stage of embryo freezing most often.

Chances of pregnancy with OD in « cancer POF » patients

After multivariate analysis, a difference was found in the implantation rate per embryo transfer : 8 pregnancies obtained in the « cancer POF » group out of 40 transfers performed (20%) versus 73/236 (30.9%) in the « idiopathic POF » group (p = 0.016 95% CI = [0.27-0.94]).

These findings are consistent with the data in the literature. In fact, the pregnancy rate by embryo transfer classically found is approximately 20 to 30% for fresh or frozen ET attempts in intramarital, but also in OD [44].

We conclude that patients who have undergone cancer treatments are less likely to become pregnant in OD than patients with idiopathic POF. Our work highlights the impact of radiochemotherapy on endometrial implantation [17] [45].

This observation is linked to uterine damage : endometrial and myometrial uterine atrophy, scarring fibrosis and hypovascularization, factors contributing to the failure of embryonic implantation [46].

Evolution and obstetrical complications of pregnancies obtained

Concerning the evolution of pregnancies there is no statistically significant difference. This contradicts with the literature, which report higher rates of biochemical pregnancies or miscarriages in patients who have received cancer treatment [46-47].

For obstetrical complications, according to a study presented at the annual congress of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in July 2014 in Munich, pregnancies resulting from OD are 3 times more at risk of pregnancy-induced hypertension, and that the risk of PE is also increased compared to conventional IVF since the prevalence rises from 2.8% to 11.2%. The problem is that many of the ORs are 40 and older, and these complications worsen with age.

Of more, we note that « cancer POF » patients present more PE ($p = 0.02$ 95% CI [0.54-0.87]) and IUGR ($p = 0.03$ 95% CI [-3.28--0.51]), vascular complications. This is related to effects of radiotherapy on tissue, resulting in fibrosis [27], decreased vascularization, and loss of elasticity [28], and the non-selective cytotoxicity of chemotherapy [24] [6]. In comparison, pregnancies without complications are more ($p < 0.01$ 95% CI [-1.13--0.45]) in the « idiopathic POF » group. There was no difference in the TPD rate between the two groups, probably due to a lack of patients, since radiotherapy also leads to post-radiation cervical incompetence [48].

It should be noted that no child born from an OD in our study had a pathology at birth.

In practice, for these pregnancies, classic obstetrical surveillance is recommended, combined with a concern for detecting a recurrence or another cancer.

Identification of prognostic factors

Concerning clinical criteria about the OR, a difference in the chances of pregnancy was demonstrated according to OR's age, in the 2 groups ($p = 0.047$ and $p = 0.009$) ; results decrease with age, especially after age 38. Therefore, the OR's age impacts embryo implantation [49].

OR's BMI is also shown as a prognostic factor in the « idiopathic POF » group ($p = 0.027$, no significant result in the « cancer POF » group) ; the chances of pregnancy are greater when the OR's BMI is less than 30 kg/m² (stage 1 obesity). This suggests that the patient's BMI plays a role at the endometrial level [50-51]. In 2000, Wang et al. compared the results of 3,568 IVF attempts divided into 5 groups according to the patient's BMI (< 20 kg/m², 20-24.9 kg/m², 25-29.9 kg/m², 30-34.9 kg/m², ≥ 35 kg/m²) [52]. A decrease in the pregnancy rate, defined by the presence of a gestational sac at 4-6 amenorrhea weeks, was observed in patients in the first and last two groups. This rate was 60% higher in the 20-24.9 kg/m² group compared with the ≥ 35 kg/m² group. The authors' hypothesis is based on an alteration in the quality of the endometrium, supporting our work.

On the contrary, articles find no difference in pregnancy rates depending on the patient's BMI. They suggest that the OR's BMI has no impact on endometrial receptivity [53-57]. This is demonstrated by Dr Allison Styne-Gross of Emory School of Medicine in Atlanta, who studied 536 cycles in ORs. They were divided into 4 groups according to their BMI : lean (BMI ≤ 20 kg/m²), normal (20-26 kg/m²), overweight (26-30 kg/m²) and obese (BMI ≥ 30

kg/m²). The rates of implantation (55.2%, 53.8%, 54.7%, 54.8% respectively), pregnancy (71.3%, 73.2%, 74.3%, 74%), miscarriage (25.0%, 24.5%, 10.9%, 29.8%) were not significantly different between groups [58].

The smoking status of the OR ($p = 0.031$ in the « cancer POF » group and $p = 0.046$ in the « idiopathic POF » group), her conjoint ($p = 0.032/p = 0.036$), and the OD ($p = 0.045/p = 0.043$), are poor prognosis factors for OD success. We notice that the more tobacco consumption is important, the less the chances of pregnancy are high.

This is linked with the literature showing an impact of smoking on endometrial quality [59] : S. R. Soares noted that implantation rates are significantly reduced in smoking ORs [60]. To understand, it should be remembered that embryo implantation is the result of adhesion of the embryo to the uterine mucosa and progressive invasion of the latter. During exposure to toxic substances, such as cigarette smoke, the endometrial invasion process is disturbed [61].

Our work shows that tobacco also alters sperm quality [62], and oocyte quality [63-64].

The endometrium's aspect and thickness ($p = 0.039$ and $p = 0.048$ in the « cancer POF » group, $p = 0.035$ and $p = 0.047$ in the « idiopathic POF » group) are also highlighted as prognostic factors in our study. Endometrial thickness is classically described as a major prognostic factor for successful embryo implantation [65]. Studies describe a low value (6-7 mm) below which the majority of authors agree that the probability of pregnancy is very low [66]. The deleterious effect of a too thick endometrium (> 14 mm) remains controversial, and two recent studies [67-68] are inconclusive. The endometrial aspect is also a well-known prognostic factor for endometrial implantation [69-70]. However, these two criteria are still under discussion. The work published by I. Cédricin call into question the evaluation of the endometrium by measuring its thickness and ultrasound appearance, and recommend instead progesterone measurements during the embryonic implantation window [71].

