



HAL
open science

État des lieux local de l'accès à une consultation d'onco fertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein

Florence Perron

► **To cite this version:**

Florence Perron. État des lieux local de l'accès à une consultation d'onco fertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03384249

HAL Id: dumas-03384249

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03384249>

Submitted on 18 Oct 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**ÉTAT DES LIEUX LOCAL DE L'ACCÈS À UNE
CONSULTATION D'ONCO FERTILITÉ CHEZ LES
FEMMES JEUNES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : GYNÉCOLOGIE MÉDICALE

Par **Mme Florence PERRON**, [Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble le 14/10/21

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury : Mme le Professeur Pascale HOFFMANN, gynécologue obstétricien

Membres :

Mme le Professeur Sylviane Hennebicq, médecin biologiste

Mme le Docteur Aurore Gueniffey (directrice de thèse), gynécologue obstétricien

Mme le Docteur Anne-Cécile Philippe, gynécologue obstétricien

Mme le Docteur Sophie Bringer-Deutsch, gynécologue obstétricien

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HAUMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RÉCHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Table des matières

Table des matières	6
Remerciements	8
Liste des sigles et acronymes	14
Figures et tableaux	15
Figures de l'introduction et références :.....	15
Graphiques et tableaux de l'article :.....	16
I- INTRODUCTION	17
A- Epidémiologie du cancer du sein.....	17
B- Classification et traitement du cancer du sein infiltrant	18
a- Classification.....	18
b- Principes du traitement des cancers du sein infiltrant	20
c- La chimiothérapie.....	22
C- Les conséquences des traitements	23
D- Recommandations et législation en préservation de fertilité.....	27
E- La consultation de préservation de fertilité et les différentes techniques.....	29
a- La consultation de préservation de fertilité	29
b- Les différentes techniques de préservation de fertilité dans le cancer du sein	30
Ces situations sont synthétisées sur la figure 6 suivante [13] :	32
1. La vitrification d'ovocytes matures ou la vitrification embryonnaire	33
2. La vitrification d'ovocytes après maturation in vitro (MIV)	39
3. La cryopréservation de tissu ovarien.....	41
4. Les agonistes de la GnRH.....	42

II- Article original	44
A- Résumé	46
B- Abstract	48
C- Introduction	50
D- Matériel et Méthode	53
E- Résultats	56
F- Discussion	67
F- Conclusion.....	79
G- Références	80
III- CONCLUSION	85
Annexe	86
Annexe 1 : Critères de recours à une préservation de fertilité au CHUGA	86
Annexe 2 : Lettre d’information aux patientes.....	87
Annexe 3 : Formulaire d’opposition	90
Annexe 4 : Classification TNM cancer du sein.....	91
Annexe 5 : Protocoles de chimiothérapie selon le réseau Onco Aura.....	96
Annexe 6 : Référentiel Onco-Aura : préservation de fertilité	98
Bibliographie de l’Introduction	99
Serment d’Hippocrate	104
Résumé	105

Remerciements

Aux membres du Jury :

A Madame le Professeur Hoffmann : je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être la présidente du jury de cette thèse. Merci de m'avoir accompagné tout au long de cet internat et de m'avoir permis d'ouvrir mon esprit sur d'autres aspects très importants de la gynécologie.

A Madame le Professeur Hennebicq : je vous remercie beaucoup d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, j'espère que ce travail pour plaira.

A Madame Aurore Gueniffey : merci à toi d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir proposé ce sujet très intéressant ; la préservation de fertilité étant un domaine qui me plaît particulièrement.

A Madame Sophie Bringer-Deutsch : merci pour ce semestre à Montpellier qui m'aura permis de découvrir les consultations de préservation de fertilité, un domaine bien vaste. Merci beaucoup d'avoir accepté sans hésiter de faire partie de mon jury et de te déplacer sur Grenoble !

A Madame Anne-Cécile Philippe : je te remercie beaucoup d'avoir trouvé le temps de faire partie de mon jury de thèse, pour moi tu es vraiment une « wonder woman ».

Aux médecins qui m'ont formé :

Merci à toutes les personnes qui m'ont accueillie et formée durant mon internat : l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHUGA, de Radiothérapie du CHUGA, d'endocrinologie-diabétologie du CHUGA, de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital d'Annecy, d'AMP du CHUGA, d'AMP du CHU de Montpellier.

Merci au Pr Chabre pour ce semestre en endocrinologie où j'ai beaucoup appris. Ce stage m'aura donné de bonnes bases pour la compréhension de la gynécologie endocrinienne et de l'AMP.

Merci au Dr Béryl Marry-Rodot : Merci pour ta bonne humeur tous les jours en stage, ce n'est pas pour rien que tes patientes viennent te voir avec plaisir. J'ai beaucoup aimé apprendre l'exercice de la gynécologie libérale avec toi en 6^e semestre et j'ai hâte d'apprendre de nouveau à tes côtés le semestre prochain !

Merci au Dr Camille Czernichow : Merci beaucoup pour mon 6^e semestre passé auprès de toi, merci pour ta formation théorique et pratique de la gynécologie médicale ainsi que tes précieux conseils. Je vais apprendre encore beaucoup le semestre prochain.

Merci au Dr Marie Sicot pour ce semestre au Centre Médical de la Femme.

Merci au Dr Camille Dunand, au Dr Laure Villaret, au Dr Andréea Rebreyend de l'équipe d'AMP du CHU pour m'avoir beaucoup appris depuis mes premiers pas dans l'univers de la PMA.

Merci à Maryline, merci pour tes petits compliments en stage, je me souviens, qui remontaient le moral, ils sont parfois rares dans le milieu médical... Je veux travailler en clinique comme toi !

Merci aux secrétaires, aux sage-femmes, aux aides-soignantes et aux biologistes du service d'AMP du CHUGA (je vous assure que je sais que le parvum ne se traite pas).

Merci à Aurélien et Quentin : nous serons arrivés au bout de ce semestre de préparation de thèse !!

A mes co-internes et amis :

A ma petite Agathe : un dernier semestre pas simple, merci beaucoup pour ton soutien et tes bons conseils. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour ta nouvelle vie, un grand changement mais tu vas adorer, je te le promets !

A Camille : Merci également pour ton soutien ce semestre, la zenitude n'était pas au rendez-vous bien souvent ^^ Paul va finir par dormir la nuit !!!!

A Paupau, Pierro et Greg : Merci Pauline pour ce semestre en endocrino passé ensemble, j'ai adoré être ta cointerne.

On ne peut pas être énervé contre paupau c'est impossible, elle est beaucoup trop mignonne !!!

Merci Paupau et Pierro et Greg pour ces soirées folles, j'ai tellement hâte de continuer : on ira voir quelqu'un d'autre que David Guetta par contre...

A Team PLS : je vous adore depuis maintenant 8 ans, depuis notre rencontre en P2, merci pour ces supers moments passés ensemble, je ne pourrais jamais en citer qu'un... Merci à ma petite Marion pour me supporter depuis toutes ces années et d'avoir fait en sorte que l'on devienne meilleures amies en PACES. Merci à Farine d'épeautre pour avoir toujours le smile et je vous souhaite beaucoup de bonheur quand arrivera farine d'épeautre junior. Merci à Adèle, à quand les soirées sur Marseille ?? Merci à Dan et Yoyo, vous me faites tellement rire, beaucoup trop hâte de revenir chez vous voir l'état de vos toilettes. Merci à mon petit Clairon, on en aura vécu des moments depuis la P2, tu as toujours été présente pour moi. Merci mon Cécé et merci à Shakira, tout simplement. A Anne, Hélène et Sophie : on rigole beaucoup trop ensemble quand on se voit !! Merci ma petite Gwenn, un début d'internat pas simple mais je suis heureuse de te voir épanouie maintenant. Merci à Mélanie et Alex, je pourrais citer cette extraordinaire semaine de fal. Merci Alice, j'espère que tu auras encore « une bête ». A Manon, une vie bien remplie, il faut qu'on se programme un week end ensemble en Bretagne. Merci Pectus et

Morgan, je vous préviens, je squatte chez vous tous les week-ends dans un an. Merci Maxime et Ambre, maintenant la thèse passée, je viens à Laval ! Merci Emma, je te souhaite beaucoup de courage avec la néonate ! Merci Elena, tu me fais toujours mourir de rire et ça me manque, à quand le triskel bar ?? A Fred et tes petits messages rigolos, on ne se voit pas assez à mon goût. J'allais presque oublier Hachis, pitié je ne veux plus jamais entendre « l'amour en mer », shalom !

A Marielle : merci à toi, la première année de médecine m'aurait paru plus longue sans toi. Tu as aussi une vie bien remplie mais il faut qu'on se trouve un moment pour que tu me présente ta petite famille.

A Samy, merci pour ce semestre en radiothérapie. On ne va pas se mentir, il n'aura pas été le semestre le plus simple pour moi mais heureusement que tu as été présent. Merci à toi !

A toute l'équipe des internes de gynéco de Grenoble :

A loulou Barbecue, merci pour nos soirées endiablées, j'en veux d'autres !!

A Mathilde, merci pour notre premier semestre ensemble et merci pour ces moments parfois difficiles où tu as toujours été présente.

A Marine, je suis très heureuse d'avoir été présente pour tous ces merveilleux moments de ta vie. Et à quand un autre voyage comme à Lisbonne ?

A ma petite promo de gynéco : A Marie, Théo, Claire, Mathilde, Maureen et Maxime (même s'il a préféré quitter le monde de la gynéco).

A Marion et Vincent, des petits bretons expatriés comme moi !

A Florian, depuis notre semestre à Annecy on aura vécu de sacrés moments !

Aux gynéco med : A Laura, à Jessica, à Victoria à Juju (même si tu nous quittes pour la GO et la Suisse ^^). Même si nous sommes peu nombreuses, vous avez été un grand soutien pour moi.

A mes colocs : merci Thomas et Adrien pour ces 6 mois ! Il aurait pu être plus sympa sans la thèse mais j'ai beaucoup apprécié ce semestre avec vous, vous allez pouvoir souffler les 6 mois prochains loin du CHU. Merci Thomas pour ton aide +++

Merci aux gynécos de Montpellier pour ce semestre d'AMP au top !

Merci à Chloé, Romane et Claire-Helene et nos super journées de DES de gynéco med à Paris.

Merci à mes amies d'enfance : Marine, Emeline, Orane. Cela fait un moment que l'on se connaît, quand on se retrouve en Bretagne, j'ai l'impression que peu de choses ont changé.

A ma famille :

A mes parents : Enfin j'arrive au bout ! Merci pour votre soutien pendant ces longues années d'étude. Je vous entends encore dire à Béné et Vincent de baisser la voix quand je travaillais dans ma chambre en première année de médecine. Etant une grande stressée de nature, cela n'aura pas toujours été simple. J'espère que vous serez fiers de moi.

A ma sœur et mon frère : Merci beaucoup de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, je sais que je peux toujours compter sur vous. Même si la communication n'est pas vraiment notre point fort, je vous aime très fort.

A mon beau-frère et ma belle-sœur : vous viendrez me voir dans le sud avec Vincent et Béné ++++ (vous pouvez venir en courant ou en vélo si vous voulez ^^)

A mes grands-mères adorées : Je vous aime très fort, merci pour vos encouragements par milliers tout le long de ce long cursus. J'avais toujours des petits gâteaux bretons dans ma valise en rentrant en train vers Grenoble.

Merci A Frédéric et Delphine pour m'avoir soutenue depuis le début, cela devait être pénible de m'entendre parler de médecine tout le temps !

Et pour finir

Merci à Massimo : merci pour ta patience (même si je suis très mignonne), ton soutien, tous ces bons moments passés ensemble (depuis 8 ans) et je sais qu'il y en aura beaucoup d'autres. Je t'aime... bien.

Liste des sigles et acronymes

- AC** : Adriamycine Cyclophosphamide
- AMH** : Hormone Anti-Mullerienne Le cancer du sein :
- AMP** : Aide Médicale à la Procréation
- ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- CITNS** : Carcinome Infiltrant de Type Non Spécifique
- CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ
- CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CECOS** : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
- CFA** : Compte des Follicules Antraux
- CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- CHUGA** : CHU Grenoble-Alpes
- EC** : Epirubicine Cyclophosphamide
- E2** : Oestradiolémie
- INCA** : Institut national du cancer
- FIV** : Fécondation In Vitro
- GHM** : Groupe Hospitalier Mutualiste (incluant l'Institut Daniel Hollard)
- Grade SBR** : Grade de Scarff-Bloom et Richardson
- MIV** : Maturation In Vitro
- PF** : Préservation de fertilité
- RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RE** : Récepteur aux Oestrogènes
- RH** : Récepteurs Hormonaux
- RP** : Récepteurs à la Progestérone
- TEP TDM** : Tomographie par Emission de Positons

Figures et tableaux

Figures de l'introduction et références :

- Figure 1 : Taux d'incidence et mortalité par cancer du sein en France selon l'année (1909-2018). *Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Binder-Foucard F, 2013). Traitement : INCa 2016.*.....18
- Figure 2 : Modèle d'intégration des différents paramètres dans la prise en charge du cancer du sein. *Source : Lacroix-Triki M. D'après MacGrogan G, EPU de pathologie mammaire.*.....20
- Figure 3 : Principes du traitement des cancers du sein infiltrants. *Source : HAS, Guide ALD cancer du sein https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf.*..... 22
- Figure 4 : Impacts de la chimiothérapie sur l'ovaire. *Source : Oktay et al., Cancer Treat Rev 2012 Blumenfeld et al., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*.....24
- Figure 5 : Risques d'aménorrhée définitive après chimiothérapie et radiothérapie. *Source : Lambertini, M., Del Mastro, L., Pescio, M.C. et al. Cancer and fertility preservation : international recommendations from an expert meeting. BMC Med 14, 1 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-05457>.*.....24
- Figure 6 : Stratégie de préservation de fertilité, Comtet et al, Bulletin du Cancer 2015. *Source : Comtet et al, Bulletin du Cancer 2015.*..... 32
- Figure 7 : Probabilité cumulative de naissance vivante en cas de PF dans le cadre du cancer et en dehors d'une situation oncologique en fonction du nombre d'ovocytes prélevés et de l'âge des patientes au moment de la vitrification. *Source : Cobo, A., J. Garcia-Velasco, J. Domingo, A. Pellicer and J. Remohi (2018). "Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes." Hum Reprod 33(12): 2222- 2231*.....36
- Figure 8 : Principe de la stimulation ovarienne en préservation de fertilité. *Source : Sonigo et al, Bulletin du Cancer 2019*.....38
- Figure 9 : Technique de préservation de la fertilité par Maturation In Vitro. *Source : Comtet et al, Bull Cancer 2015*..... 40

Graphiques et tableaux de l'article :

Graphique 1 : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'études.....	57
Graphique 2 : Nombre de patientes par an ayant bénéficié d'une consultation de préservation de fertilité.....	58
Graphique 3 : Répartition des consultations de préservation de fertilité en fonction de l'âge.....	59
Graphique 4 : Proportion de patientes ayant eu accès à une consultation de préservation de fertilité en fonction de la parité.....	59
Graphique 5 : Accès à la consultation de préservation de fertilité selon l'établissement de prise en charge par année.....	61
Graphique 6 : Proportion de patientes adressée en consultation de préservation de fertilité en fonction du statut T et N tumoral.....	61
Graphique 7 : Proportion de technique de préservation de fertilité réalisée en fonction de l'âge des patientes et de la parité.....	66
Tableau 1 : Caractéristiques de la population des patientes présentées en RCP au CHU et au GHM en fonction de l'âge.....	60
Tableau 2 : Proportion de patientes adressées en consultation de préservation de fertilité en fonction des autres caractéristiques tumorales.....	62
Tableau 3 : Répartition des techniques de préservation de fertilité réalisées au CHUGA dans le cadre du cancer du sein.....	64
Tableau 4 : Causes de non réalisation des techniques de préservation de fertilité.....	66

I- INTRODUCTION

Il a été choisi dans ce travail, d'évoquer la préservation de fertilité dans le cadre des pathologies mammaires. Il s'agit en effet du cancer le plus fréquent chez la femme et nous souhaitons estimer la proportion de patientes adressées en consultation spécialisée de fertilité avant le début des traitements oncologiques sur le bassin grenoblois. Nous avons débuté ce travail de thèse par une première partie d'introduction et d'explication du contexte puis nous avons poursuivi la rédaction sous forme d'article scientifique.

A- Epidémiologie du cancer du sein

Selon les dernières statistiques de l'Institut national du cancer, l'incidence du cancer a considérablement augmenté en France au cours des 30 dernières années.

En effet, en 1980, 170 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués contre 400 000 en 2017 dont 214 000 chez les hommes (54%) et 186 000 chez les femmes (46%).

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués sont le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme.