The chances of pregnancy differ according to cancer treatments received in ORs ($p = 0.022$). Chances of pregnancy are higher in patients who received only chemotherapy than in patients with radio-chemotherapy. Thus, it appears that previous treatment with radiotherapy is a poor prognostic factor on the chances of pregnancy [46], as chemotherapy alone is less noxious [72].

The results concerning OR's age at diagnosis and the type of malignancy do not allow any significant conclusions to be drawn about prognostic factors.

Some clinical prognostic factors have also been identified for the OD, such as age ($p = 0.021$ in the « cancer POF » group, and $p = 0.033$ in the « idiopathic POF » group), and BMI ($p = 0.039/p = 0.018$). These results are in line with the well-known data showing the impact of the patient's age [73-75] and BMI [76-78] on oocyte quality.

Nevertheless, other contradictory articles are found in the literature : Carrell and al. in 2001 found no significant difference in the number of mature oocytes collected from 3 BMI groups [79] ; and Haghghi and al. in 2012 reported no difference in oocyte quality from 230 IVF according to the patient's weight [80].

Biologically speaking, the type of transfer (fresh or frozen) ($p = 0.61$ and $p = 0.88$) [44], and the number of embryos transferred ($p = 0.077$ and $p = 0.058$) cannot be used as prognostic factors in our work. It should be noted that, at present, it is recommended to carry out SET in order to limit twin pregnancies [81], especially in this population which is particularly at risk of complications.

The spermatic characteristics of the OR's partner ($p = 0.042$ in the « cancer POF » group and $p = 0.022$ in the « idiopathic POF » group) are prognostic factors for the chances of OD pregnancy, by playing a role in embryo quality. The influence of spermatic factors on embryo development and quality in the human species has been demonstrated : the quality of embryos obtained in IVF in cases of male infertility is lower than in cases of tubal infertility [82].

The type of embryos transferred also appears to be a biological prognostic factor for the chances of pregnancy in OD ; the chances of pregnancy being higher when transferred embryos are blastocysts at D5-D6, compared to transfers D2-D3 (50% versus 16.7% in the « cancer POF » group with $p = 0.027$, and 33.3% versus 21% in the « idiopathic POF » group with $p = 0.037$). Indeed, it is now accepted, and E.G. Papanicolaou and al. in a meta-analysis carried out in 2008 [83] have demonstrated that, there is a better pregnancy rate at D5, when the same number of embryos is transferred, as at D3.

Finally, embryo quality is highlighted as a pregnancy prognostic factor in OD (respectively 30.5% and 38.3% success in the « cancer POF » and « idiopathic POF » groups, with « top embryos », versus 13% and 25.5% with lower quality embryos ($p = 0.033$ and $p =$

0.036). In fact, « top embryos » were defined in this way because they have a greater implant potential than other embryos [84-85].

CONCLUSION

Our work has shown that ORs managed in OD, as part of POF secondary to cancer treatments, have a lower chance of pregnancy than « idiopathic POF » patients. Cancer treatments, especially radiotherapy, therefore have a significant impact on embryo implantation.

The identification in this work of prognostic factors for the success of OD embryo transfers allows us to provide couples with clear and fair information on the chances of success of their attempt, and on the hygienic and dietary rules for improving OD results.

It is true that FP techniques [86-90], carried out upstream of gonadotoxic anti-cancer treatments, are currently in full development ; such as multi-follicular hormonal stimulation with embryo [91] or oocyte freezing [92], cryopreservation of ovarian cortex with transplantation [93-94], ovarian transposition [95], in vitro oocyte maturation [96], or the use of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) analogues during chemotherapy [97]. And the development of FP will considerably modify the future practice of post-cancer OD.

Nevertheless, the problem of embryo implantation in these patients who have received gonadotoxic treatments, but who also have an impact on the chances of endometrial implantation, will remain the same.

It should be remembered that the success of embryo implantation is based on a complex dialogue between the embryo, the endometrial cells and the immune system cells present in the endometrium during the implantation period. This is a precious balance, the mechanisms of which are not fully elucidated by now.

BIBLIOGRAPHY

1. National Cancer Institute. Synthesis - National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018.
2. National Cancer Institute. Cancers in France in 2018 - The essential facts and figures; 2019 edition.
3. A.-H. Partridge, K.-J. Ruddy. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *The Breast* Volume 16, Supplement 2, 2007, pages 175-181.
4. F. Duquesne, J.-H. Dalle. Long-term effects of chemotherapy on gonadic function in children. *Médecine de la Reproduction, Gynecology Endocrinology* 2012 ; 14 (2), pages 69-76.
5. D. Marmor. Gonadal function and reproduction after antimitotic treatment : fertility after cancer treatment. *Human Reproduction and Hormone*, 1999, Volume 12 (7), pages 559-567.
6. J.-D. Kort, M.-L. Eisenberg, L.-S. Millheiser, L.-M. Westphal. Fertility Issues in Cancer Survivorship. *CA Cancer J Clin*, 2014 ; 64 (2), pages 119-134.
7. J.-P. Guastalla. Ovarian dysfunction in young cancer women who receive cytotoxic chemotherapy. *Andrology* Volume 14, 2004, pages 392-397.
8. C. Bastille, A. Torre, M. Grynberg, V. Gallot, R. Frydman, R. Fanchin. Statement : cancer treatments and ovarian reserve. *Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* Volume 39, Issue 6, Oct 2010, pages 433-44.
9. C. Uzan, R. Rouzier, S. Delalogue. How shall we inform a patient who wants a pregnancy after a breast cancer ? *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1039-1042.
10. L. Mignot, F. Morvan. Is pregnancy permitted in women treated for breast cancer? Results of a French survey and statistics. *Human Reproduction and Hormone* 1991 ; 3 ; 6, pages 351-60.
11. D. Meirrow, H. Biederman, R.-A. Anderson, W.-H. Wallace. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 53, pages 727-739.
12. C. Rousset-Jablonski, S. Giscard d'Estaing, V. Bernier, J. Lornage, C. Thomas-Teinturier, F. Aubier, C. Faure-Contier. Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer. *Cancer Bulletin* Volume 102, Issues 7-8, July-Aug 2015, pages 602-611.