Le cancer du sein représente 58 500 nouveaux cas par an en France en 2018. Il se situe au 1^{er} rang des cancers incidents chez la femme. Il représente à lui seul 24, 28 et 33 % des cancers féminins respectivement dans le monde, en Europe et en France. [1]

Malgré une moyenne d'âge au diagnostic de 63 ans, il concerne environ 3000 femmes de moins de 40 ans diagnostiquées par an (5%). Il existe une augmentation de l'incidence entre 1995 et 2018 (figure 1). Malgré un taux de survie pour les femmes de moins de 44 ans légèrement plus faible que tout âge confondu, les taux de survie à long terme sont en constante augmentation (88 % de taux de survie nette à 5 ans). [2-3]

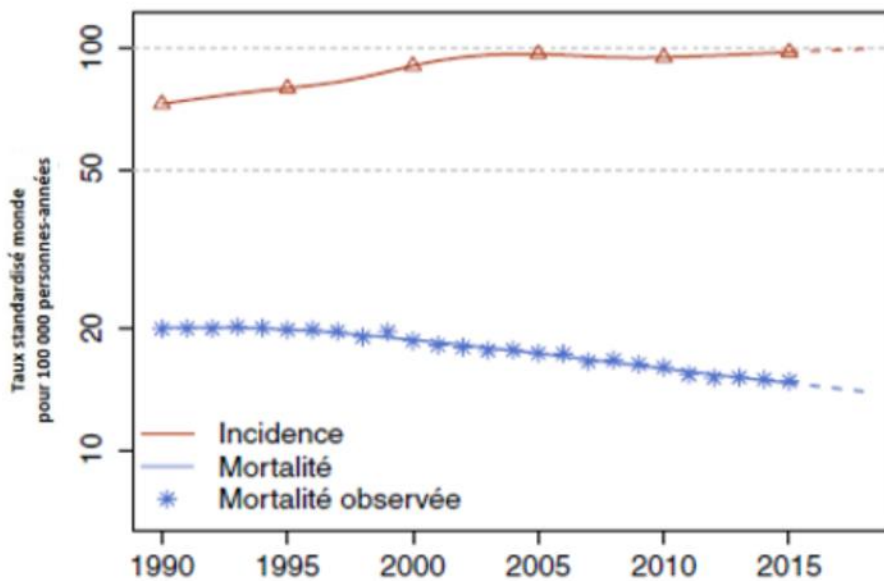


Figure 1 : Taux d'incidence et mortalité par cancer du sein en France selon l'année (1909-2018).
 Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Binder-Foucard F, 2013).

B- Classification et traitement du cancer du sein infiltrant

a- Classification

Le cancer du sein est une pathologie très hétérogène, de multiples classifications (cliniques, histopathologiques ou moléculaires) ont ainsi vu le jour afin de permettre l'identification précise des sous-groupes les plus agressifs et permettre l'adaptation thérapeutique.

Le type histologique (qui distingue principalement le carcinome infiltrant de type non spécifique: CITNS pour 70% des cancers infiltrants et le carcinome lobulaire infiltrant : CLI pour 10% des cas) ainsi que le grade de la tumeur selon l'OMS sont des éléments morphologiques diagnostiques et pronostiques indispensables à la prise en charge du cancer du sein. Il s'y ajoute la présence de récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes [RE] et à la progestérone [RP]) et le statut HER2.

Depuis 2000, les cancers du sein, particulièrement les CITNS, sont reclassés en fonction de leurs altérations génomiques qui sous-tendent des pronostics très différents : c'est la classification moléculaire ou « intrinsèque » distinguant les sous-types luminal A, luminal B, HER2 positif, basal-like, triple-négatif. [4-5]

Le sous type moléculaire le plus fréquent est le « luminal A » qui représente 60% des cancers du sein avec des récepteurs hormonaux (RH) positifs, un index de prolifération faible et statut HER2 non surexprimé, il a généralement une évolution favorable.

Le sous-type « luminal B » (20% des cancers du sein) a une expression plus faible de RH, un index de prolifération plus important et un statut HER2 non surexprimé.

Le sous-type « Her2 » (10% des cancers du sein) correspond aux sous types exprimant les récepteurs Her2 avec une expression élevée des gènes de la prolifération.

Le sous-type « basal like » (10%) fréquent en cas de mutation BRCA1, correspond à un sous type avec un index de prolifération élevé sans expression des récepteurs aux E2 (souvent sans expression des récepteurs à la progestérone) ou HER2 et exprimant des gènes de l'épithélium basal. Ils sont souvent de mauvais pronostic.

Le sous-type « normal like » correspond à un sous type n'exprimant ni HER2 ni récepteurs hormonaux mais exprimant des gènes du tissu mammaire normal.

Dans le cancer du sein, la décision de traitement se basera sur les critères histo-pronostiques de la tumeur, le bilan d'extension ainsi que l'âge de la patiente (figure 2).

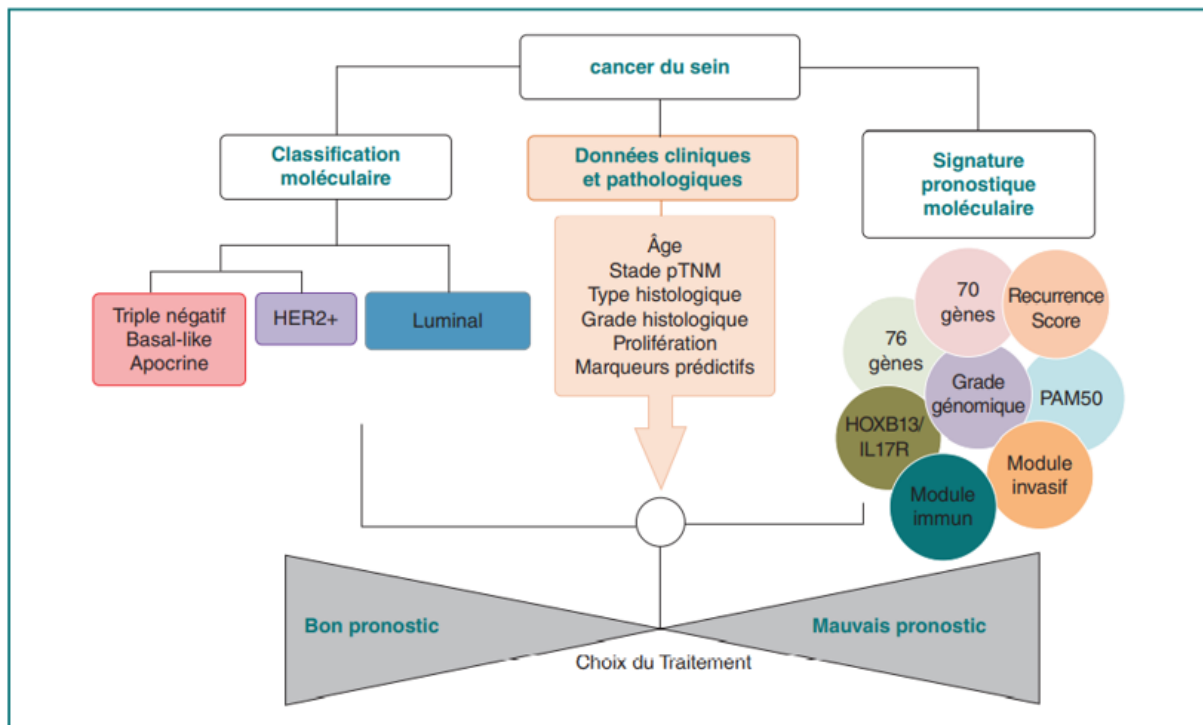


Figure 2 : Modèle d'intégration des différents paramètres dans la prise en charge du cancer du sein. Source : Lacroix-Triki M. D'après MacGrogan G, EPU de pathologie mammaire

b- Principes du traitement des cancers du sein infiltrant

Concernant les traitements, l'intervention chirurgicale constitue généralement la pierre angulaire du traitement, elle sera pratiquée avant les traitements systémiques ou après traitement systémique. [6-7]

Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, le volume mammaire, le choix de la patiente ; différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique.

Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein : la tumorectomie (traitement conservateur) et la mastectomie (traitement radical). Il sera associé une évaluation ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle (si absence d'atteinte

ganglionnaire clinique et échographique) ou par curage axillaire s'il existe une atteinte ganglionnaire d'emblée.

La radiothérapie du sein sera réalisée dans tous les cas en cas de chirurgie conservatrice et dans certains cas de mastectomie en cas de présence de facteurs de risque de mauvais pronostic. L'atteinte des ganglions pourra nécessiter l'irradiation des aires ganglionnaires.

Les traitements médicaux systémiques comprennent :

- l'hormonothérapie dans le cas de cancer exprimant des RH (Tamoxifène et anti-aromatase en fonction du statut ménopausique de la patiente) administrée pendant 5 ans au minimum.
- la thérapie ciblée par trastuzumab (HERCEPTIN) si la tumeur exprime le récepteur HER2.
- la chimiothérapie qui sera recommandée en fonction du grade de la tumeur, de sa taille et du statut ganglionnaire. Elle peut être néoadjuvante (avant la prise en charge chirurgicale) notamment dans le cas de tumeurs inflammatoires ou de cancer infiltrant volumineux. Elle peut être adjuvante, réalisée après le traitement chirurgical et analyse de la pièce opératoire (débutée en général dans les 3 à 6 semaines suivant la chirurgie) (figure 3). [8]

CARCINOME INFILTRANT *

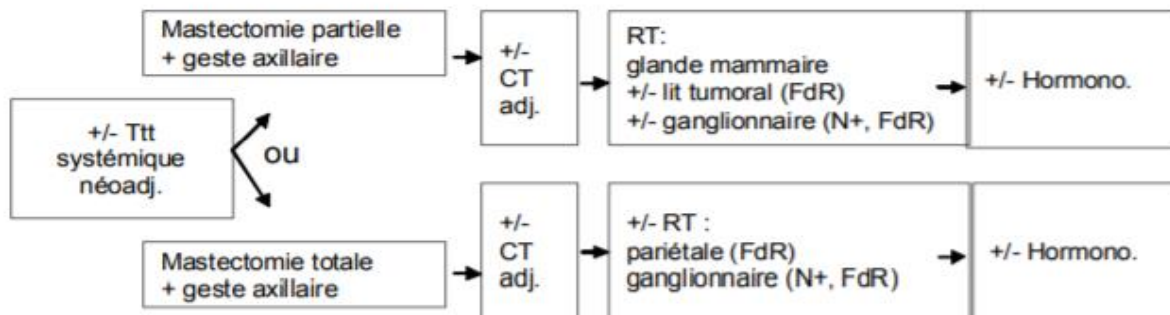


Figure 3 : Principes du traitement des cancers du sein infiltrants. Source : HAS, Guide ALD cancer du sein https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

c- La chimiothérapie

Les tumeurs à RH négatifs, HER2 positifs et les tumeurs triples négatives sont plus fréquentes chez les jeunes femmes, les tumeurs sont souvent plus évoluées, ce qui nécessite d'avoir recours à la chimiothérapie. [9]

Le réseau régional de cancérologie Auvergne-Rhône-Alpes propose un référentiel de prise en charge thérapeutique. Le protocole de chimiothérapie en adjuvant (et néoadjuvant) comporte de manière générale un traitement séquentiel par Antracycline (Doxorubicine ou Epirubicine) et Cyclophosphamide (Endoxan) puis Taxanes (Taxotère ou Taxol).

Il s'agira ainsi de 3 ou 4 cures de Doxorubicine ou Epirubicine associé à l'Endoxan (3 ou 4 AC ou EC), à la dose de 100 mg/m² pour l'antracycline et 500 mg/m² pour l'Endoxan. Puis 3 ou 4 Taxotère à la dose de 75 mg/m² ou 9 ou 12 Taxol à la dose de 80 mg/m². [10]

Dans les autres cas, c'est-à-dire pour les tumeurs fortement hormono-sensibles et peu proliférantes, la chimiothérapie peut être administrée selon le même schéma mais une chimiothérapie non séquentielle peut être une option (4 cycles de TC = Docetaxel + Endoxan).

C- Les conséquences des traitements

Le pronostic des jeunes patientes traitées pour un cancer du sein s'améliore. Ces femmes en âge de procréer pourront donc être dans une situation de désir de grossesse à l'issue de la prise en charge de leur cancer du sein. Cependant, les traitements utilisés sont à risque de compromettre leur fertilité ultérieure.

L'infertilité féminine après traitement d'un cancer du sein peut être la conséquence de deux phénomènes diminuant la fenêtre de fertilité : la **gonadotoxicité** de la chimiothérapie, qui altère directement le stock des follicules primordiaux (la réserve en gamètes), et le **vieillessement ovarien physiologique** à l'origine d'une perte folliculaire durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée (durant la durée du traitement par hormonothérapie). [11] Ces deux phénomènes s'additionnent bien souvent.

Le premier phénomène est celui de la **gonadotoxicité** de certaines molécules de chimiothérapie utilisées comme thérapeutique du cancer du sein.

Le cyclophosphamide (alkylant) est l'un des médicaments les plus gonadotoxiques. Il cible en particulier les cellules de la granulosa ovarienne (cellules entourant l'ovocyte au sein du follicule) en provoquant une alkylation de la membrane cellulaire et des dommages à l'ADN. Par l'intermédiaire de la Granulosa, il va ensuite atteindre les ovocytes et provoquer leur apoptose. Des mécanismes vasculaires et une fibrose du tissu ovarien sont également impliqués [12] (figure 5). Plus récemment, la théorie du « burn-out » est évoquée comme principal mécanisme gonadotoxique. Ce phénomène se définit comme une levée du maintien en quiescence des follicules primordiaux d'où une entrée en croissance accélérée des follicules qui deviennent très sensibles à la chimiothérapie [13]. On peut donner pour exemple, afin d'expliquer ce phénomène, l'Hormone Anti Mullérienne (AMH) qui est un facteur permettant le maintien en quiescence des follicules primordiaux et sécrétée par les petits follicules en

croissance. L'atteinte des follicules en croissance par la chimiothérapie a ainsi pour conséquence d'inhiber le maintien du pool folliculaire par diminution de l'AMH. Ces mécanismes sont illustrés par la figure 4.

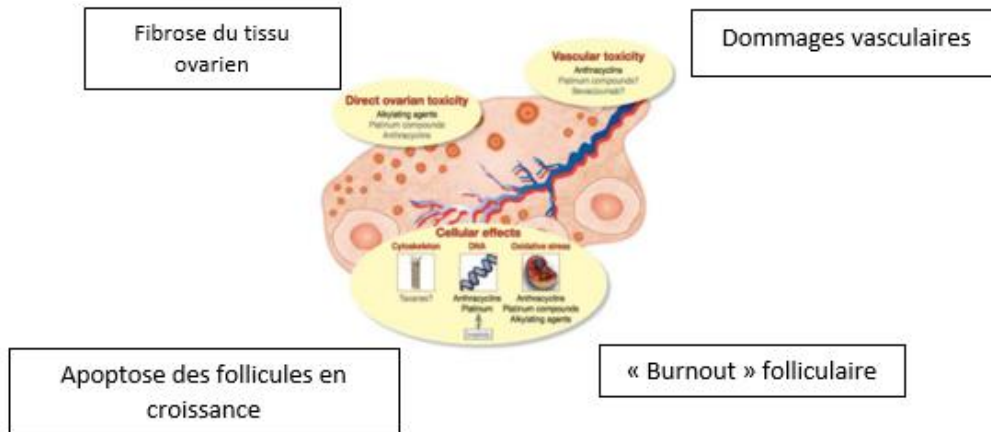


Figure 4 : Impacts de la chimiothérapie sur l'ovaire, traduit de Oktay et al., *Cancer Treat Rev* 2012 Blumenfeld et al., *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.

Il existe deux implications cliniques de ces mécanismes évoqués : une implication à court terme et à long terme. À court terme, la chimiothérapie induit, quasiment systématiquement, une destruction des follicules en croissance, se traduisant par une aménorrhée survenant rapidement après les premiers cycles de chimiothérapie. Cet effet peut être transitoire comme en témoigne la possibilité d'un retour de cycle et d'une fonction ovarienne normale à distance des traitements.

En revanche, l'effet à long terme des traitements concerne l'atteinte du stock de follicules primordiaux constituant la réserve ovarienne (dont le marqueur biologique principal est l'AMH) cela est irréversible et peut être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée.

Une chimiothérapie par 4 cures d'AC est à risque intermédiaire d'aménorrhée permanente chez les femmes de plus de 40 ans et à risque bas d'aménorrhée permanente chez les patientes de moins de 40 ans selon la classification de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2006, révisée en 2016 par Lambertini et al. (Figure 5) [14-15]. Il existe une synergie des différentes molécules entre elles, il est important de raisonner en protocole plutôt qu'en molécule afin de définir le risque de toxicité ovarienne.

Risque gonadotoxique	Type de traitement oncologique
Haut risque (>80 % de risque d'aménorrhée permanente chez les femmes)	Greffe de cellules souches hématopoïétiques avec cyclophosphamide/irradiation corporelle totale ou cyclophosphamide/busulfan. -Radiothérapie externe dans un champ qui inclut les ovaires. -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes ≥ 40 ans
Risque intermédiaire (risque d'aménorrhée permanente de 40 à 60 % chez la femme)	-BEACOPP -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes âgées de 30 à 39 ans -AC x 4 cycles chez les femmes ≥ 40 ans -AC ou EC x 4 → Taxanes

<p>Risque bas (risque d'aménorrhée permanente de <20 % chez les femmes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ABVD chez les femmes ≥ 32 ans -CHOP x 4-6 cycles -CVP -Thérapie des LAM (anthracycline/cytarabine) Thérapie anti-LAL (multi-agent) -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes ≤ 30 ans -AC x 4 cycles chez les femmes ≤ 40 ans
<p>Risque très bas ou pas de risque (pas de risque d'aménorrhée permanente chez la femme)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ABVD chez les femmes de moins de 32 ans -Méthotrexate -Fluorouracil -Vincristine -Tamoxifène
<p>Risque inconnu</p>	<ul style="list-style-type: none"> -anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -Inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, imatinib)

CMF cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil, CEF cyclophosphamide, épirubicine, fluorouracil, CAF cyclophosphamide, doxorubicine, fluorouracil, TAC docetaxel, doxorubicine, cyclophosphamide, BEACOPP doxorubicine, belomycine, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine, BCNU carmustine, CCNU lomustine, AC doxorubicine, cyclophosphamide, EC épirubicine, cyclophosphamide, ABVD doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine, CHOP cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone, CVP cyclophosphamide, vincristine, prednisone, LAM leucémie myéloïde aiguë, LAL leucémie lymphocytaire aiguë

Figure 5 : Risques d'aménorrhée définitive après chimiothérapie et radiothérapie, traduction de la classification de l'ASCO de 2006, révisée en 2016 par Lambertini et al.

L'âge constitue aussi un facteur de risque majeur d'insuffisance ovarienne prématurée, la dose de cyclophosphamide nécessaire pour induire une aménorrhée chez une femme de 40 ans étant 4 fois moins importante que chez une femme de 30 ans. [15]

En ce qui concerne la conséquence du **vieillessement ovarien physiologique** : l'hormonothérapie par Tamoxifène, bien que responsable d'aménorrhées réversibles, ne semble pas impacter directement la réserve ovarienne. En revanche, c'est la durée de 5 ans de traitement, qui a montré son efficacité dans l'amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale, qui induit un risque pour la fertilité. La mise en différé d'un projet de grossesse (même si une fenêtre thérapeutique au bout de 2 à 3 ans d'hormonothérapie peut être envisagée) expose la femme au vieillissement ovarien physiologique ce qui doit être pris en compte y compris chez les patientes n'ayant pas d'indication de chimiothérapie.

Le risque d'insuffisance ovarienne dépend donc du type de chimiothérapie administré, de la réserve ovarienne initiale (évalué par le dosage de l'AMH plasmatique et du compte échographique des follicules antraux : le CFA), de l'âge au moment du traitement et de facteurs interindividuels de sensibilité à la chimiothérapie, encore mal modélisés.

D- Recommandations et législation en préservation de fertilité

En 2012, lors de la première enquête VICAN (l'enquête sur les conditions de vie deux ans après un diagnostic de cancer), 75% des patients de moins de 35 ans vivant en couple et sans enfants déclaraient rétrospectivement avoir un projet parental lors de l'annonce de leur maladie. Une préservation de leur fertilité (PF) n'avait été proposée que pour 68% d'entre eux et la réalisation d'une préservation n'avait finalement été effective que chez 16% des hommes et 2% des femmes. [16]

Pourtant, selon la loi de bioéthique de 2004, révisée le 07/07/2011, une consultation d'oncofertilité doit être systématiquement proposée à tous les patients en âge de procréer avant qu'ils ne soient exposés à un traitement potentiellement gonadotoxique [18].

En 2006, la société américaine via l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) publie ses propres recommandations sur la préservation de la fertilité « tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilités lié à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas » [14].

En France, un rapport de l'INCa et de l'agence de la biomédecine de décembre 2012 précise que l'accès à la PF n'est pas effectif aujourd'hui pour tous les patients, compromettant ainsi le principe de l'accès aux soins et d'équité pour tous [19].

Le plan cancer 2014-2019 recommande de « systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce des thérapeutiques, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité... cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité : organisation formalisée entre les centres d'assistance médicale à la procréation et les professionnels cancérologues et spécialistes de la reproduction. » [20]

E- La consultation de préservation de fertilité et les différentes techniques

a- La consultation de préservation de fertilité

La moyenne d'âge au diagnostic de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans (représentant 3000 femmes nouvellement diagnostiquées par an en France) est de 32,9 ans [2], avec le recul de l'âge de la première grossesse, de nombreuses patientes atteintes d'un cancer du sein n'auront donc pas achevé leur projet parental à l'annonce du diagnostic.

Un temps dédié pour aborder cette thématique est donc nécessaire [21].

Les patientes doivent être adressées le plus tôt possible dans le parcours de soins en consultation d'oncofertilité afin de ne pas retarder la mise en route du traitement du cancer. Plusieurs techniques de PF peuvent leur être proposées.

Classiquement, la consultation comprend tout d'abord un interrogatoire qui notera en particulier l'existence d'un projet parental actuel ou futur.

Une évaluation de la réserve ovarienne de base de la patiente devra être réalisée dans la mesure du possible avant la consultation avec un dosage plasmatique de l'AMH plasmatique ainsi qu'une évaluation du CFA.

La consultation d'oncofertilité abordera le phénomène de vieillissement ovarien physiologique et l'impact des traitements anticancéreux sur la fonction ovarienne, les techniques de PF, leurs limites et leurs effets indésirables potentiels (risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et risque thromboembolique, risque hémorragiques ou infectieux liés à la ponction ou la coelioscopie) ainsi que les enjeux relatifs à leur utilisation future.

La problématique de la contraception et de la santé sexuelle en cours de traitement pourra être également discutée.

La patiente, informée, sera ensuite reçue par un biologiste de la reproduction du CECOS ainsi que par l'anesthésiste si une prise en charge est envisagée.

Toute décision de PF sera prise conjointement avec l'équipe oncologique qui suit la patiente. [13].

b- Les différentes techniques de préservation de fertilité dans le cancer du sein

Les recommandations de l'ASCO de 2018 [22], ainsi que les recommandations européennes de 2019 de l'ESHRE [23], préconisent la cryoconservation d'ovocytes matures ou d'embryon avant la chimiothérapie comme technique de référence de préservation de fertilité.

L'ISFP (International Society of Fertility Preservation) a publié des recommandations concernant la préservation de la fertilité chez les patientes jeunes, atteintes de cancer du sein avec indication de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. La cryoconservation des embryons ou la cryoconservation des ovocytes est également recommandée comme option de préservation de la fertilité avant la chimiothérapie. Pour les femmes qui nécessitent un traitement urgent du cancer comme une chimiothérapie néo-adjuvante, la cryoconservation du tissu ovarien doit être envisagée. Une autre solution consiste à prélever des ovocytes immatures suivie d'une maturation in vitro et d'une cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons. [24].

En France, de nouvelles recommandations professionnelles de l'INCA en matière de PF ont également récemment été publiées en janvier 2021 [25].

Le choix de la stratégie de préservation est multifactoriel et s'appuiera sur l'âge de la patiente, l'évaluation de sa réserve ovarienne, l'éventuelle indication d'une chimiothérapie et l'administration en néo-adjuvant ou en adjuvant ainsi que l'éventuelle indication d'une hormonothérapie.

Plusieurs situations se dégagent :

-La chirurgie est programmée et sera suivie d'une chimiothérapie adjuvante : la préservation pourra être réalisée dans l'intervalle entre la chirurgie et la chimiothérapie.

-Une chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée. La préservation doit par conséquent être pratiquée en urgence, avec une tumeur encore en place.

-Il n'y pas d'indication de chimiothérapie après le traitement chirurgical (plus rarement) mais une hormonothérapie est programmée ou un traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie seule, sans hormonothérapie, est prévue. Dans ces deux cas, une préservation pourra être discutée en raison de la mise en différé du projet de grossesse. [13]

Ces situations sont synthétisées sur la figure 6 suivante [13] :

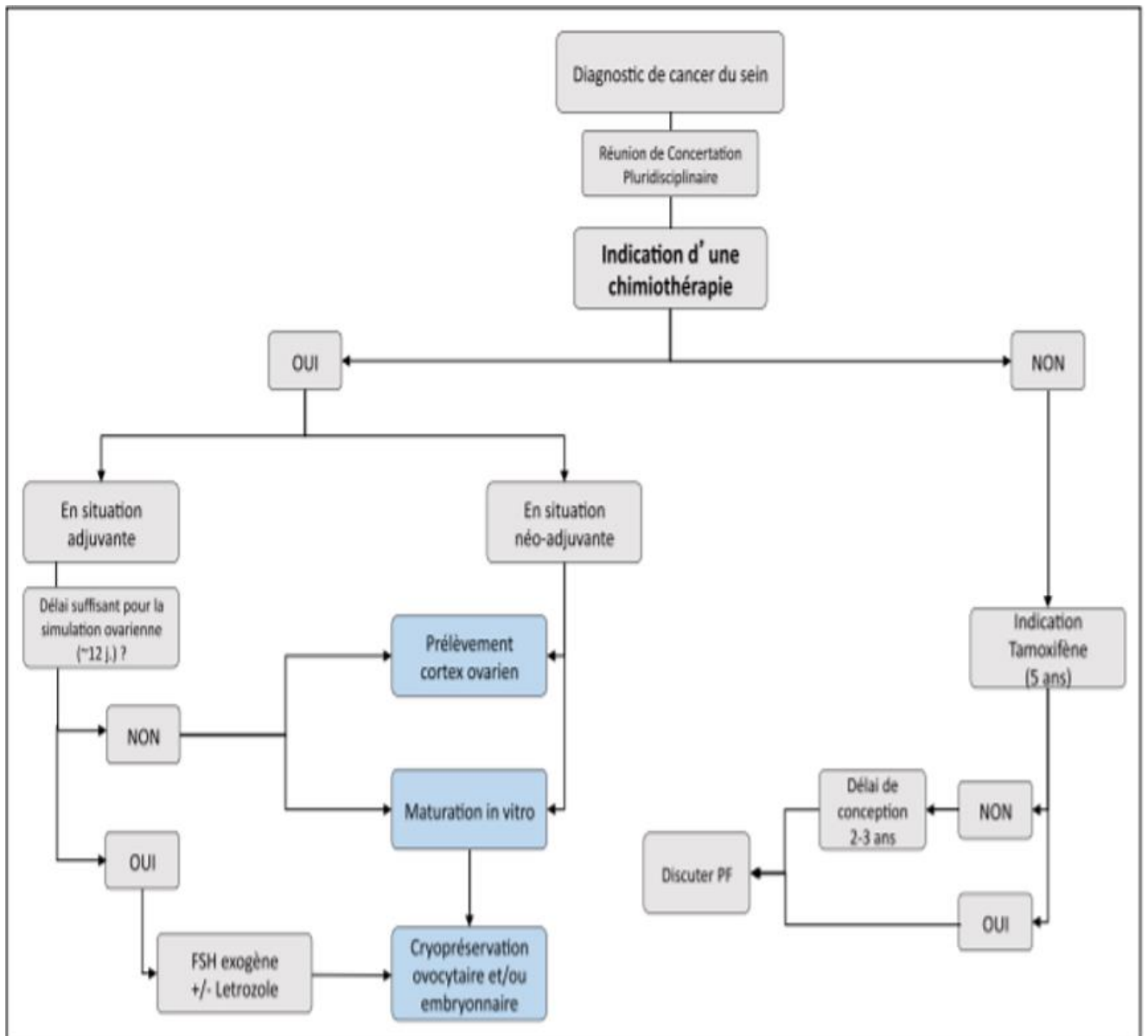


Figure 6 : Stratégie de préservation de fertilité. Source : Comtet et al, Bulletin du Cancer 2015

La particularité des tumeurs mammaires est la sensibilité aux œstrogènes et à la progestérone, cependant, la stimulation ovarienne dans le cadre de la PF se fait par l'administration de fortes doses d'hormones, majorant le taux plasmatique d'œstrogènes (et de progestérone). Ceci rend donc délicat l'utilisation de la stimulation dans ce cadre. Actuellement, le risque de progression de la maladie en cas de tumeur œstrogène-sensible reste un point très débattu, la balance

bénéfice risque permet de proposer une stimulation ovarienne par gonadotrophines aux patientes avec indication de chimiothérapie adjuvante dont la tumeur a été préalablement retirée et indépendamment du statut des récepteurs hormonaux. Certains centres ajouteront l'obligation d'une absence d'invasion ganglionnaire (ou d'un certain nombre de ganglions), d'embols vasculaires...

1. La vitrification d'ovocytes matures ou la vitrification embryonnaire

La vitrification, cette technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est autorisée depuis 2011 en France d'après la loi de bioéthique révisée [18].

Cette technique de préservation de fertilité permet de conserver des ovocytes matures ou des embryons (si la patiente est en couple au moment de la préservation et le souhaite).

15 jours sont nécessaires en moyenne pour la réalisation de la stimulation ovarienne puis ponction ovarienne.

La vitrification n'est pas indiquée si la patiente est en cours de chimiothérapie, afin de ne pas conserver d'ovocytes porteurs de mutations chimio-induites.

Afin de maintenir des taux supra-physiologiques d'estradiol en cours de stimulation, certaines équipes proposent d'effectuer la stimulation sous Létrozole (inhibiteur de l'aromatase) ou Tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) [26].

A ce sujet, des différences existent entre les recommandations américaines, européennes ou françaises.

D'après les recommandations de l'ASCO de 2018 : les études ne retrouvent pas une augmentation du risque de récurrence du cancer à la suite d'une stimulation ovarienne complétée

par un inhibiteur de l'aromatase. Il n'est pas non plus retrouvé de risque pour une grossesse ultérieure. Les protocoles de stimulation à base d'inhibiteurs de l'aromatase sont maintenant bien établis et donc la stimulation ovarienne en situation néoadjuvante est autorisée.

D'après les recommandations européennes de l'ESHRE : lors de la stimulation ovarienne dans les maladies sensibles aux œstrogènes, l'utilisation concomitante d'un traitement anti-œstrogène, tel que le Létrozole, est également recommandée (recommandation de bonne pratique). [23]

Cependant, d'après les dernières recommandations françaises, il n'existe pas suffisamment d'arguments scientifiques actuellement pour recommander une thérapie anti-oestrogénique pendant la stimulation ovarienne dans le cadre du cancer du sein. De plus, dans les situations de traitement néo adjuvant (tumeur encore en place), il n'est pas possible à ce jour de conclure quant à l'effet de la stimulation ovarienne sur la survie sans récurrence en cas de prise ou non des traitements anti-oestrogéniques associés à la stimulation ovarienne. [25]

Actuellement l'Etude PRESAGE Française coordonnée par le CHU de Nantes est encore en cours de publication (101 patientes ont été incluses entre Février 2014 et Juillet 2017). Cette étude multicentrique prospective propose une préservation de fertilité par vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne associant du Tamoxifène à de la FSH recombinante avant chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante pour cancer du sein. Elle a notamment pour objectif d'évaluer l'impact de la procédure de stimulation ovarienne sur la récurrence et sur la survie pendant 5 ans.