13. S. Christin-Maitre, M. Pasquier, B. Donadille, P. Bouchard. Premature ovarian failure. *Annals of Endocrinology* Volume 67, Issue 6, Dec 2006, pages 557-566.
14. C. Linassier, Ph. Colombat. Testicular and ovarian function after chemotherapy. *Andrology* Volume 6, 1996, pages 293-300.
15. W.-H. Wallace, T.-W. Kelsey. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 27 ; 5 : e8772.
16. A. Sami, F. Brahmi, Z. Ziani, Y. Seddik, S. Afqir. Chemo-induced amenorrhea in a Moroccan population: about a retrospective cohort. *Pan Afr Med J*. 2016 ; pages 24-58.
17. C. Chargari, P. Castadot, N. Gillion, O. Bauduceau, L. Védrine, C. Haie-Meder, J.-P. Spano, N. Magné. Impact of radiation therapy on female fertility. *Cancer Bulletin* Volume 96, number 10, Oct 2009.
18. C. Poirot, F. Chevillon, V. Drouineaud, C. Chalas, N. Dhedin. Female fertility preservation. *Francophone journal of laboratories* Volume 2018, Issue 504, July-Aug 2018, pages 52-56.
19. Bioethics law title VI article 29 JORF n°0157 of July 8, 2011, page 11826 text n° 1 LAW n° 2011-814 of July 7, 2011 on bioethics, available on <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/7/7/2011-814/jo/texte>.
20. H. Letur. Current practices of oocyte donation in France and Europe : oocyte donation in France and Europe. *Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* Volume 36, Issue 8, Dec 2007, pages 727-737.
21. V. Vernaev, S. Reis Soares, E. Budak, J. Bellver, J. Remohi, A. Pellicer. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1015-1023.
22. V. Grzegorzczuk-Martin, J.-M. Mayenga, O. Kulski, Y. Belaid, I. Grefenstette, J. Belaisch-Allart . Endometrial preparation in oocyte recipients. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 40, Issue 9, Sept 2012, pages 507-510.
23. H. Letur-Könirsch. Oocyte donation : french practices and results (GEDO). Different European approaches. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 32, Issue 2, Feb 2004, pages 108-115.
24. A. Reh, O. Oktem, K. Oktay. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve : a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008 ; 90, pages 1635-1639.

25. B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.-A. Huels, L. Sanche, CRM Group in Radiation Sciences, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4. Very low energy electrons produce DNA damage. *Medicine/Sciences* Nov 2000 ; 16, pages 1281-1283.
26. D.-N. Antoni, H. Burckel, É. Josset, G. Noël, F. Mornex. Radiobiology of ablative dose in stereotactic irradiation : update of the data. *Cancer/Radiotherapy* Volume 18, Issue 4, July-Aug 2014, pages 264-269.
27. S. Delanian, M. Martin, M. Housset. Iatrogenic fibrosis in oncology (part 1) : descriptive and pathophysiological aspects. *Cancer Bulletin* 1993 ; 80, pages 192-201.
28. N. Magné, C. Chargari, Y. Pointreau, C. Haie-Meder. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : the vagina. *Cancer/Radiotherapy* Volume 14, Issues 4-5, Jul 2010, pages 369-372.
29. https://www.fertile-infertile.org/page_embryonqualite.html.
30. C. Chauffour, J.-L. Pouly, A.-S. Gremeau. Management by assisted reproductive technology in women with endometriosis : CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecology Obstetrics Fertility & Senology* Volume 46, Issue 3, Mar 2018, pages 338-348.
31. P. Collinet, C. Decanter, C. Lefebvre, J.-L. Leroy, D. Vinatier. Endometriosis and infertility. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 34, Issue 5, May 2006, pages 379-384.
32. L. Velemir, M. Krief, S. Matsuzaki, B. Rabischong. *Physiopathology of endometriosis*. EMC-Gynecology, 2008.
33. M.-C. Rossier, V. Bays, Y. Vial, C. Achtari. Uterine malformations: diagnosis, prognosis and management in 2008. *Med Rev Switzerland* 2008 ; Volume 4, pages 2253-2263.
34. G. Porcu, H. Heckenroth. Uterine abnormalities and infertility. *EMC-Gynecology-Obstetrics* Volume 2, Issue 2, May 2005, pages 185-197.
35. P. Santulli. The role of inflammation in endometriosis. Available on : https://www.institutcochin.fr/formation/soutenance-theses/copy54_of_titre-de-la-these-1.
36. K. Bernard. Management of HIV serodiscordant couples in medically assisted reproduction : the example of Amiens University Hospital from September 2008 to December 2015. *Gynecology and obstetrics*, 2016.

37. A. Le Tortorec, N. Dejudcq-Rainsford. Inserm U625, Rennes, Rennes I University, Human and mammalian reproduction study group, IFR140, Beaulieu Campus, 35042 Rennes Cedex. *Virology journal* 2007, 11 (6), pages 433-445.
38. L. Bujan, M. Sergerie, N. Moinard. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1 infected patients under antiretroviral treatment. *J Androl* 2007 ; 28, pages 444-452.
39. N. Dejudcq-Rainsford, B. Jégou. Viruses in semen and male genital tissues : consequences for the reproductive system and therapeutic perspectives. *CurrPharm Des* 2004 ; 10, pages 557-75.
40. C. Gout, N. Rougier, P. Oger, B. Dorphin, V. Kahn, L. Jacquesson, J.-P. Ayel, C. Yazbeck. Assisted Reproductive Technologies in HIV patients : a comprehensive review of indications, techniques and results. *Gynecology Obstetrics & Fertility Volume* 39, Issue 12, Dec 2011, pages 704-708.
41. C. Ninive, X. Ferraretto, S. Gricourt, M.-A. Llabador, J. Lepage, C. Gauché-Cazalis, S. Epelboin, M. Peigné. Republishing of : management of HIV-positive couples in medically assisted reproduction: what results and what strategy in France in 2019 ? *The Midwife Magazine, Volume* 18, Issue 3, Jun 2019, pages 166-175.
42. A.-L. Margulies, P. Berveiller, O. Mir, C. Uzan, N. Chabbert-Buffet, R. Rouzier. Pregnancy after breast cancer : an update. *Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology Volume* 41, Issue 5, Sept 2012, pages 418-426.
43. M. Castel, F. Despas, A. Modesto, C. Gales, B. Honton, M. Galinier, J.-M. Senard, A. Pathak. Cardiotoxicity of chemotherapies. *The Medical Press Volume* 42, Issue 1, Jan 2013, pages 26-39.
44. The medical and scientific report on medically assisted procreation and human genetics in France, available on : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>.
45. R. Mazon, P. Maroun, K. Cao, R. Mbagui. Impact of radiotherapy on female fertility. *Cancer Bulletin Volume* 102, Issue 5, May 2015, pages 470-476.
46. H. Letur-Könirsch, J.-L. Lefaix, S. Delanian. Uterus after irradiation. *Gynecology Obstetrics & Fertility Volume* 33, Issue 9, Sept 2005, pages 605-609.
47. A. Trefoux-Bourdet, A. Reynaud Bougnoux, G. Body, L. Ouldamer. Pregnancy after breast cancer : A literature review. *The Medical Press Volume* 48, Issue 4, April 2019, pages 376-383.
48. Y. Cordoliani. *Pregnancy and medical exposure*. Masson, 2003.