Les données concernant les réutilisations et les chances d'avoir un enfant dans le cadre du cancer sont encore faibles par manque de recul. Les taux de naissances vivantes après utilisation

des ovocytes vitrifiés dépendent de l'âge et de la réserve ovarienne de la patiente au moment du recueil. Celui-ci est optimal si les ovocytes ont été cryo conservés avant 36 ans [25]. L'étude de *Cobo et al.* a comparé les résultats après réutilisation d'ovocytes matures dans un groupe de patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité dans le cadre du cancer avec un groupe de patientes ayant bénéficié d'une vitrification ovocytaire pour raison non médicale (« conservation sociétale »). Le taux de survie des ovocytes après décongélation était plus faible pour les patientes de moins de 36 ans préservées dans le cadre du cancer (81,2 % vs 91,4 %). Le taux de naissances était de 35,8 % avec 8 ovocytes, 42,9 % avec 10 ovocytes et 61,9 % avec 12 ovocytes chez les femmes ayant été préservées en contexte oncologique avant 36 ans. Le taux de naissance vivante chez les moins de 36 ans était statistiquement moins élevé dans le groupe cancer comparativement aux patientes ayant eu une conservation pour raison sociétale : 68,8 % pour 123 cas vs 42 % pour 42 cas ($p < 0,05$), suggérant une moins bonne qualité ovocytaire dans un contexte de cancer. [27]

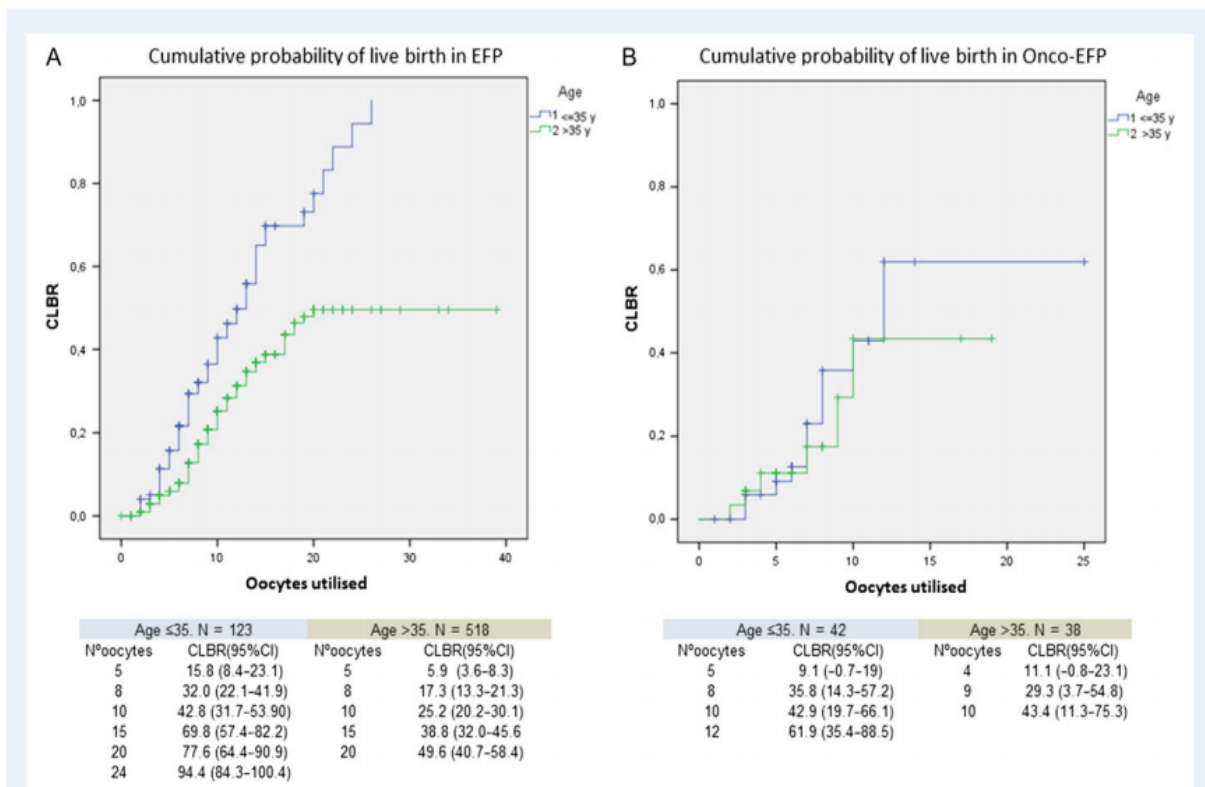


Figure 1 Kaplan–Meier plotting of cumulative probability of live birth (CLBR) for elective fertility preservation (EFP) (A) and Onco-FP (B), according to the number of oocytes consumed and patients' age at vitrification (≤ 35 year, in green and > 35 year, in blue). Overall comparisons (log-rank (Mantel–Cox), Breslow (generalized-Wilcoxon) and Tarone–Ware) for EFP = $P < 0.0001$. Log-rank (Mantel–Cox); $P = 0.577$; Breslow (generalized-Wilcoxon); $P = 0.833$; and Tarone–Ware; $P = 0.703$ for onco-FP group. Tables below the figures show CLBR and 95%CI according to the number of oocytes consumed in each case.

Figure 7 : Probabilité cumulative de naissance vivante en cas de PF dans le cadre du cancer (B) et en dehors d'une situation oncologique (A) en fonction du nombre d'ovocytes prélevés et de l'âge des patientes au moment de la vitrification. Source : Cobo, A., J. Garcia-Velasco, J. Domingo, A. Pellicer and J. Remohi (2018). "Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes." *Hum Reprod* 33(12): 2222- 2231

Par ailleurs, l'étude prospective de Decanter *et al.*, comparant les cohortes ovocytaires de 90 patientes atteintes de cancer à 180 patientes témoins, a rapporté un nombre d'ovocytes matures et un taux de maturation ovocytaire plus bas dans le groupe cancer ($6,2 \pm 4,7$ versus $8,8 \pm 4,2$; $p < 0,0001$; 56 % versus 78 % ; $p < 0,0001$) [28].

Les modalités de stimulation ovarienne sont globalement similaires à celles utilisées pour les femmes infertiles indemnes de pathologie cancéreuse, l'objectif étant d'amener plusieurs follicules antraux (2 à 9 mm de diamètre environ) au stade préovulatoire (16–20 mm de diamètre).

Les protocoles de stimulation utilisés sont de deux types :

- Soit le protocole antagoniste classique. (figure 8)
- Soit le protocole antagoniste « Random Start » (démarrage aléatoire).

Concernant le protocole antagoniste classique, les patientes débutent leur stimulation entre le 2ème et le 4ème jour du cycle par des doses de gonadotrophines adaptées à leur réserve ovarienne.

En ce qui concerne le protocole Random Start, la stimulation peut être débutée sans délai, quel que soit le jour du cycle. Il n'a pas été montré de différence en termes de nombre d'ovocytes prélevés et de qualité ovocytaire entre les deux protocoles [29].

Les patientes bénéficient de « monitorages de l'ovulation » régulièrement en cours de stimulation (échographie pelvienne et dosages hormonaux plasmatiques : taux d'estradiol, de progestérone et de LH).

Dès l'apparition d'un follicule dominant un antagoniste de la GnRH est introduit afin d'éviter une ovulation prématurée.

Lorsqu'un nombre correct de follicules atteint une taille suffisante, le déclenchement de l'ovulation est généralement réalisé par une injection de molécule à "activité LH" pour permettre notamment la reprise de la méiose ovocytaire (on préférera un agoniste de la GnRH pour éviter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne) et la ponction par voie

vaginale est réalisée en moyenne 36h après cette injection afin de réaliser le recueil ovocytaire avant la rupture folliculaire.

Le liquide folliculaire est récupéré dans des tubes à essai puis transporté au laboratoire. Les ovocytes sont vitrifiés après décoronisation ou micro injectés avec le sperme du conjoint, pour tenter d'obtenir des embryons, en fonction du choix de la patiente.

Certaines équipes proposent de réaliser 2 cycles de stimulation successivement si le délai avant la mise en place des traitements oncologiques le permet.

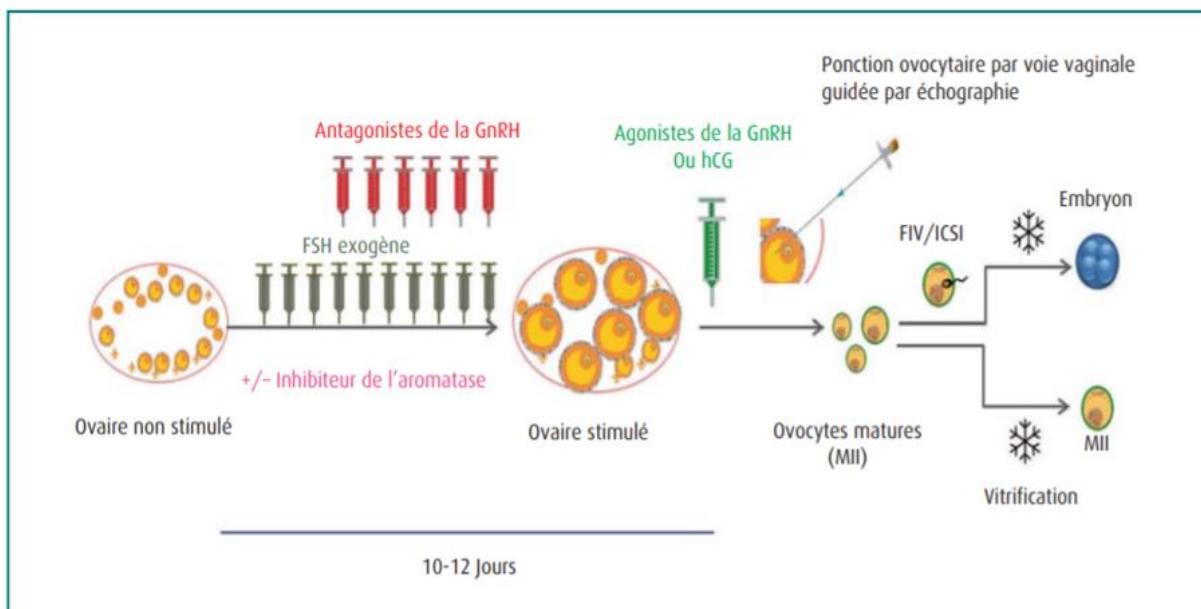


Figure 8 : Principe de la stimulation ovarienne en préservation de fertilité. Source : Sonigo et al, Bulletin du Cancer 2019

Après avis oncologique, il existe également une possibilité de réaliser une PF par vitrification ovocytaire ou embryonnaire « à posteriori » (1 à 2 ans après la chimiothérapie afin d'être à distance de l'effet mutagène) dans le cas où une PF n'aurait pas pu être réalisée avant traitement oncologique ou si le nombre d'ovocytes vitrifiés lors de la préservation n'aurait pas été suffisant pour espérer de bonnes chances de grossesse futures. Cependant, une proportion non négligeable de patientes ne retrouvera pas une réserve ovarienne suffisante permettant de la réaliser [25].

2. La vitrification d'ovocytes après maturation in vitro (MIV)

Cette technique consiste dans un premier temps à prélever des follicules antraux (soit par ponction ovarienne in vivo, soit in vitro après prélèvement de tissu ovarien). Il sera ensuite réalisé une maturation in vitro après individualisation des complexes cumulo-ovocytaires dans un milieu supplémenté en FSH, HCG et sérum de la patiente.

Cette technique offre un rendement moindre qu'une stimulation ovarienne avec ponction d'ovocytes matures. Elle pourra être proposée aux patientes ayant une bonne réserve ovarienne. L'étude de Sonigo *et al.* a estimé qu'il fallait une AMH supérieure à 3.5 ng/ml et plus de 19 follicules antraux pour obtenir au moins 8 ovocytes matures congelés [30].

Néanmoins elle présente pour avantage de ne nécessiter aucune stimulation ovarienne préalable et de pouvoir s'effectuer dans un délai très court, ce qui est intéressant dans les situations urgentes où une stimulation ovarienne ne peut être réalisée ou dans les protocoles de chimiothérapies néo-adjuvantes pour lesquels l'innocuité d'une stimulation ovarienne n'est pas avérée ou également afin d'éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez des patientes à risque. [31]

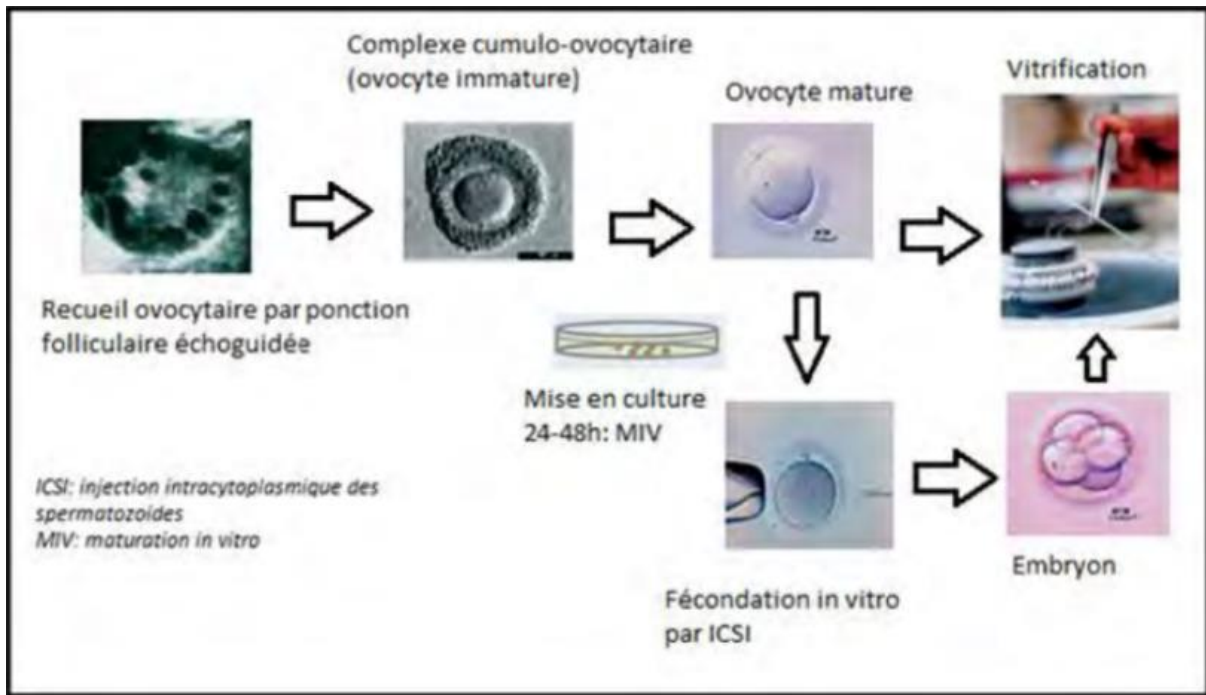


Figure 9 : Technique de préservation de la fertilité par Maturation In Vitro. Source : Comtet et al, Bull Cancer 2015

Le choix entre conservation ovocytaire ou embryonnaire doit être fait par la patiente après information éclairée. La cryoconservation ovocytaire doit être préférée à la cryoconservation embryonnaire de façon à favoriser la préservation de la fertilité de la femme et non du couple, en effet, la patiente ne pourra utiliser les embryons préservés qu'avec le même partenaire. Certaines équipes proposent de vitrifier des embryons et des ovocytes (si la cohorte ovocytaire est suffisante).

3. La cryopréservation de tissu ovarien

Cette technique présente pour avantage de pouvoir être réalisée rapidement (7 jours en moyenne) et ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Elle peut également être réalisée alors que la chimiothérapie a déjà débuté. Elle permettra de restituer une fonction endocrine et exocrine ovarienne après greffe. Il s'agit du prélèvement de la totalité d'un cortex ou d'un hémicortex (ou uniquement d'un lambeau de corticale pour certaines équipes) par coelioscopie puis la congélation de fragments de cortex ovariens pour greffe ultérieure, à distance du cancer, en site orthotopique le plus souvent [32].

Le recours à la congélation ovarienne avant chimiothérapie pour cancer du sein reste cependant débattu. En effet, la toxicité des protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein est intermédiaire et variable d'une patiente à l'autre et il y a un risque d'amputation significative du stock folliculaire lors de toute ovariectomie. Par ailleurs, les chances de grossesse après greffe sont encore difficiles à définir. Il existe également un risque de maladie résiduelle dans les tissus prélevés (puisque'ils n'ont pas bénéficié des traitements de la maladie) et donc de réimplantation cancéreuse même s'il semble qu'en l'absence de maladie systémique, les micrométastases ovariennes soient très rares [33]. A l'inverse, le risque de métastase ovarienne est plus important dans le cadre des leucémies aiguës, des neuroblastomes et du lymphome de Burkitt.

La conservation de cortex pourra se réaliser en situation de chimiothérapie néoadjuvante (tumeur toujours en place) quand la stimulation ovarienne n'est pas réalisable.

4. Les agonistes de la GnRH

La GnRH est une neurohormone sécrétée par les neurones du noyau arqué hypothalamique et contrôle la sécrétion de LH et FSH hypophysaire. Les agonistes de la GnRH vont provoquer une « désensibilisation » hypophysaire à la GnRH et donc un arrêt de synthèse de la FSH par l'hypophyse.

L'entrée en croissance des follicules primordiaux est indépendante de la FSH, la FSH n'intervient qu'à partir du stade antral, d'où la controverse actuelle au sujet des agonistes de la GnRH. Une action via une modification de la vascularisation ovarienne pourrait être envisagée. Ce traitement a par ailleurs un rôle contraceptif et permet une aménorrhée en cours de chimiothérapie (ce qui peut être intéressant du fait du risque de thrombopénie et donc de ménorragies pouvant survenir en cours de chimiothérapie).

D'après les recommandations de l'ASCO de 2018 et de l'ESHRE de 2019, il existe des études contradictoires en ce qui concerne les agonistes de la GnRH en préservation de la fertilité. Lorsque les méthodes approuvées de préservation de la fertilité ne sont pas réalisables, les agonistes de la GnRH peuvent être utilisés dans l'espoir de réduire la probabilité d'une insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie. Cependant, la GnRH ne doit pas être utilisée à la place de méthodes éprouvées de préservation de la fertilité. [22-23]

D'après les recommandations de l'INCA, il n'existe pas de données actuellement pour recommander l'utilisation des agonistes ni pour préserver la réserve ovarienne des effets de la chimiothérapie ni pour améliorer les chances de grossesse spontanée [25].

Le recours à plusieurs techniques combinées est possible comme par exemple le prélèvement de cortex associé à la maturation in vitro.

Le cas des patientes présentant une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire (exemple de la mutation BRCA) représenterait environ 10 % de l'ensemble des jeunes femmes atteintes de cancer du sein [1]. L'annonce de la mutation se fait en général après le processus de préservation. Il faudra informer les patientes sur l'éventuel impact d'un tel diagnostic quant à l'utilisation de leurs gamètes (risque de transmission de la mutation à la descendance par les gamètes préservés de 50 % en cas de mutation BRCA) [13-35-36]

L'objectif primaire de cette étude rétrospective est d'évaluer la proportion des patientes traitées pour un cancer du sein au niveau du bassin grenoblois (au CHU Grenoble-Alpes (CHUGA) et à la clinique mutualiste (GHM, Institut Daniel Hollard)) entre 2015 et 2020 et ayant bénéficié d'une consultation d'onco fertilité. Cette étude est un prérequis à la mise en place d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « préservation de fertilité » au CHU.

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la fréquence de recours à une technique de préservation en oncofertilité suite à la consultation.

II- Article original

Titre : Accès à une consultation d'oncofertilité pour les patientes jeunes prises en charge pour cancer du sein à Grenoble. Etat des lieux.

Title: Local review of access to onco-fertility consultation for young women treated for breast cancer.

Titre court : Oncofertilité Grenoble

Short title : Oncofertility Grenoble

Auteurs : Florence Perron (a), Aurore Gueniffey (a), Sylviane Hennebicq (a), Anne-Cécile Philippe (b), Sophie Bringer-Deutsch (c), Pascale Hoffmann (a).

a-Service de Procréation Médicalement Assistée, pole couple enfant, Centre hospitalier universitaire Couple Enfant, Quai Yermoloff, 38700 La Tronche, France

b-Service de gynécologie obstétrique, Centre de Cancérologie de la Femme, pôle couple enfant, Centre hospitalier universitaire Couple Enfant, Quai Yermoloff, 38700 La Tronche, France

c- Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, pole naissance et pathologie de la femme, centre hospitalier universitaire Arnaud-de-Villeneuve, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier cedex 5, France

Auteur correspondant : Dr Aurore Gueniffey : Procréation Médicalement Assistée, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, La Tronche, France. Adresse e-mail : agueniffey@chu-grenoble.fr

Institution : Le travail a été réalisé au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, La Tronche, France.

Disponibilité des données et du matériel : L'ensemble des données utilisées et/ou analysées au cours de la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

Financement : Aucun

Conflits d'intérêts potentiels : aucun conflit d'intérêt n'a été signalé par les auteurs.

Approbation éthique et consentement à participer : Les patientes ont été informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Un avis auprès du Comité d'Ethique sera pris en cas de publication de cette étude.

Contributions des auteurs : F.P et A.G ont conçu l'étude, F.P a collecté les données, F.P a analysé les données. F.P a rédigé le manuscrit avec l'aide d'A.G et P.H. Tous les auteurs ont fourni des commentaires critiques et ont contribué à façonner la recherche, l'analyse et le manuscrit.

A- Résumé

Objectifs : Selon la loi de bioéthique de 2004 une consultation de préservation de fertilité doit être systématiquement proposée à tous les patients en âge de procréer avant qu'ils ne soient exposés à un traitement potentiellement gonadotoxique. L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'évaluer la proportion des patientes âgées de 18 à 40 ans traitées pour un cancer du sein et ayant bénéficié d'une consultation d'onco fertilité sur Grenoble. Cette étude étant un prérequis à la mise en place d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « préservation de fertilité » au CHU Grenoble-Alpes (CHUGA). L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la fréquence de recours à une technique de préservation de fertilité à la suite de cette consultation.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique n'impliquant pas la personne humaine. La liste initiale des patientes a été obtenue à partir du listing des patientes inscrites en RCP de cancérologie pour un cancer du sein au CHU de Grenoble ou à L'Institut Daniel Hollard du Groupement hospitalier mutualiste de Grenoble (GHM). Les informations ont été recueillies à partir des dossiers papiers et/ou informatisés des patientes. Les données sont extraites des comptes rendus de consultations, des courriers des oncologues ou des chirurgiens des différentes structures du bassin grenoblois ainsi que des comptes rendus des deux RCP de cancérologie.

Résultats : De 2015 à 2020, sur les 139 patientes au GHM et 88 patientes au CHUGA de moins de 40 ans nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein infiltrant, 48 patientes (34%) au GHM et 29 patientes (32 %) au CHUGA ont été reçues en consultation de préservation de fertilité. Parmi ces 77 patientes qui ont eu accès à une consultation d'oncofertilité, 20 patientes

(25.9%) ont eu recours à une technique de préservation de fertilité. Le taux d'adressage en consultation variait en fonction de l'âge des patientes (100 % des patientes de 18 à 24 ans étaient adressées contre 15.92 % des patientes de 35 à 40 ans, $p < 0,001$) et le recours à une consultation dépendait de la parité ($p < 0,001$)

Conclusion : Cette étude a permis d'obtenir des données épidémiologiques locales concernant la proportion de femmes adressées en consultation de préservation de fertilité. Elle démontre une importante disparité dans l'accès à cette consultation. Il reste de nombreuses actions à entreprendre dans la région en termes d'information des différents intervenants dans la prise en charge oncologique des patientes, afin que le centre clinico-biologique d'AMP qui porte l'activité de consultation d'oncofertilité et de préservation de fertilité puisse remplir au mieux cette mission.

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

B- Abstract

Objectives : According to the bioethics law of 2004, a fertility preservation consultation must be systematically proposed to all patients of childbearing age before they are exposed to a potentially gonadotoxic treatment. The main objective of this retrospective study is to evaluate the proportion of patients aged 18 to 40 years treated for breast cancer who have received a fertility preservation consultation in Grenoble. This study is a prerequisite for the setting up of a "fertility preservation" Multidisciplinary Consultation Meeting (RCP) at the Grenoble-Alpes University Hospital (CHUGA). The secondary objective of this study is to evaluate the frequency of recourse to a fertility preservation technique following this consultation.

Method : This is a retrospective descriptive multicenter study not involving the human being. The initial list of patients was obtained from the list of patients registered in the RCP of oncology for breast cancer at the Grenoble University Hospital or at the Daniel Hollard Institute. The information was collected from the patients' paper and/or computerized files. The data were extracted from consultation reports, letters from oncologists or surgeons in the different structures of the Grenoble area, as well as from the reports of the two oncology RCPs.

Results : From 2015 to 2020, of the 139 patients at GHM and 88 patients at CHUGA under 40 years of age newly diagnosed with invasive breast cancer, 48 patients (34%) at GHM and 29 patients (32%) at CHUGA were seen for fertility preservation consultation. Of these 77 patients who had access to an oncofertility consultation, 20 patients (25.9%) had recourse to a fertility preservation technique. The rate of referral to a consultation varied according to the age of the

patients (100% of patients aged 18 to 24 years were referred compared with 15.92% of patients aged 35 to 40 years, $p < 0,001$) and the use of a consultation depended on parity ($p < 0,001$).

Conclusion : This study provided local epidemiological data on the proportion of women referred for fertility preservation counseling. It demonstrates a significant disparity in access to this consultation. There are still many actions to be undertaken in the region in terms of informing the various parties involved in the oncological management of patients, so that the clinical-biological MPA center that carries out the oncofertility and fertility preservation consultation activity can best fulfill this mission

Key words : breast cancer, oncofertility, fertility preservation

C- Introduction

Selon les dernières statistiques de l'INCA : le cancer du sein représente 58 500 nouveaux cas par an en France en 2018 et 3000 femmes diagnostiquées par an sont âgées de moins de 40 ans (5%). Les taux de survie à long terme après un diagnostic de cancer du sein des femmes de moins de 44 ans sont en constante augmentation (88 % de taux de survie nette à 5 ans). [1-2-3] Par ailleurs, la moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est de 32,9 ans. [2] Ainsi, avec le recul de l'âge de la première grossesse, de nombreuses patientes atteintes d'un cancer du sein n'auront pas achevé leur projet parental à l'annonce du diagnostic.

Chez ces patientes jeunes, les critères histo-pronostiques de la tumeur nécessitent souvent d'avoir recours à une chimiothérapie (néo)adjuvante comportant le plus souvent un alkylant, une anthracycline et un taxane. Ces traitements sont à risque de compromettre leur fertilité ultérieure [4-5]. L'infertilité féminine après traitement d'un cancer du sein peut être la conséquence de deux phénomènes qui souvent s'additionnent. Le premier phénomène est celui de la gonadotoxicité de la chimiothérapie, notamment liées au Cyclophosphamide qui altère le stock des follicules primordiaux. Le deuxième phénomène est celui du vieillissement ovarien physiologique à l'origine d'une perte folliculaire durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée. [6] Le risque d'insuffisance ovarienne dépend donc du type et de la dose de la chimiothérapie administrée, de la réserve ovarienne initiale, de l'âge au moment du traitement et de facteurs interindividuels de sensibilité à la chimiothérapie [7-8].

En 2012, lors de la première enquête VICAN (enquête sur les conditions de vie deux ans après un diagnostic de cancer), 75% des patients de moins de 35 ans vivant en couple et sans enfants déclaraient rétrospectivement avoir un projet parental lors de l'annonce de leur maladie. Mais une préservation de leur fertilité n'avait été proposée que pour 68% d'entre eux et sa réalisation

n'avait finalement été effective que chez 16% des hommes et 2% des femmes. [9] Pourtant, selon la loi de bioéthique de 2004, révisée le 07/07/2011, une consultation de préservation de fertilité (PF) doit être systématiquement proposée à tous les patients en âge de procréer avant qu'ils ne soient exposés à un traitement potentiellement gonadotoxique [10]. En 2006, la société américaine via l'ASCO publie ses propres recommandations sur la PF « *tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilités liés à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas* » [5]. En France, un rapport de l'INCa et de l'agence de la biomédecine de décembre 2012 précise que l'accès à la PF n'est pas effectif aujourd'hui pour tous les patients, compromettant ainsi le principe de l'accès aux soins et d'équité pour tous [11]. La prise en charge renforcée et personnalisée de cette période est ainsi un objectif majeur d'amélioration du parcours de soins pour le ministère de la santé au travers du plan cancer pour les années 2014 à 2019 [12].

Un temps dédié pour aborder la thématique de la fertilité post cancer est donc nécessaire. La particularité des tumeurs mammaires est leur oestrogène-sensibilité d'où l'utilisation délicate de la stimulation ovarienne qui augmente le taux d'oestrogènes circulants. Actuellement, la balance bénéfice-risque permet de proposer une stimulation ovarienne par gonadotrophines aux patientes avec indication de chimiothérapie adjuvante (dont la tumeur a été préalablement retirée chirurgicalement) et indépendamment du statut des récepteurs hormonaux (RH) [13].

Ainsi les différentes techniques de PF sont les suivantes :

La vitrification d'ovocytes matures ou la vitrification embryonnaire : technique de référence de PF d'après les recommandations de l'ASCO de 2018. [14] 12 à 15 jours sont nécessaires en moyenne à la réalisation de la stimulation et ponction. Les modalités sont globalement similaires à celles utilisées pour les couples infertiles hors pathologie cancéreuse. L'objectif étant d'amener plusieurs follicules antraux (2 à 9 mm de diamètre) au stade préovulatoire (16–

20 mm de diamètre) par la réalisation d'injections quotidiennes de gonadotrophines. Les patientes bénéficient de monitorages de l'ovulation (échographie pelvienne et dosages hormonaux plasmatiques) régulièrement en cours de stimulation. Lorsqu'un nombre suffisant de follicules est atteint, le déclenchement de l'ovulation est réalisé et la ponction folliculaire par voie vaginale se fait au bloc opératoire en général 36h après. Les ovocytes récupérés à la ponction sont directement vitrifiés ou micros injectés avec le sperme du conjoint pour former des embryons (en fonction de la situation conjugale et du choix de la patiente). [15]

La vitrification d'ovocytes après maturation in vitro (MIV) : Cette technique consiste dans un premier temps à prélever des follicules antraux (follicules immatures) soit par ponction ovarienne « in vivo », soit « in vitro » après prélèvement de cortex ovarien. Il est ensuite réalisé une maturation in vitro de ces follicules immatures. Cette technique offre un rendement moindre qu'après une stimulation ovarienne et ponction d'ovocytes matures. Néanmoins elle présente pour avantage de ne nécessiter aucune stimulation ovarienne préalable et de pouvoir s'effectuer dans un délai très court. Ceci est intéressant dans les situations urgentes où une stimulation ovarienne ne peut être réalisée ou dans les protocoles de chimiothérapies néo-adjuvantes pour lesquels l'innocuité d'une stimulation ovarienne n'est pas avérée. [16]

La cryopréservation de tissu ovarien : cette technique présente pour avantage de pouvoir être réalisée rapidement (7 jours en moyenne) et ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Il s'agit du prélèvement de la totalité ou d'une partie d'un cortex ovarien par coelioscopie puis la congélation de fragments de cortex ovariens. Le but sera de greffer ces fragments, à distance du cancer, ce qui devrait restituer une fonction endocrine et exocrine. [17] La conservation de cortex pourra se réaliser en situation de chimiothérapie néoadjuvante quand la stimulation ovarienne n'est pas réalisable. Cependant, la toxicité des protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein est intermédiaire et variable d'une patiente à l'autre [18] alors qu'il existe un risque d'amputation significative du stock folliculaire lors de toute ovariectomie. De plus, les

chances de grossesse après greffe sont encore difficiles à définir. Il existe également un risque de maladie résiduelle dans les tissus prélevés et donc de réimplantation cancéreuse même s'il semble qu'en l'absence de maladie systémique, les micrométastases ovariennes soient très rares dans le cas du cancer du sein. [17]

Le but de cette étude rétrospective est donc d'évaluer la proportion de patientes traitées pour un cancer du sein ayant bénéficié d'une consultation d'onco fertilité sur Grenoble, prérequis à la mise en place d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « préservation de fertilité » au CHU Grenoble-Alpes (CHUGA). L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la fréquence de recours à une technique de PF à la suite de cette consultation.

D- Matériel et Méthode

Méthodologie : il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique n'impliquant pas la personne humaine. Cette étude a permis d'évaluer la proportion des patientes présentées en RCP pour cancer du sein au CHU et à la clinique mutualiste (GHM : Institut Daniel Hollard) de Grenoble entre 2015 et 2020 et ayant bénéficié d'une consultation d'oncofertilité. La fréquence de recours à une technique de PF (vitrification ovocytaire ou embryonnaire ou prélèvement de cortex) à la suite de cette consultation a également été étudiée.

Nature des données :

Les données recueillies concernaient :

- Les caractéristiques générales et sociodémographiques des patientes : âge, BMI, gestité et parité, statut conjugal, présence d'une mutation prédisposant au cancer du sein, durée des cycles.

- Les caractéristiques oncologiques (histologie tumorale basée sur la biopsie ou la pièce

opératoire) : présence de carcinome canalaire in situ associé (CCIS) ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) associé, caractère unifocal ou multifocal de la lésion, grade, récepteurs hormonaux, statut Her2, ki67, classification cTNM ou pTNM.

-Les caractéristiques du traitement oncologique : date de la RCP oncologique, situation adjuvante ou néo adjuvante de la chimiothérapie, type de protocole, nombre de cures, doses des principales molécules (cyclophosphamide, anthracycline, taxane, 5FU, carboplatine), nécessité d'Herceptin®, réalisation d'une radiothérapie, indication d'hormonothérapie.

-Les caractéristiques de la consultation de préservation de fertilité et de l'éventuelle technique de PF : réalisation d'une consultation, date de la consultation, taux d'AMH (Hormone Anti-Mullerienne) et CFA (compte des follicules antraux), proposition d'une PF, réalisation d'une technique. Si indication et réalisation d'une stimulation ovarienne pour vitrification ovocytaire ou embryonnaire : date de début de stimulation, nombre de stimulations réalisées, protocole utilisé, durée de la stimulation, taux d'E2 au déclenchement, nombre d'ovocytes recueillis, nombre d'ovocytes matures, nombre d'embryons obtenus. Si indication et réalisation d'un prélèvement de cortex ovarien : date de la coelioscopie, nombre de fragments de cortex congelés. Utilisation d'agonistes de la GnRH en cours de chimiothérapie.

Sources de données utilisées : Les données sont issues des dossiers médicaux. La liste initiale des patientes a été obtenue à partir du listing des patientes inscrites aux deux RCP d'oncologie du bassin grenoblois : au CHUGA ou au GHM. Les informations ont été recueillies à partir des dossiers papiers et/ou informatisés des patientes. Les données sont extraites des comptes rendus de consultations, des courriers des oncologues ou des chirurgiens des différentes structures du bassin grenoblois ainsi que des comptes rendus des deux RCP de cancérologie.

Personnes incluses dans la recherche :

Critères d'inclusion : toutes patientes de plus de 18 ans et de moins de 40 ans (inclus) nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein infiltrant (qu'il y ait ou non indication de chimiothérapie et/ou hormonothérapie) et présentées en RCP au CHUGA et au GHM de janvier 2015 à décembre 2020. L'évaluation a été réalisée à partir de 2015 car il s'agit du début des techniques de préservation de fertilité au CHUGA.