49. V. Vernaev, S. Reis Soares, E. Budak, J. Bellver, J. Remohi, A. Pellicer. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 35, Issue 10, Oct 2007, pages 1015-1023.
50. J. Bellver, M.-A. Melo, E. Bosch, V. Serra, J. Remohi, A. Pellicer. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*, Aug 2007 ; 88 (2) : pages 446-451.
51. J.-X. Wang, M. Davies, R.-J. Norman. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment : retrospective study. *BMJ*. Nov 2000 ; 321 (7272), pages 1320-1321.
52. S. Wattanakumtornkul, M.-A. Damario, S.-A. Stevens Hall, A.-R. Thornhill, I.-S. Tummon. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril*, Aug 2003 ; 80 (2), pages 336-340.
53. C. Wittemer, J. Ohl, M. Bailly, K. Bettahar-Lebugle, I. Nisand. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet*, Nov 2000 ; 17 (10), pages 547-552.
54. J. Bellver, Y. Ayllón, M. Ferrando, M. Melo, E. Goyri, A. Pellicer. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*, Feb 2010 ; 93 (2), pages 447-454.
55. Koning AMH, Mutsaerts MAQ, Kuchenbecher WKH, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod*, Feb 2012 ; 27 (2), pages 457-467.
56. I. Matalliotakis, H. Cakmak, D. Sakkas, N. Mahutte, G. Koumantakis, A. Arici. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome : a retrospective study. *Reprod Biomed Online*, Jun 2008 ; 16 (6), pages 778-783.
57. H. Caillon, T. Fréour, K. Bach-Ngohou, A. Colombel, M.-G. Denis, P. Barrière. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract*, Aug 2015 ; 9 (4), pages 382-388.
58. A. Styne-Gross, K. Elkind-Hirsch, R.-T. Jr Scott . Obesity does not affect implantation rates or pregnancy outcomes in women attempting to conceive through egg donation. *Fertil Steril*, Jun 2005 ; 83 (6), pages 1629-1634.
59. C. Dechanet, C. Brunet, T. Anahory, S. Hamamah, B. Hedon, H. Dechaud. Effects of cigarette smoking on embryo implantation and placentation and analysis of factors interfering with cigarette smoke effects (Part II). *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 39, Issue 10, Oct 2011, pages 567-574.

60. S. R. Soares, C. Simon, J. Remohi, A. Pellicer. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*, 2007 ; 22 (2), pages 543-547.
61. O. Genbacev, M.-T. Mc Master, J. Lazic. Concordant in situ and in vitro data show that maternal cigarette smoking negatively regulates placental cytotrophoblast passage through the cell cycle. *Reprod Toxicol*, 2000 ; 14 (6), pages 495-506.
62. R. Künzle, M.-D. Mueller, W. Hänggi, M.-H. Birkhäuser, H. Drescher, N.-A. Bersinger. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*, 2003 ; 79 (2), pages 287-91.
63. M.-T. Zenzes, T.-E. Reed, R.-F. Casper. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod*, 1997 ; 12 (8), pages 1736-1741.
64. J.-B. Mailhes, D. Young, G. Caldito, London SN. Sensitivity of mouse oocytes to nicotine-induced perturbations during oocyte meiotic maturation and aneuploidy in vivo and in vitro. *Hum Reprod*, 2000 ; 6 (3), pages 232-237.
65. M. Kehila, S. Kebaili, I. Bougmiza, S. Meddeb, S. Boughizane, H. Khairi, M. Ajina. Influence of endometrial thickness on embryo implantation in in vitro fertilization. About 414 cases. *Medical Tunisia*, 2010 ; Vol 88 (n°12), pages 928- 932.
66. A. Weissman, L. Gotileb, R.-F. Casper. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1999 ; 71, pages 147-149.
67. K.-S. Richter, K.-R. Bugge, J.-G. Bromer, M.-J. Levy. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007 ; 87, pages 53-59.
68. G. Lamanna, M. Scioscia, F. Lorusso, G. Serrati, L.-E. Selvaggi, R. Depalo. Parabolic trend in endometrial thickness at embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cases with clinical pregnancy evidence. *Fertil Steril*, 2008 ; 90, pages 1272-1274.
69. C. Rongièrès, C. Wittemer. How improve human embryo implantation ? The Jean Cohen Conference and the 2010 JTA : highlights.
70. C. De Geyter, M. Schmitter, M. De Geyter, E. Nieschlag, W. Holzgreve. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1 186 infertile women. *Fertil Steril*, 2000 ; 73, pages 106-113.