Critères de non-inclusion : patientes s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche ou patientes à qui il n'a pas pu être adressé de courrier. Patientes prises en charge pour carcinome in situ uniquement sans contingent infiltrant associé.

Les patientes ont été informées de façon complète et loyale avant le début du recueil, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leurs droits de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données. Les patientes encore en vie ont reçu par voie postale une lettre d'information et un formulaire d'opposition à renvoyer éventuellement. Un délai d'un mois entre l'envoi des lettres d'information et le début de la collecte des données a été respecté. Dans le cas où la patiente était décédée, il a été vérifié au préalable dans le dossier médical de sa « non-opposition » à l'utilisation de ses données de santé pour la recherche.

Descriptif du parcours de soin : Le dossier des patientes atteintes d'un cancer du sein est discuté en RCP. Les patientes sont ensuite adressées au CHUGA en consultation dédiée. Une explication est donnée, lors de la consultation, sur le potentiel impact des traitements oncologiques envisagés et des différents types de préservation qui peuvent être proposés. Une évaluation de la réserve ovarienne est réalisée, dans l'idéal, avant la consultation (AMH et CFA). Il existe une concertation en temps réel avec les oncologues, radiothérapeutes et chirurgiens. La validation finale de l'indication est faite en RCP de préservation de fertilité.

Descriptif de l'analyse statistique :

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Jamovi 1.6.23.

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée. Les données sont résumées par la médiane ou la moyenne, le minimum et le maximum, l'écart interquartile ou l'écart-type pour les variables quantitatives et par la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives. Pour la comparaison des variables qualitatives, il est utilisé un test de Chi2. Pour la comparaison des variables quantitatives, il est utilisé un test de Student. Les données sont significatives pour une valeur de $p < 0,05$.

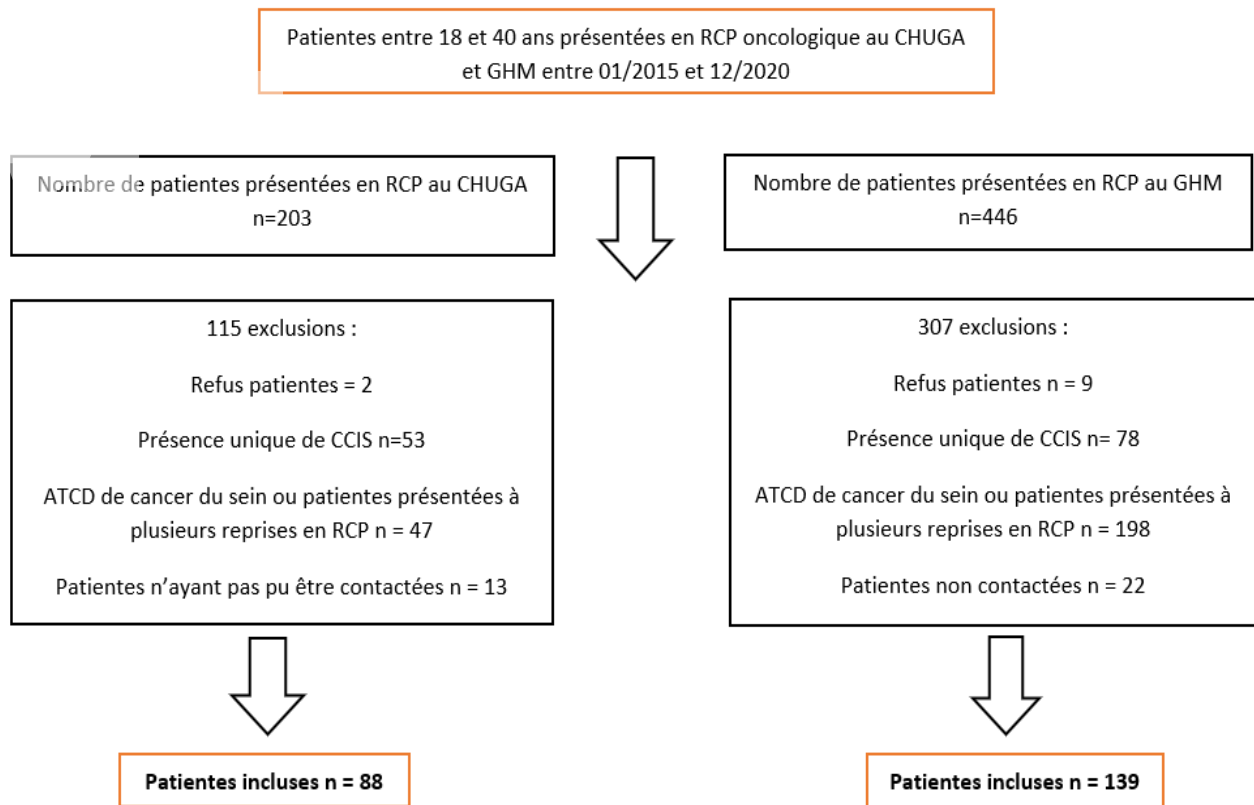
E- Résultats

Entre Janvier 2015 et Décembre 2020 : 203 patientes entre 18 et 40 ans sont présentées en RCP au CHUGA et 446 au GHM.

Nous avons exclu les patientes présentant une récurrence. Nous avons trié, à partir du listing des patientes inscrites en RCP, les patientes présentées à plusieurs reprises en RCP. Nous n'avons pas inclus les patientes traitées uniquement pour un carcinome in situ.

2 patientes au CHUGA et 9 au GHM n'ont pas accepté de participer à l'étude. 13 patientes au CHUGA et 22 au GHM n'ont pas pu être contactées afin de recueillir leur consentement du fait d'une adresse postale erronée.

Au total, 88 patientes au CHUGA et 139 au GHM ont pu être inclus dans l'étude.

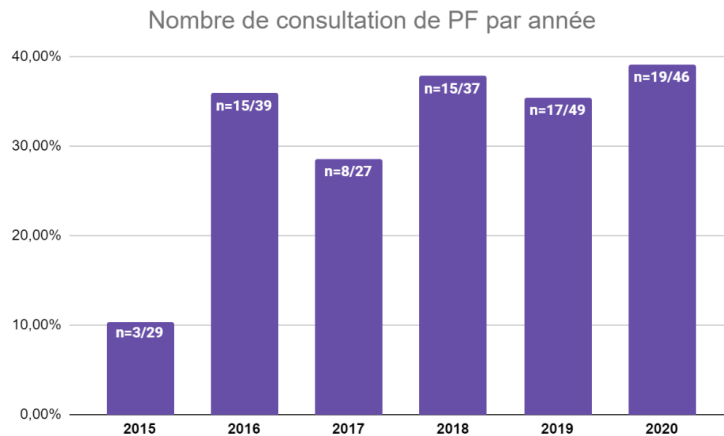


Graphique 1 : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'étude

De 2015 à 2020, 77 patientes ont été adressées en consultation de préservation de fertilité, soit 33,9% (n=77/227).

Le nombre de consultations de préservation de fertilité a été évalué en fonction de différents paramètres :

En fonction de l'année de consultation :



Graphique 2 : Nombre de patientes par an ayant bénéficié d'une consultation

On observe une augmentation globale du nombre de consultation par année malgré des variations importantes entre les années.

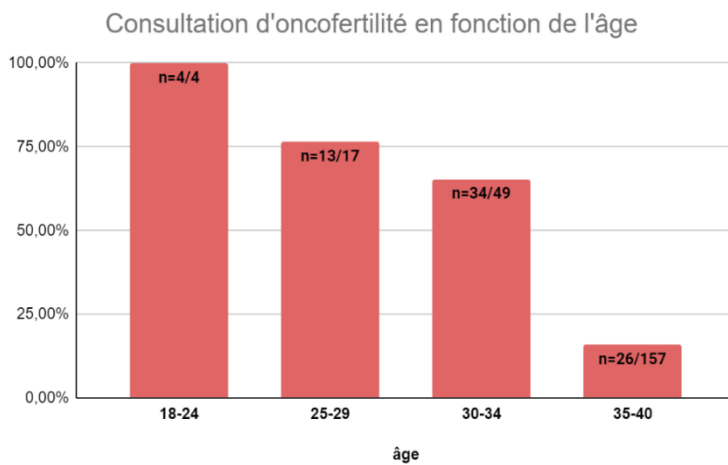
En 2015, 10,34 % des patientes (n= 3/29) ont eu une consultation contre 39,13 % (n=19/46) en 2020. Il n'a pas été possible de conclure qu'il existait une augmentation significative des patientes adressées en consultation de préservation de fertilité depuis l'année 2015 ($p=0,132$).

En comparant l'année 2015 aux autres années d'étude : il existe une différence significative entre l'année 2015 en comparaison aux autres années d'étude ($p<0,001$).

En fonction de l'âge :

La moyenne d'âge était de 34,4 ans à la consultation, la plus jeune des patientes ayant consulté avait 24 ans et la plus âgée avait 40.5 ans. On observe des variations en fonction de la classe d'âge des patientes, en effet 100 % (n= 4/4) des patientes de la classe d'âge 18-24 ans sont adressées contre 15,92% (n= 26/157) des patientes entre 35 et 40 ans. Plus les patientes sont

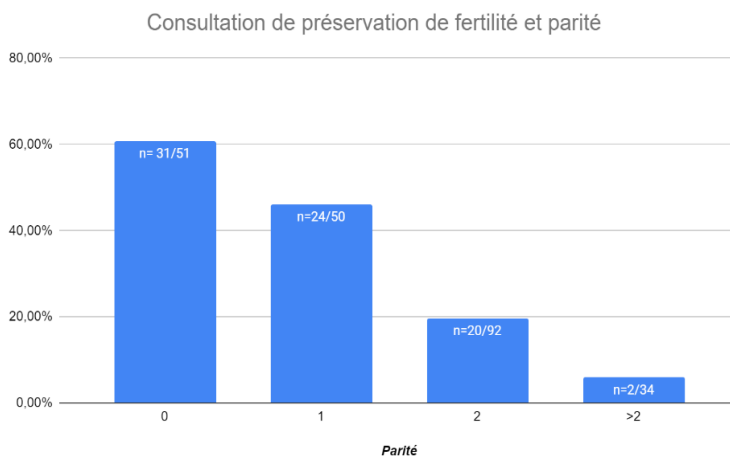
jeunes, plus elles sont adressées en consultation de PF ($p < 0,001$). Ceci est illustré par le graphique 3.



Graphique 3 : Répartition des consultations de préservation de fertilité en fonction de l'âge

En fonction de la parité :

L'accès à la consultation de PF est décroissant en fonction de la parité : 58,82 % des patientes nullipares sont adressées : $n = 31/51$ et 5,88 % des patientes ayant plus de 2 enfants : $n = 2/34$ ($p < 0,001$).



Graphique 4 : Proportion de patientes ayant eu accès à une consultation en fonction de la parité

En fonction de l'établissement de prise en charge :

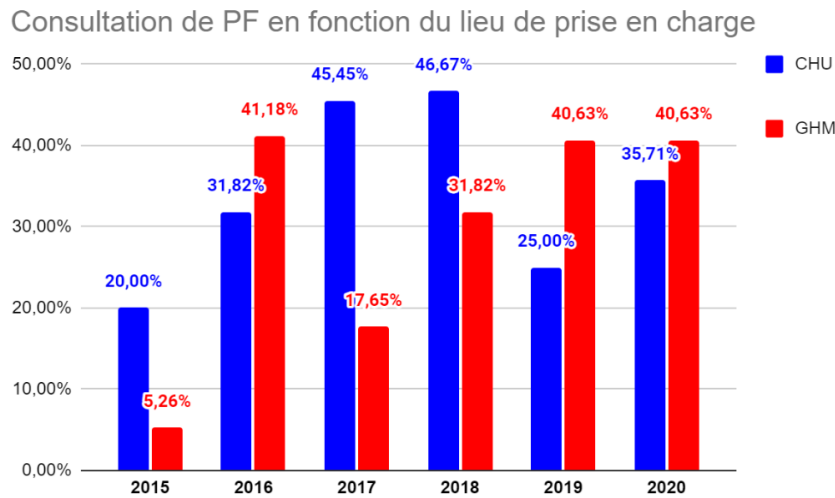
Nous observons que 34% des patientes présentées en RCP oncologique au CHU ont été adressées en consultation de PF : n= 30/88. Nous remarquons que 33,8 % des patientes présentées en RCP oncologique au GHM ont été adressées en consultation : n= 47/139, il n'existe pas de différence significative entre les deux établissements (p=0,70). Cependant ce résultat est à pondérer sur l'âge des patientes prises en charge. En effet, la proportion de patientes appartenant au groupe le plus âgé (35-40 ans) est plus élevée au GHM qu'au CHU : 73% vs 63% (n=102/139 vs n=55/88). De plus les patientes appartenant à la classe la plus jeune (18-24 ans) sont toutes prises en charge au CHU (4 % de l'ensemble des patientes, n=4/88). La répartition en fonction de l'âge des patientes présentées en RCP au GHM et au CHU est illustrée par le tableau 1.

<u>Age</u>	<i>Etablissement</i>	<i>Nombre de patientes</i>	<i>P value</i>
18-24	CHU	4 (4 %)	p=0,045
	GHM	0	
25-29	CHU	7 (8 %)	
	GHM	10 (7 %)	
30-34	CHU	22 (25 %)	
	GHM	27 (19%)	
35-40	CHU	55 (63 %)	
	GHM	102 (73%)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population des patientes présentées en RCP au CHU et au GHM en fonction de l'âge

Au GHM, 1 seule patiente a été adressée en 2015 (5.49 %) contre 40,63 % (n = 13/32) en 2020. Cette augmentation n'est pas significative (p=0.067). Au CHU, 2 patientes ont été adressées en 2015 (2/10 soit 20 %) contre 35.71 % (n= 5/14) en 2020 et cette augmentation n'est pas non plus significative (p=0,36). Il n'a donc pas pu être conclu qu'il existait une augmentation

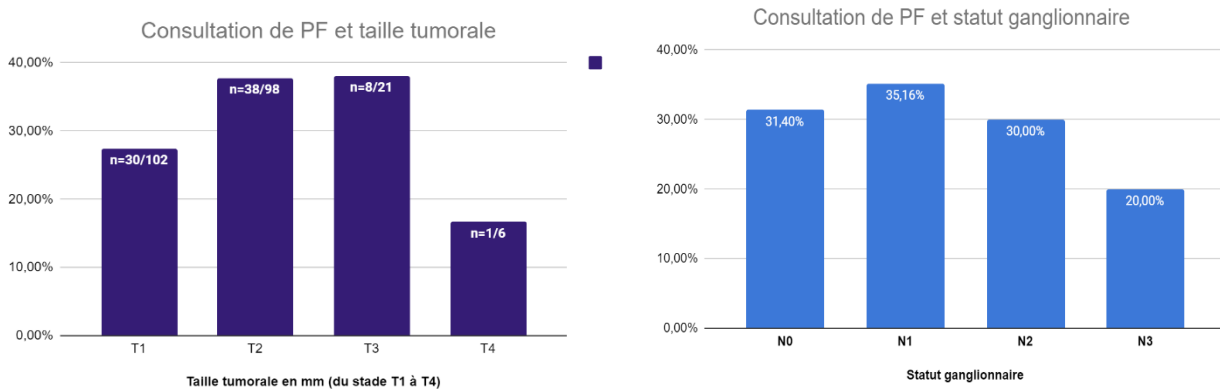
significative des consultations de PF depuis l'année 2015 des patientes présentées en RCP au CHU et au GHM.



Graphique 5 : Accès à la consultation de préservation de fertilité selon l'établissement par année

En fonction des caractéristiques tumorales :

On remarque que plus le stade tumoral augmente, plus les patientes ont été adressées en consultation de PF sans cependant mettre en évidence de différence significative selon le stade T ($p=0,13$). On remarque une diminution du nombre de consultations pour les stades T et N avancés, mais la différence n'est pas significative à nouveau ($p=0,38$ et $p=0,77$). Ceci est illustré par le graphique 6.



Graphique 6 : Proportion de patientes adressée en consultation de préservation de fertilité en fonction du statut T et N

On observe une proportion plus importante de tumeurs de grades SBR élevés parmi les patientes adressées, d'index de prolifération élevé, de tumeurs multifocales et dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (tableau 2). Le seul paramètre statistiquement significatif est le grade SBR ($p=0,016$), comme illustré par le tableau 2.