71. C. Sifer, I. Cédric-Durnerin, J.-N. Hugues, C. Poncelet. Views of each member of an Assisted Reproductive Technologies centre on the embryo transfer procedure. *Gynecology Obstetrics & Fertility*, 2009 ; 37, pages 645-652.
72. J.-M. Andrieu, P. Colonna. Ed. ESTEM, Cancers : assessment, treatment and monitoring, Paris 1997.
73. P. Merviel, E. Lourdel, R. Cabry, R. Temstet, C. Claeys, M.-F. Olieric. The late desire for a child : how to deal with it ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008 (in press).
74. F. Pellestor. Maternal age and chromosomal abnormalities in human oocytes. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20, pages 691-696.
75. B. Khoshnood, M.-H. Bouvier-Colle, H. Leridon, B. Blondel. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. *The midwife magazine* Volume 8, Issue 3, Jun 2009, pages 145-160.
76. K. Martinuzzi, S. Ryan, M. Luna, A.-B. Copperman. Elevated body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilization outcome in young women. *J Assist Reprod Genet*, May 2008 ; 25 (5), pages 169-175.
77. M. Metwally, R. Cutting, A. Tipton, J. Skull, W.-L. Ledger, T.-C. Li. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*, Nov 2007 ; 15 (5), pages 532-538.
78. R.-L. Robker. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol ISP*, Aug 2008 ; 15 (2), pages 115-121.
79. D.-T. Carrell, K.-P. Jones, C.-M. Peterson, V. Aoki, B.-R. Emery, B.-R. Campbell. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*, 2001 ; 3 (2), pages 109-111.
80. Z. Haghghi, Z. Rezaei Z, S. Es-Haghi Ashtiani. Effects of women's body mass index on in vitro fertilization success : a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*, Jul 2012 ; 28 (7), pages 536-539.
81. A.-S. Gremeau, F. Brugnon, Z. Bouraoui, R. Peikhrishvili, L. Janny, J.-L. Pouly. Outcome of elective single or double embryo transfer in first and second IVF/ICSI cycles. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 39, Issue 2, Feb 2011, pages 70-75.
82. J. Parinaud. Influence of sperm factors on early human development. *Andrology*, 1997, Volume 7, pages 220-226.
83. E.-G. Papanikolaou, E.-M. Kolibianakis, H. Tournaye. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2008 ; 23, pages 91-99.

84. C. Hnida, E. Engenheiro, S. Ziebe. Computer-controlled, multilevel, morphometric analysis of blastomere size as a biomarker of fragmentation and multinuclearity in human embryos. *Hum Reprod*, 2004 ; 19 (2), pages 288-293.
85. E. Van Royen, K. Mangelschots, D. De Neubourg. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod*, 1999 ; 14 (9), pages 2345-2349.
86. SFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia and breast cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2012 ; 29, pages 465-468.
87. M. Grynberg, J. Parker, S. Dennis-Beron. The challenge of fertility preservation in cancer patients II : a themed issue of *Future Oncology*. *Future Oncol*, Oct 2016 ; 12 (20), pages 2291-2292.
88. M. Comtet, C. Sonigo, C. Valdelièvre, N. Sermondade, C. Sifer, M. Grynberg. Fertility preservation in breast cancer patients : the state of art in 2014 ? *Cancer Bulletin* Volume 102, Issue 5, May 2015, pages 443-453.
89. J. Bénard, J. Calvo, M. Comtet, A. Benoit, C. Sifer, M. Grynberg. Fertility preservation in women of the childbearing age : indications and strategies. *Journal de Gynecology, Obstetrics and Reproductive Biology* Volume 45, Issue 5, May 2016, pages 424-444.
90. C. Decanter, G. Robin. Fertility preservation strategies in young women in case of breast cancer or hematologic malignancy. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 41, Issue 10, Oct 2013, pages 597-600.
91. B. Courbiere, J. Saias-Magnan, C. Metzler-Guillemain, J. Perrin, A. Noizet, M. Gamberre. Female fertility preservation : feasibility of emergency IVF for embryo freezing. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 39, Issue 9, Sept 2011, pages 497-500.
92. P. Boyer, P. Tourame, M. Gervoise-Boyer. Oocyte vitrification and its impact on the clinical practice of assisted reproduction. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 40, Issue 11, Nov 2012, pages 687-690.
93. J. Donnez. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation : a review. *Human Reproduction Update*, 2006 ; 12 (5), pages 519-535.
94. C. Poirot, H. Martelli, I. Lichtblau, N. Dhedin, F. Abirached, C. Faraguet, M.-C. Vacher-Lavenu. Female fertility preservation before sterilizing treatment : place of

- ovarian cortex cryopreservation. *Journal of Gynecology Obstetrics and Reproductive Biology* Volume 31, N° 8, Dec 2002, pages 717-723.
95. P. Morice, D. Castaigne, C. Haie-Meder, P. Pautier, J. El Hassan, P. Duvillard, A. Gerbault, G. Michel. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies : indications and functional outcomes. *Fertility and Sterility* Volume 70, Issue 5, Nov 1998, pages 956-960.
96. C. Sonigo, M. Grynberg. In vitro oocyte maturation for female fertility preservation. *Gynecology Obstetrics & Fertility* Volume 42, Issue 9, Sept 2014, pages 657-660.
97. A. Thomin, A. Torre, É. Darai, N. Chabbert-Buffet. Role of GnRH agonists in preserving female fertility. *Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* Volume 43, Issue 4, April 2014, pages 267-274.

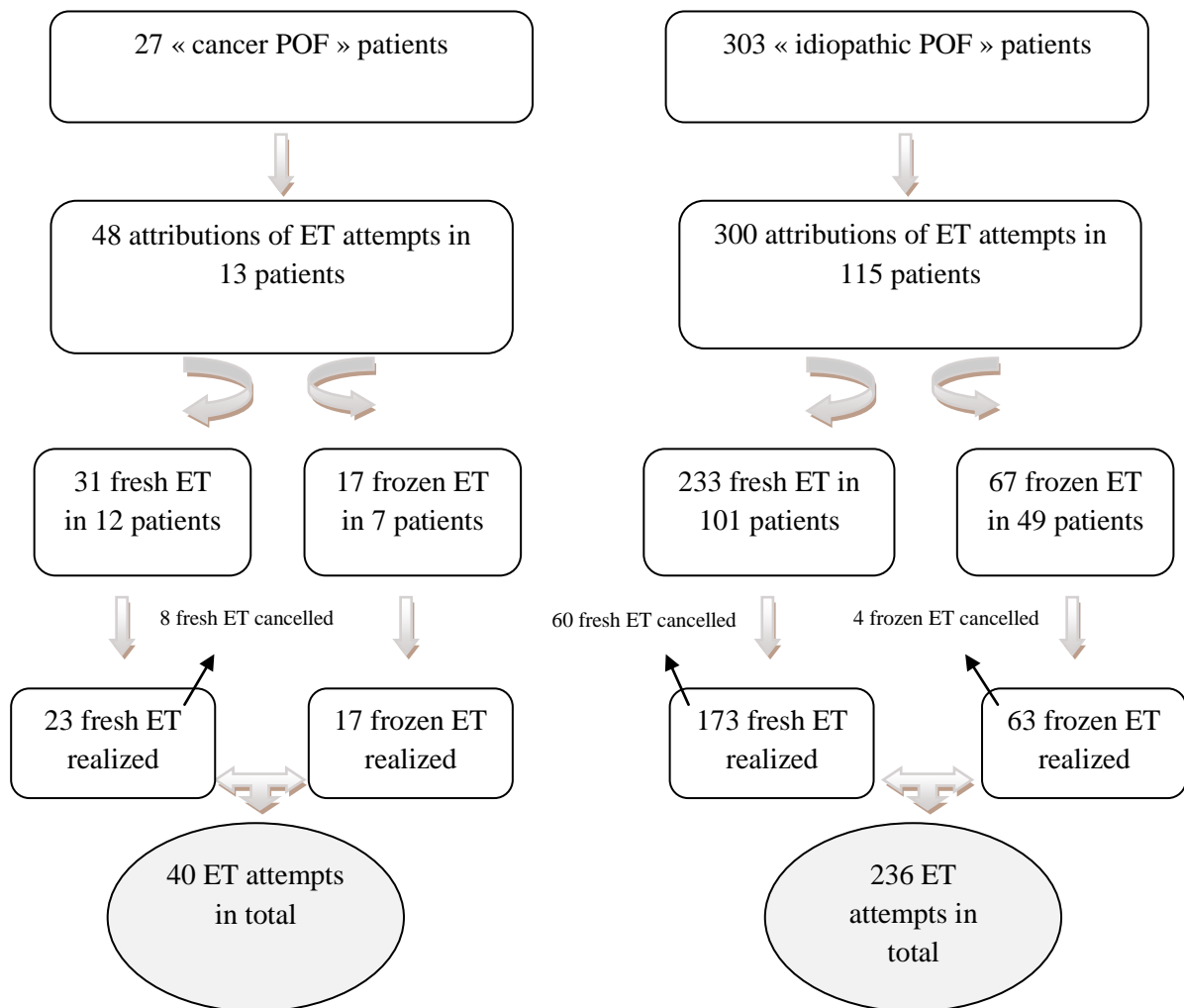


Figure 1: Workforce flow chart

	« cancer POF » population (n = 40)	« idiopathic POF » population (n = 236)	p-value *
OR age :	X = 31.2 (24-42) $\sigma = 4.89$	X = 35.6 (23-43) $\sigma = 5.25$	< 0.01
18-24	2	1	
25-29	15	37	
30-34	11	50	
35-37	7	48	
38-39	3	35	
40-43	2	65	
OR BMI :	X = 22.6 (17.7-34.8) $\sigma = 4.29$	X = 23.9 (16.7-37.2) $\sigma = 3.94$	0.21
< 19	7	13	
19-24.9	27	139	
25-29.9	2	70	
30-34.9	4	13	
35-39.9	0	1	
≥ 40	0	0	
OR tobacco :			0.59
no	31 (77.5%)	190 (80.5%)	
yes	9 (22.5%)	46 (19.5%)	
< 5cig/day	0	8	
5 to 9 cig/d	6	9	
10 to 14 cig/d	0	22	
≥ 15 cig/d	3	7	
OR's conjoint tobacco :			0.72
no	29 (72.5%)	160 (67.8%)	
yes	11 (27.5%)	76 (32.2%)	
< 5cig/day	0	5	
5 to 9 cig/d	0	25	
10 to 14 cig/d	0	17	
≥ 15 cig/d	11	29	
Endometrium :			1
Thickness :	X = 8.7 $\sigma = 2.01$	X = 8.7 $\sigma = 1.97$	
< 6mm	2	10	
6-7mm	10	63	
8-11mm	26	149	
≥ 12 mm	2	14	
Aspect :			0.96
typical in 3 sheets	36 (90%)	211 (89.4%)	
non typical	4 (10%)	25 (10.6%)	

*Student t test (quantitative variables) or Chi² test (qualitative variables) / x = mean ; σ = standard deviation

Table 1 : Descriptive and comparative table of the 2 studied populations for the clinical criteria about ORs

age	pathology	treatments received							
		radioT	chemotherapy				IS/ IM	allograft	surgery
			alkylating	alka	anthra	anti metabolites			
4	astroblastoma		x	x					x
7	ALL		x	x	x	x			
10	ALL	x		x	x	x	x		
12	ALL		x	x	x	x			
14	ALL	x	x		x	x	x	x	
15	H lymphoma		x	x	x				
17	H lymphoma	x	x	x	x	x	x	x	
17	ALL	x	x		x	x			
18	H lymphoma		x	x	x				
19	AML				x	x	x	x	
20	H lymphoma		x	x	x				
20	AML		x	x	x	x	x	x	

radioT = radiotherapy ; alkylating = alkylating agents ; alka = alkaloids ; anthra = anthracyclines ; IS = immunosuppressors ; IM = immunomodulators