Grade SBR	1	6/33 = 18 %	p=0,016
	2	30/96 = 31 %	
	3	41/98 = 42%	
Statut HER2	Exprimé	19/55 = 34%	p=0,981
	Non Exprimé	58/172 = 34%	
RE	+	57/178 = 32%	p=0,486
	-	20/49 = 41%	
RP	+	48/160 = 30%	p=0,109
	-	29/67 = 43%	
Statut unifocal ou multifocal	Unifocal	47/151 = 31%	p=0,205
	Multifocal	30/76 = 39%	
Ki 67 (%)	Bas	19/68 = 28%	p=0,328
	Elevé (>20%)	58/159 = 36 %	

Tableau 2 : Proportion de patientes adressées en consultation de préservation de fertilité en fonction des autres caractéristiques tumorales

En ce qui concerne le statut métastatique, on observe que 75/214 patientes (35 %) non métastatiques sont adressées en consultation contre 2/13 (15,38%) patientes métastatiques, sans

que cela soit statistiquement significatif ($p=0,226$). Il est à noter que le statut M n'était pas encore connu au moment de la première consultation de PF pour les deux patientes métastatiques adressées car le résultat du bilan d'extension complet n'était pas encore connu (TEP TDM notamment).

En fonction du traitement :

Nous avons reçu 77 patientes en consultation de PF entre 2015 et 2020 sur les 227 patientes traitées pour un cancer du sein sur le bassin grenoblois.

72 patientes recevant de la chimiothérapie ont été adressées sur 181 soit 39,8 % contre 5 patientes ne recevant pas de chimiothérapie sur 46 soit 10,87 % ($p=0,002$). 29/77 patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante ont été reçues en consultation et 43/106 patientes recevant une chimiothérapie adjuvante, soit 38 % et 40%, il n'existait pas de différence significative ($p=0,520$).

En ce qui concerne l'hormonothérapie : 67/198 patientes recevant de l'hormonothérapie sont adressées en consultation soit 34% et 10/29 patientes ne recevant pas d'hormonothérapie soit 34%, il n'existait pas de différence significative ($p=0,817$).

Par ailleurs, nous avons également étudié le délai entre la date de la RCP oncologique et la première consultation de PF. En moyenne les patientes sont adressées avant la date de la RCP oncologique (1 semaine avant). Le délai minimal était d'un mois avant la date de la RCP et le délai maximal retrouvé entre la discussion en RCP et la consultation était de 10 semaines après la RCP, la chimiothérapie ayant déjà débuté depuis 2 mois dans cette situation.

Les techniques de PF après consultation :

En ce qui concerne la réserve ovarienne des patientes reçues en consultation de PF, la moyenne de l'AMH plasmatique pour les patientes ayant consulté, lorsque ce résultat était présent (chez 51 patientes), était de 2,6 +/- 2,3 ng/ml [0,01 – 12,3] et la moyenne du CFA était de 17,5 +/- 14,2 follicules [5-80].

Sur les 77 patientes adressées en consultation de PF, 20 patientes ont finalement eu recours à une technique (cortex ou vitrification ovocytaire), soit 25.9 % des patientes. La vitrification ovocytaire a été la technique la plus utilisée : un prélèvement de cortex a été réalisé chez 5 de ces patientes et une stimulation pour vitrification ovocytaire chez 15 de ces patientes.

Nous avons observé une augmentation significative du nombre de préservations de fertilité réalisées depuis 2015 ($p=0,012$), comme illustré par le tableau 3.

Année	Nombre de consultations de PF	Préservation par cortex	Préservation par vitrification ovocytaire
2015	4	3	1
2016	16	1	2
2017	8	1	1
2018	15	0	0
2019	16	0	6
2020	18	0	5
TOTAL	77	5	15

Tableau 3 : Répartition des techniques de préservation de fertilité réalisées au CHUGA dans le cadre du cancer du sein

Nous avons étudié le délai entre la consultation de PF et le début de la mise en œuvre de la technique de préservation (premier jour de stimulation ou date de la coelioscopie). Le délai était de 10 +/-7 jours [0-30] entre la consultation et le début de la stimulation dans le cas de la préservation par vitrification ovocytaire. Il est à noter que dans les deux cas où le délai était de 30 jours avant le début de la stimulation, les patientes étaient adressées très rapidement après le diagnostic puisque 10 jours avant la chirurgie. En ce qui concerne la préservation par prélèvement de cortex, le délai était de 8 +/- 3 jours [3-12].

En ce qui concerne la durée de la stimulation ovarienne, la médiane était de 10 +/- 2 jours [9-14].

Il est important de noter que sur les 77 patientes reçues en consultation, il a été proposé la réalisation d'une préservation de fertilité chez 57 patientes mais 37 patientes ont refusé (65 % des patientes). Pour 19 patientes, la pathologie indiquait une chimiothérapie néoadjuvante. Une préservation de fertilité par cortex leur avait alors été proposée. Dans ce cas, certaines patientes ne souhaitent pas de nouvelle chirurgie, pour d'autres patientes la technique (coelioscopie puis greffe à distance du cancer) leur paraissait trop complexe et les chances de grossesse trop incertaines, certaines patientes avaient déjà accompli leur projet parental. Pour 6 patientes, il n'y avait pas d'indication de chimiothérapie, dans ce cas, elles ne souhaitent pas alourdir davantage le protocole thérapeutique du cancer en ajoutant la PF. Pour 12 patientes, une stimulation pour vitrification ovocytaire pouvait leur être proposée (indication de chimiothérapie adjuvante). Les motifs de refus dans ce cas étaient la peur de récurrence du cancer liée à l'hyperoestrogénie, l'accomplissement du projet parental, la peur du risque génétique.

Il n'a pas été indiqué la réalisation d'une préservation chez 7 patientes du fait d'une réserve ovarienne trop basse. Pour 11 patientes la préservation n'a pas pu être réalisée du fait du stade du cancer (notamment du fait du statut ganglionnaire avancé > N1).

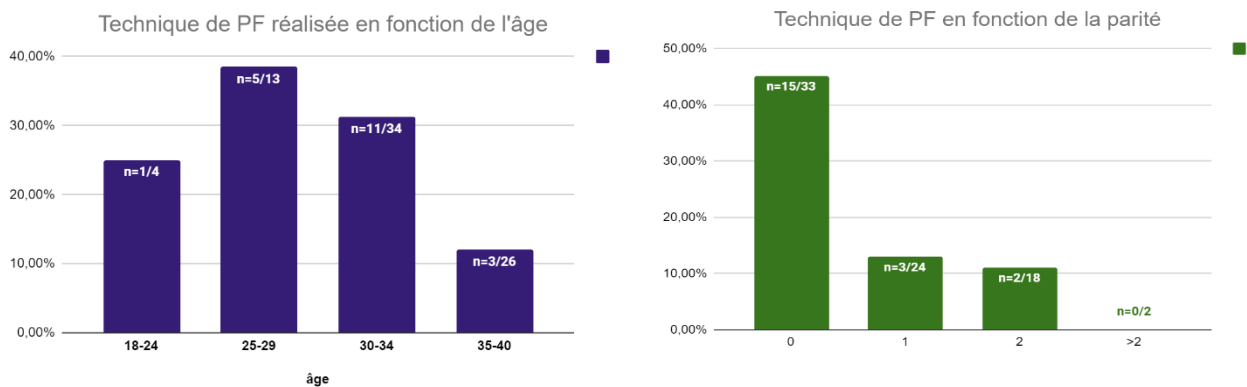
Une patiente a été adressée en consultation alors que la chimiothérapie adjuvante avait déjà débuté depuis 2 mois et pour une patiente, il n'a pas pu être réalisé de technique au CHUGA du fait d'un risque viral, cette patiente a alors été adressée à Lyon (tableau 4).

Pour l'année 2018 : 15 patientes ont été reçues en consultation mais aucune préservation n'a finalement été réalisée (12 refus, 2 patientes dont la réserve ovarienne était trop basse et 1 patiente de statut ganglionnaire N3).

Consultation	Technique réalisée	Technique refusée par la patiente	réserve ovarienne trop basse	Contre-indication car stade du cancer avancé	Patiente adressée trop tardivement	Pas de technique car risque viral
77	20	37	7	11	1	1

Tableau 4 : Causes de non-réalisation des techniques de préservation de fertilité

On observe une diminution de la réalisation d'une technique de PF après consultation en fonction de l'âge des patientes ($p < 0,001$) et de la parité ($p < 0,001$) de manière significative (graphique 7).



Graphique 7 : Proportion de technique de préservation de fertilité réalisée en fonction de l'âge des patientes et de la parité

Les résultats de préservation de fertilité par vitrification ovocytaire retrouvent une médiane de 16 ovocytes [7-25] recueillis à la ponction dont 11 ovocytes matures vitrifiés [4-25].

Par ailleurs, la mise en place d'un traitement par agoniste de la GnRH en cours de chimiothérapie a été réalisée chez 17 des patientes ayant été reçues en consultation.

On remarque également que la préservation de fertilité était réalisée en majeure partie dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante ($p=0,027$). En effet 14 préservations sur 20 étaient réalisées dans ce cadre, il s'agissait de 14 stimulations ovariennes. D'autre part, 5 préservations sur 20 étaient réalisées dans le cadre d'une chimiothérapie néoadjuvante (5 prélèvements de cortex). 1 préservation était réalisée en dehors d'une indication de chimiothérapie mais dans le cadre d'une indication d'hormonothérapie d'une durée minimale de 5 ans, par vitrification ovocytaire, cette patiente avait 38 ans.

F- Discussion

Il a été retrouvé une proportion faible de patiente ayant consulté en PF, ce résultat est également retrouvé au niveau national [12] ainsi qu'au niveau international. En effet l'étude américaine de Goodman en 2012 retrouvait un taux de 20.6% de patientes entre 18 et 42 ans adressées en consultation de PF à la suite du diagnostic de leur cancer (cancers de types différents). [19] L'étude de Gosset en 2018 retrouvait un taux de consultation dans la région Midi Pyrénées de 23.6 % des patientes de 18 à 40 ans traitées pour un cancer du sein. [20]

Résultats dépendants de l'âge et de la parité :

Le fait d'être adressée en consultation de préservation de fertilité semble dépendant de l'âge des patientes ainsi que de la parité. Ce résultat est également retrouvé dans l'étude de Letourneau et al. [21] : l'âge de plus de 35 ans (OR 0,1, IC 95 % 0,0 - 1,4) ou le fait d'avoir déjà eu des enfants (OR 0,3, IC 95 % 0,1 - 1,1) au moment du diagnostic sont des facteurs qui influent sur l'information donnée par les oncologues. Dans l'étude de Goodman *et al.* [19] on retrouve le même type de résultats sur les 199 patientes interrogées avec un taux d'orientation en consultation d'oncofertilité trois fois plus important pour les femmes de moins de 35 ans et quatre fois plus important si elles sont nullipares. Il est vrai qu'une patiente de plus de 35 ans avec plus d'un enfant est plus susceptible d'avoir accompli son projet parental et ne sera pas forcément en demande d'une consultation spécialisée sur le sujet. Cependant il faut pouvoir s'en assurer et c'est alors le rôle du praticien qui la prend en charge précocement, qui ne devrait pas tenir compte en premier lieu du nombre d'enfants pour adresser les patientes.

Résultats en fonction des années :

Dans notre étude, nous avons constaté un taux de consultation de PF significativement plus bas entre l'année 2015 et les années suivantes, ce qui est en lien avec le début de plan cancer en 2014. L'étude toulousaine de Gosset et al. avait montré une augmentation du nombre de consultations depuis 2012 puis un essoufflement à partir de 2015 jusqu'en 2017 : 29% des patientes concernées se rendaient à ces consultations en 2015 contre seulement 18.5% en 2017 [20]. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'augmentation globale significative du taux de consultation depuis 2015, cependant, il est important de notifier que l'année 2020 a été particulière en termes de prise en charge oncologique (retard diagnostic et de traitement

oncologique) et d'activité dans les services d'AMP, ce qui a pu impacter les taux de consultation de cette dernière année d'étude, du fait de la pandémie mondiale de SARS-CoV.

Différences observées en fonction du lieu de prise en charge :

Même s'il existe un biais en ce qui concerne l'âge des patientes, nous n'avons pas observé de différence entre le GHM et le CHUGA concernant le nombre de patientes adressées en consultation de PF. Nous aurions pu cependant penser que les patientes présentées en RCP au CHUGA auraient été davantage adressées en consultation puisque s'agissant de la même structure. Les différents praticiens se connaissent et l'information sur la possibilité de préservation de fertilité au CHUGA est censée circuler plus facilement.

Les explications possibles de non adressage :

Devant ce taux encore faible de patientes adressées en consultation (33.9 %), nous nous sommes interrogés sur les explications possibles de non adressage de ces patientes.

- Méconnaissance des techniques de préservation de fertilité :

Dans l'étude de Gosset [21], des questionnaires sont adressés à 82 praticiens (chirurgiens et oncologues) en région Midi-Pyrénées. Ils permettaient d'évaluer les connaissances des différents médecins en matière de préservation de fertilité et de connaître leurs habitudes lorsqu'ils reçoivent une patiente jeune en consultation après diagnostic d'un cancer du sein. Les connaissances étaient satisfaisantes. Cependant, seuls 44 % pensaient qu'une stimulation ovarienne était possible dans le cas d'un cancer exprimant les RH et 28,8 % surestiment à plus d'un mois le délai de prise en charge. De plus, 31 % des praticiens interrogés adressaient uniquement en consultation de PF si la patiente était nullipare. Le manque d'information

précise à donner à la patiente avait également été cité dans cette étude par 44 % (n = 20) des praticiens. On retrouve ces chiffres dans l'étude de Préaubert et al. conduite en région PACA [27] : parmi les 225 médecins ayant répondu, 30 % (n = 68) déclaraient rencontrer des difficultés à adresser leurs patientes en consultation d'oncofertilité et 58 % (n = 39) d'entre eux par manque d'information sur les techniques et indications de PF.

Les techniques et indications d'AMP ont beaucoup évolué ces dernières années. Ce n'est que depuis la loi de bioéthique de juillet 2011 [10] que l'on recommande une préservation de la fertilité pour les femmes atteintes de cancer du sein. Il semble nécessaire de proposer un complément de formation aux différents acteurs médicaux de la prise en charge cancéreuse.

- Facteurs inhérents à la consultation d'oncologie :

Les facteurs limitants qui peuvent empêcher le praticien d'aborder le sujet de la fertilité après cancer en consultation (manque de temps en consultation, trop grand nombre d'informations à délivrer à la patiente) ont été cités de façon assez homogène par les oncologues médicaux et les chirurgiens dans l'étude de Gosset. [21] Le sujet de la fertilité ultérieure peut apparaître comme secondaire dans le contexte tendu de l'annonce de la maladie cancéreuse, la discussion prioritaire portant sur le diagnostic et les traitements envisagés pour lutter contre le cancer qui vient menacer la survie. Il existe aussi des difficultés pratiques de temps imparti à chaque consultation, la consultation oncologique s'avérant déjà éprouvante pour les patientes.

- Contraintes organisationnelles et de parcours de soin :

Une étude canadienne a interrogé 152 oncologues médicaux et radiothérapeutes toutes spécialités confondues sur leurs habitudes avec leurs jeunes patientes en âge de procréer. Ils observent que 45 % (n = 68) d'entre eux ne savaient pas où référer leurs patientes et 69,7 % (n = 106) ne réfèrent que rarement leurs patientes [28].

De plus, il peut paraître complexe d'ajouter une consultation et une éventuelle technique de préservation au parcours de soins déjà chargé des patientes. Cependant, dans notre étude nous avons observé que lorsque les patientes étaient adressées en consultation de préservation de fertilité, l'adressage se faisait sans délai (dans la majorité des cas avant la RCP oncologique ou dans les deux semaines suivantes). Il existait alors le temps nécessaire pour la réalisation de la technique de préservation. Une médiane de 8 jours était observée avant la réalisation du prélèvement de cortex ovarien et 10 jours avant le début de la stimulation ovarienne pour 10 jours de stimulation. Il n'a été mis en évidence qu'un seul cas où la patiente avait été adressée alors que la chimiothérapie avait déjà débuté depuis 2 mois, empêchant ainsi la réalisation de la préservation. Dans les autres cas la préservation n'avait pas été réalisée pour un autre motif. Dans le cas des chimiothérapies néo adjuvantes, la mise en place des traitements peut s'avérer urgente. Si la patiente est adressée à la suite de la réception de l'anatomopathologie de la biopsie mammaire et sous réserve du bilan d'extension négatif, la coelioscopie peut se programmer dans la semaine et ainsi ne pas décaler la suite de la prise en charge de la patiente. Il est par ailleurs possible de réaliser le prélèvement de cortex alors que la chimiothérapie a déjà débuté (même si cela reste délétère en termes de perte folliculaire). En situation adjuvante, même si la patiente n'est adressée qu'à la suite de la réception de l'anatomopathologie de la pièce opératoire, la réalisation de la stimulation puis ponction ovocytaire n'interférera pas avec la suite du traitement oncologique de la patiente puisqu'il existe dans tous les cas un délai de 4 à 6 semaines entre la chirurgie et la chimiothérapie.

- Facteurs concernant les caractéristiques de la tumeur et les traitements envisagés :

En dehors de l'âge et de la parité des patientes, cités précédemment, les caractéristiques tumorales et les traitements envisagés seront également des facteurs influençant le fait d'être adressé en consultation de PF par les oncologues.