Table 2 : Characteristics of cancerous pathologies in ORs

	« cancer POF » population (n = 40)	« idiopathic POF » population (n = 236)	p-value *
OD age :	X = 31.2 (25-36) $\sigma = 2.93$	X = 31.1 (23-37) $\sigma = 3.45$	0.83
18-24	0	12	
25-29	9	48	
30-34	28	134	
35-37	3	42	
OD BMI :	X = 23.5 (18.3-35.1) $\sigma = 4.35$	X = 24.4 (17.7-37.3) $\sigma = 3.98$	0.41
< 19	5	11	
19-24.9	26	138	
25-29.9	5	68	
30-34.9	3	16	
35-39.9	1	3	
OD tobacco :			0.74
no	29 (72.5%)	165 (69.9%)	
yes	11 (27.5%)	71 (30.1%)	
< 5cig/day	2	51	
5 to 9 cig/d	7	15	
10 to 14 cig/d	2	5	
≥ 15 cig/d	0	0	

*Student t test (quantitative variables) or Chi² test (qualitative variables) / x = mean ; σ = standard deviation

Table 3 : Descriptive and comparative table of the 2 studied populations for the clinical criteria about ODS

	« cancer POF » population (n= 40)	« idiopathic POF » population (n = 236)	p value*
OR's conjoint sperm characteristics :			
normal	29 (72.5%)	169 (71.6%)	0.69
abnormal	11 (27.5%)	67 (28.4%)	
oligospermia	0	3	
asthenospermia	4	23	
teratospermia	6	17	
oligo-asthenospermia	0	3	
oligo-teratospermia	0	2	
astheno-teratospermia	1	7	
OATS	0	12	
Number of embryos transferred :			
single-embryo transfers	33 (82.5%)	64 (27.1%)	< 0.01
transfers ≥ 2 embryos	7 (17.5%) including 1 transfer of 3 embryos	172 (72.9%) including 26 transfers of 3 embryos	
Type of embryos transferred :			
D2-D3	36 (90%)	226 (95.8%)	0.04
D5-D6	4 (10%)	9 (3.8%)	
D1	0 (0%)	1 (0.4%)	
Embryo quality :			
top embryos	17 (42.5%)	99 (41.9%)	0.85
other embryos	23 (57.5%)	137 (58.1%)	
Fresh ET	23 (57.5%)	173 (73.3%)	0.03
Frozen ET	17 (42.5%)	63 (26.7%)	
Total number of ET	40	236	

*Student t test (quantitative variables) or Chi² test (qualitative variables)

** Since the term "top embryos" is not a scientific definition, we have defined these embryos as follows: embryos type 4.1.1 to D2 and 8.1.1 to D3 according to the BLEFCO classification [29], and embryos type B4-B5.A.A for blastocysts according to the Gardner classification [29].

Table 4 : Descriptive and comparative table of the 2 studied populations for the biological criteria

	« cancer POF »	« idiopathic POF »	p-value*
Implantation rate/transfer (%) (β HCG > 100IU/L)	20% (8/40)	30.9% (73/236)	0.016 95 % CI [0.27-0.94]
Biochemical pregnancies (%)	25% (2/8)	20.5% (15/73)	0.75 95 % CI [-0.59-2.52]
EP (%)	0% (0/8)	12.3% (9/73)	0.47 95 % CI [-0.89-1.40]
Miscarriages (%)	12.5% (1/8)	11.0% (8/73)	0.93 95 % CI [0.85-1.16]
Evolving pregnancies (%)	62.5% (5/8)	56.2% (41/73)	0.36 95 % CI [-1.75-1.40]
No complications (%)	40% (2/5)	73.2% (30/41)	< 0.01 95 % CI [-1.13--0.45]
PE (%)	40% (2/5)	12.2% (5/41)	0.02 95 % CI [0.54-0.87]
TPD (%)	0% (0/5)	9.7% (4/41)	0.89 95 % CI [0.94-1.18]
IUGR (%)	20% (1/5)	4.9% (2/41)	0.03 95 % CI [-3.28--0.51]

*logistic regression or Tobit regression

Table 5 : Multivariate analysis between « cancer POF » and « idiopathic POF » regarding the rate of implantation by embryo transfer, the evolution and obstetrical complications of pregnancies obtained

		Chances of pregnancy « cancer POF » (%)	p-value*	Chances of pregnancy « idiopathic POF » (%)	p-value*
OR age	18-24	100	0.047	0	0.009
	25-29	20		59.5	
	30-34	18.2		46	
	35-37	14.3		33.3	
	38-39	0		20	
	40-43	0		6.2	
OR BMI	< 19	28.6	0.068	23.1	0.027
	19-24.9	18.5		40.3	
	25-29.9	50		25.7	
	30-34.9	0		0	
	35-39.9	-		0	
OR tobacco	no	22.6	0.031	34.2	0.046
	< 5 cig/day	-		27	
	5 to 9 cig/d	16.7		25.3	
	10 to 14 cig/d	-		4.5	
	≥ 15 cig/d	0		0	
OD age	18-24	-	0.021	50	0.033
	25-29	33.3		24.4	
	30-34	17.9		30.6	
	35-37	0		7.1	
OD BMI	< 19	20	0.039	18.2	0.018
	19-24.9	26.9		37.7	
	25-29.9	0		26.5	
	30-34.9	0		6.25	
	35-39.9	0		0	
OD tobacco	no	27.6	0.045	37.6	0.043
	< 5 cig/day	0		15.7	
	5 to 9 cig/d	0		6.6	
	10 to 14 cig/d	0		0	
	≥ 15 cig/d	-		-	
OR's conjoint tobacco	no	27.6	0.032	31.2	0.036
	< 5 cig/day	-		20	
	5 to 9 cig/d	-		16	
	10 to 14 cig/d	-		5.9	
	≥ 15 cig/d	0		0	
OR's endometrium thickness	< 6mm	0	0.048	10	0.047
	6-7mm	20		11.1	
	8-11mm	23.1		40.3	
	≥ 12mm	0		14.2	
OR's endometrium aspect	typical in 3 sheets	22.2	0.039	33.2	0.035
	non typical	0		8	
Treatment received	only chemotherapy	56.8	0.022		
	radio-chemotherapy	24.3			

*logistic regression or Tobit regression

Table 6 : Multivariate analysis of clinical prognostic criteria about the OR, her conjoint or the OD

		Chances of pregnancy « cancer POF » (%)	p-value*	Chances of pregnancy « idiopathic POF » (%)	p-value*
OR's conjoint sperm characteristics	normal	24.1	0.042	35.5	0.022
	abnormal	9.1		19.4	
Number of embryos transferred	single-embryo transfers	21	0.077	28.1	0.058
	transfers \geq 2 embryos	28.6		32	
Type of embryos transferred	D1	-	0.027	0	0.037
	D2-D3	16.7		21	
	D5-D6	50		33.3	
Embryo quality	top embryos**	30.5	0.033	38.3	0.036
	other embryos	13		25.5	
Type of ET	fresh ET	21.7	0.61	31.8	0.88
	frozen ET	17.6		30.5	

*logistic regression or Tobit regression

** Since the term "top embryos" is not a scientific definition, we have defined these embryos as follows: embryos type 4.1.1 to D2 and 8.1.1 to D3 according to the BLEFCO classification [29], and embryos type B4-B5.A.A for blastocysts according to the Gardner classification [29].

Table 7 : Multivariate analysis of biological prognostic criteria

Chances de grossesse en don d'ovocytes après radio-chimiothérapie : étude comparative avec les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée idiopathique.

INTRODUCTION - L'incidence des cancers augmentant, et la mortalité par cancer diminuant, de plus en plus de patientes sont soumises aux conséquences à long terme sur la fertilité des traitements anticancéreux. La chimiothérapie et la radiothérapie engendrent chez ces patientes la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), nécessitant parfois le recours au don d'ovocytes (DO). L'action de ces thérapeutiques sur les cellules étant non sélective, il est intéressant de se poser la question de leur impact au niveau endométrial. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les chances de grossesse chez ces patientes, comparativement à des patientes, également prises en charge en DO, mais présentant une IOP idiopathique. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'évolution et aux complications obstétricales de ces grossesses. Et enfin, nous avons tenté d'identifier des critères pronostiques cliniques et biologiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES - Une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, descriptive et comparative, a été menée au CHU d'Amiens entre janvier 2010 et décembre 2020, concernant 40 tentatives de transfert embryonnaire dans le groupe « IOP cancer » et 236 dans le groupe « IOP idiopathique ».

RÉSULTATS - Les chances de grossesse, exprimées par le taux d'implantation par transfert embryonnaire ($\beta\text{HCG} \geq 100\text{UI/L}$), sont significativement plus faibles dans la population « IOP cancer » comparativement aux « IOP idiopathique ». Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant l'évolution des grossesses obtenues. Par contre, on retrouve plus de complications de type pré éclampsie ou retard de croissance intra-utérin dans le groupe « IOP cancer ». Enfin, certains facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont montré des résultats significatifs sur les chances de grossesse en DO : l'âge, l'IMC, la consommation de tabac, chez la donneuse et la receveuse (RO) ; le tabac et les caractéristiques spermatiques chez le conjoint de la RO ; l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre de la RO ; les traitements reçus par la RO ; le type d'embryons transférés, et leur qualité.

DISCUSSION - Les chances de grossesse en DO sont moins importantes chez les patientes ayant reçu des traitements anticancéreux, comparativement aux « IOP idiopathique ». De plus, ces patientes présentent plus de complications obstétricales de nature vasculaire. Certains facteurs pronostiques cliniques et biologiques aident à informer les couples sur leurs chances de grossesse en DO, et sur les règles hygiéno-diététiques permettant d'améliorer leurs tentatives. Et malgré les progrès des techniques de préservation de la fertilité, la problématique de l'implantation embryonnaire reste un sujet central à prendre en compte.

Mots clés : Cancer – Radio-chimiothérapie - Insuffisance ovarienne prématurée - Don d'ovocytes - Implantation embryonnaire - Taux de grossesses.

Chances of oocytes donation pregnancy after radio-chemotherapy : a comparative study with patients with idiopathic premature ovarian failure.

INTRODUCTION - As the incidence of cancer increases, and cancer mortality decreases, more and more patients are affected by the long-term consequences on the fertility of cancer treatments. Chemotherapy and radiotherapy cause these patients to develop premature ovarian failure (POF), sometimes requiring the use of oocytes donation (OD). The action of these therapies on the cells being non-selective, it is interesting to ask the question of their impact at the endometrial level. The main objective of our study is to evaluate the chances of pregnancy in these patients, compared to patients also managed with OD but with idiopathic POF. In a second step, we are interested in the evolution and the obstetrical complications of these pregnancies. And finally, we tried to identify clinical and biological prognostic criteria.

MATERIAL AND METHODS - A retrospective, descriptive and comparative observational epidemiological study was conducted at the University Hospital in Amiens between January 2010 and December 2020, concerning 40 attempts of embryo transfer in the group « cancer POF » and 236 in the group « idiopathic POF ».

RESULTS - The chances of pregnancy, expressed by the rate of implantation by embryo transfer ($\beta\text{HCG} \geq 100 \text{ IU/L}$), are significantly lower in the « cancer POF » population compared to « idiopathic POF ». No statistically significant difference was found in the evolution of pregnancies obtained. However, there are more complications like preeclampsia or intrauterine growth retardation in the group « cancer POF ». Finally, certain clinical and biological prognostic factors have shown significant results on the chances of pregnancy in OD : age, BMI, tobacco consumption, for the donor and the recipient (OR) ; tobacco and sperm characteristics for the OR's partner ; the appearance and thickness of the OR's endometrium ; the treatments received by the OR ; the type of embryos transferred, and their quality.

DISCUSSION - The chances of pregnancy in OD are lower in patients who have received cancer treatments, compared to « idiopathic POF ». In addition, these patients have more obstetrical complications of a vascular nature. Certain clinical and biological prognostic factors help to inform couples about their chances of pregnancy in OD, and the dietary rules that improve their attempt. And despite advances in fertility preservation techniques, the issue of embryonic implantation remains a central topic to consider.

Keywords : Cancer – Radio-chemotherapy - Premature ovarian failure - Oocytes donation - Embryonic implantation - Pregnancy rate.