Il est retrouvé une proportion de patientes adressées en consultation moins importante pour les stades TNM peu avancés (T1N0M0), les grades SBR faibles, les index de prolifération faibles et en cas de caractère unifocal de la tumeur sans qu'il ne soit retrouvé de différence significative. Il est vrai que dans ces cas, l'indication de chimiothérapie est moins certaine, cependant, il reste dans la majeure partie des cas une indication d'hormonothérapie. Sur les 227 patientes incluses dans cette étude, il n'a pas été retenu d'indication de chimiothérapie ni d'hormonothérapie que pour une seule patiente. On peut penser que les oncologues sont moins informés de la diminution rapide de la réserve ovarienne après 35 ans, et de l'effet sur la fécondité d'un décalage de projet de grossesse des plusieurs années durant le traitement par hormonothérapie. Il s'agit d'une piste sérieuse d'amélioration de l'information à donner aux soignants qui interviennent en première ligne dans la prise en charge des femmes jeunes atteintes de cancer du sein.

A contrario, on retrouve une proportion plus faible de patientes adressées lorsque le stade TNM est avancé (T4, N3, M1) sans qu'il ne soit retrouvé de différence significative à nouveau. Cela peut s'expliquer par la faible proportion de patientes présentant un stade TNM T4, N3 ou M+ (n=6/227, n=3/227, n=13/227). De plus, le statut M n'était pas encore connu au moment de la première consultation de PF pour les deux patientes métastatiques adressées, si le résultat du bilan d'extension avait été rendu avant la consultation, ces patientes n'auraient probablement pas été adressées.

Dans l'étude de Gosset et al. [21], le caractère avancé de la maladie (48,9%) était cité comme un facteur pouvant limiter le fait d'adresser les patientes en consultation d'oncofertilité.

En ce qui concerne les traitements envisagés, nous avons observé que davantage de patientes devant recevoir un traitement par chimiothérapie étaient adressées en consultation. Il n'existait pas de différence significative entre les patientes devant recevoir une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. Il n'existait pas non plus de différence significative en ce qui concerne

l'indication d'hormonothérapie. Dans l'étude de Kim et al., qui s'intéresse aux facteurs prédictifs de réaliser une préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer du sein, le seul élément significatif est le fait d'avoir une indication de chimiothérapie néoadjuvante qui est un frein pour la réalisation de celle-ci (contrainte de temps) [29]. Cependant, dans cette étude américaine, la seule technique de PF proposée était la stimulation ovarienne (sous couvert d'un traitement par Letrozole) pour vitrification ovocytaire ou embryonnaire y compris en situation néoadjuvante. Dans notre étude, nous observons également que la plupart des préservations dans le cadre du cancer du sein étaient réalisées en cas d'indication de chimiothérapie adjuvante. Il est vrai que le nombre de patientes adressées dans un contexte de chimiothérapie adjuvante était plus important, cependant, il semble également difficile pour les praticiens de proposer une préservation de fertilité par prélèvement de cortex notamment à cause de l'amputation certaine du stock folliculaire dans le cadre d'une chimiothérapie à risque gonadotoxique modéré dont l'impact est incertain sur la fertilité.

Enfin, il peut également se poser la question des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein et de la PF. Ces mutations sont retrouvées plus fréquemment chez ces jeunes patientes. C'est le cas des mutations BRCA1 ou 2 notamment (9.4 % vs 2% en population générale [30]). Ce pourrait être un frein à l'adressage de ces patientes en consultation de PF (risque de préserver des gamètes porteurs de la mutation). Cependant, en dehors des patientes déjà connues pour présenter une mutation génétique avant de développer leur cancer, le résultat génétique est souvent rendu après le début des traitements oncologiques.

- Absence d'expression de désir d'enfant au moment de l'annonce du cancer :

Une information a pu être délivrée par les oncologues mais les patientes n'exprimaient pas au moment de l'annonce du cancer un désir d'enfant et donc ne souhaitaient pas être adressées en consultation spécialisée. Dans l'étude de Armuand et al. en 2014, 484 patients guéris d'un cancer (hommes et femmes atteints de lymphome, leucémie, cancer de l'ovaire ou du testicule)

ont été contacté 3 à 7 ans après le traitement de leur cancer. Cette étude a attiré l'attention sur le fait que 17% (n=55) des patients se disant initialement non intéressés par un désir d'enfant le sont devenus après traitement, d'avantage s'ils étaient jeunes et n'avaient pas d'enfant au moment du traitement de leur cancer. [31] Il ne faudrait alors pas restreindre la proposition de consultation de préservation de fertilité aux seuls patients exprimant un désir d'enfant ou de nouvel enfant au moment du traitement. Ceci est une autre piste concernant les informations à donner aux praticiens susceptibles d'adresser des patientes en consultation d'onco fertilité.

La réalisation des techniques de PF :

Sur les 77 patientes adressées en consultation de PF, 20 patientes ont finalement eu recours à une technique (cortex ou stimulation), soit 25 % des patientes, résultat concordant avec les données nationales [32]. L'équipe française de Phelippeau et al a retrouvé un taux de recours à la préservation de la fertilité de 23 % (agonistes de la GnRh, conservation ovocytaire ou de cortex), en se basant sur les registres nationaux des cancers, tous cancers confondus [33]. La réalisation d'une technique est bien entendu à discuter en fonction de l'âge et de la réserve ovarienne au diagnostic, des caractéristiques de la pathologie et de l'accomplissement ou non du projet parental. Le choix final appartenant à la patiente. Concernant les caractéristiques de la pathologie, il n'existe pas de consensus en matière de PF en ce qui concerne le statut ganglionnaire, en effet certains centres réalisent des PF lorsque les patientes ne sont pas métastatiques mais sans tenir compte du statut ganglionnaire, ce qui n'est pas notre cas à Grenoble.

Cette étude, bien que rétrospective a permis d'obtenir des données épidémiologiques locales concernant la proportion de femmes adressées en consultation d'oncofertilité.

Il paraît important que la patiente ait un temps uniquement dédié à l'information sur sa fertilité post cancer lors de son parcours. Selon Ruggieri et al, [22] plus d'une femme sur deux désire encore un enfant au moment du diagnostic de cancer du sein. Les patientes qui ont pu bénéficier de cette consultation ont rapporté une meilleure qualité de vie à la fois physique et psychologique pendant et après le traitement de leur cancer (source de « pensées positives », espoir, sentiment général de bien-être). [23-24] Une revue de la littérature a étudié l'impact de la consultation de PF sur la qualité de vie à distance du cancer, la consultation de PF était perçue comme essentielle quel que soit l'âge ou la parité des patientes. [23] Même pour les femmes qui n'ont pas pu bénéficier des techniques de préservation à la suite de cette consultation, il est montré un moindre sentiment de regrets et de perte de chances si elles ont été préalablement informées des possibilités [20]. C'est pourquoi la consultation dédiée en oncofertilité, même si elle n'aboutit pas nécessairement à une préservation de la fertilité, n'en reste pas moins importante pour ces femmes qui sont désireuses de recevoir une information claire et complète sur l'effet des traitements du cancer sur leur fertilité. Il pourra aussi être évoqué les autres options qui existent qui sont le don d'ovocytes ou l'adoption. En dehors de la thématique de la fertilité, cette consultation sera aussi l'occasion d'évoquer la tératogénicité des traitements oncologiques et la contraception pendant et à la suite du traitement oncologique. En effet, dans l'étude de Medica *et al.*, les jeunes femmes guéries de leur cancer étaient significativement plus susceptibles d'utiliser une contraception d'urgence par rapport à la population générale et particulièrement les femmes ayant été traitées pour un cancer du sein. Cela laissait suggérer que des stratégies visant à améliorer l'information sur la contraception était nécessaire. [25] La consultation d'oncofertilité sera également l'occasion d'évoquer le sujet de la santé sexuelle pendant et après le traitement oncologique, les Recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques de l'INCA viennent d'être publiées à ce sujet. [26]

Faiblesses de l'étude :

Il existe une certaine proportion de patientes, à qui une consultation d'oncofertilité a été proposée par leur oncologue et qui l'ont déclinée pour raisons personnelles (antécédent d'infertilité ou accomplissement du projet parental). Il n'a pas été possible d'obtenir des chiffres car cette information n'était pas toujours tracée dans le dossier.

Nous avons limité cette étude au bassin grenoblois cependant le CECOS de Grenoble reçoit des patientes de l'ensemble du sillon alpin dans le contexte de la préservation de fertilité (hôpitaux d'Annecy, Chambéry, du centre hospitalier Alpes Léman...).

Il a été choisi dans cette étude de prendre en compte toutes les femmes jusqu'à l'âge de 40 ans. Cela peut se discuter car une PF n'est généralement pas proposée au-delà de 38 ans en raison du faible nombre d'ovocytes pouvant être recueillis après cet âge [34] et de leur risque d'aneuploidie. De plus, le projet de grossesse sera reporté à 43 voir 45 ans en lien avec l'hormonothérapie indiquée. Entre 38 et 40 ans, il est recommandé de discuter au cas par cas la conservation ovocytaire pour préservation de la fertilité en fonction des marqueurs de la réserve ovarienne [35].

Cependant, même si aucune indication de préservation de fertilité n'est finalement retenue, une discussion autour des conséquences des traitements et du futur gynécologique après traitement reste profitable pour ces femmes, il s'agirait donc bien de réussir à systématiser cette consultation.

Les actions déjà entreprises pour améliorer l'information et faciliter le recours à la consultation de préservation de fertilité :

Une plateforme régionale de préservation de la fertilité en Rhône-Alpes a été mise en place en 2016 afin de faciliter le parcours des patientes et l'information des praticiens. Cette plateforme permet d'avoir accès à l'annuaire des centres compétents en oncofertilité dans la région. Un référentiel régional traitant des différents types de cancers et des mesures de préservation de fertilité possibles y est également accessible. Les praticiens adressant les patientes en consultation de PF pourront également trouver sur cette plateforme le bilan biologique, nécessaire à la consultation et la réalisation d'une technique. Ce bilan pourra être prescrit au préalable à la consultation d'oncofertilité, afin que les informations de la patiente soient les plus précises possibles. La fiche de liaison à adresser au centre d'oncofertilité contenant toutes les informations utiles (notamment au sujet des données carcinologiques de la patiente) est également disponible en ligne.

Au CHUGA, la création en 2019 d'une adresse mail dédiée à la prise de rendez-vous a permis de simplifier l'orientation vers un médecin de la reproduction.

Les pistes d'amélioration :

Il reste de nombreuses actions à entreprendre par le centre de PF dans la région.

Il pourrait être mis en place des temps de formation des professionnels par des journées d'information sur la fertilité dans le cadre du cancer, mais également sur le temps de la fertilité, naturelle ou en Fécondation in vitro. Il serait important pour les spécialistes de la fertilité de se déplacer auprès des équipes spécialisées dans les prises en charge chirurgicales et oncologiques, au GHM et même dans le centre de cancérologie de la femme du CHUGA qui regroupe chirurgiens et oncologues.

Il s'agira également de diffuser l'adresse mail dédiée à la préservation de fertilité aux différents praticiens et centres prenant en charge les patientes traitées pour un cancer. L'objectif étant de simplifier au maximum le parcours pour les praticiens et les patientes.

Ces formations devront viser les oncologues médicaux, radiothérapeutes, chirurgiens mais aussi les radiologues, sénologues. Les professionnels paramédicaux impliqués dans le parcours de soin des patientes atteintes de cancer (comme les infirmiers d'annonce) devront aussi être informés. Ils pourront alors à leur tour informer précocement les patientes sur la préservation de fertilité et ainsi orienter de manière adéquate les patientes vers le centre d'oncofertilité.

L'intégration de la consultation de PF aux protocoles de soins des patientes dans les services ou la mise en place d'une « alarme » affichée sur les fiches de RCP de patientes jeunes pourraient constituer d'autres moyens d'améliorer l'orientation vers un médecin spécialisé en fertilité.

Récemment une RCP « préservation de fertilité » a également été mise en place au CHUGA, permettant de favoriser encore l'information et maintenir les liens entre les différents intervenants dans la prise en charge des patientes (chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, biologistes de la reproduction et gynécologues).

Enfin, le référentiel de l'INCa en matière de PF, publié en janvier 2021 va permettre de clarifier les indications de consultation de préservation de fertilité.

F- Conclusion

Cette étude a permis d'obtenir des données épidémiologiques locales concernant la proportion de femmes adressées en consultation d'oncofertilité. Les recommandations de traitement oncologiques des jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein évoluent constamment, les taux de survie à long terme après un diagnostic de cancer du sein sont ainsi en constante augmentation. Cependant il apparaît encore difficile pour les oncologues d'adresser ces patientes en consultation d'oncofertilité avant le début des traitements. Les techniques et indications d'AMP ont beaucoup évolué ces dernières années et en matière de préservation de fertilité certaines techniques restent discutées dans la littérature, cependant un consensus est maintenant établi sur l'obligation à l'information et à la prise en charge lorsque celle-ci est possible et souhaitée par la patiente.

Au niveau régional une plateforme de PF a été mise en place en 2016 afin de favoriser l'information des professionnels. Au CHUGA, la création d'une adresse mail dédiée à la prise de rendez-vous a permis de faciliter le parcours des patientes et une RCP « préservation de fertilité » a été créée en 2021 afin de valider certaines indications de prise en charge.

La prise en charge de la fertilité des patientes doit s'intégrer dans un programme de soins personnalisés du cancer, menée par une équipe pluridisciplinaire. Cette médecine personnalisée participera à l'amélioration de la qualité de vie des patients, objectif majeur du plan cancer.

G- Références

1. Espié M, Hamy A-S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. EMC - Gynécologie. oct 2012;7(4):1-17.
2. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. Bulletin du Cancer. déc 2019;106(12):S4-9.
3. INCa_Cancers_en_France_2017.pdf.
4. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res. avr 2012;14(2):R55.
5. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. JCO. 20 juin 2006;24(18):2917-31.
6. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. Fertility and Sterility. juin 2010;94(1):156-66.
7. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? Bulletin du Cancer. mai 2015;102(5):443-53
8. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. Breast Cancer Res Treat. janv 2009;113(2):315-20.
9. La vie deux ans après un diagnostic de cancer -De l'annonce à l'après cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014

10. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.
11. La situation du cancer en France en 2012. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.
12. Plan cancer 2014-2019 <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>.
13. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* juin 2012;29(6):465-8.
14. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO.* 1 juill 2018;36(19):1994-2001.
15. Sonigo C, Grynberg M, Bringer S, Sermondade N. Oncofertilité et cancer du sein. *Bulletin du Cancer.* déc 2019;106(12):S43-52.
16. Lornage D la communication de J. Maturation ovocytaire in vitro: l'expérience française. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* sept 2006;35(5):3-7.
17. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility.* mai 2013;99(6):1503-13.
18. Lambertini, M., Del Mastro, L., Pescio, M.C. *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* **14**, 1 (2016).
<https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>

19. Goodman LR, Balthazar U, Kim J, Mersereau JE. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation. *HumReprod Oxf Engl* 2012;27:2076–81. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des133>.
20. Gosset A, Cohade C, Grosclaude P, Oumsack E, Dalenc F, Montagut M, et al. État des lieux régional de l'accès à une consultation d'oncofertilité chez les femmes jeunes ayant un cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. oct 2019;47(10):732-8.
21. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer: Fertility Preservation Disparities. *Cancer*. 15 sept 2012;118(18):4579-88.
22. Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, Bianco N, Gallerani E, Buser K, et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. *The Breast*. oct 2019;47:85-92.
23. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer : A systematic review. *Cancer*. 2015 ;121(22) :3938-47.
24. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 7 mars 2012;104(5):386-405.

25. Medica ACO, Stark SS, Hadnott TN, Dietz AC, Romero SAD, Natarajan L, et al. Use of emergency contraception among female young adult cancer survivors. *Fertility and Sterility*. Juin 2018;109(6):1114-1120.e1.
26. Préservation de la santé sexuelle et cancers, Synthèse, publié par l'Institut national du cancer, mai 2021
27. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en Région PACA-Corse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2013;42(3):246-51.
28. Yee S, Fuller-Thomson E, Lau A, Greenblatt EM. Fertility Preservation Practices Among Ontario Oncologists. *J Canc Educ*. juin 2012;27(2):362-8.
29. Kim J, Oktay K, Gracia C, Lee S, Morse C, Mersereau JE. Which patients pursue fertility preservation treatments? A multicenter analysis of the predictors of fertility preservation in women with breast cancer. *Fertility and Sterility*. mars 2012;97(3):671-6.
30. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1393-402.
31. Armuand, G. M., L. Wettergren, K. A. Rodriguez-Wallberg and C. Lampic (2014). "Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 22(10): 2805-2812.
32. du Boulet B, Bringer-Deutsch S, Anahory T, Ferrières A, Loup Cabaniols V, Duraes M, et al. Oncofertilité et cancer du sein au CHRU de Montpellier : analyse rétrospective du devenir des patientes depuis 2011. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. févr 2021;49(2):112-21.

33. Phelippeau J, Cazalis CG, Koskas M. Ovarian protection and fertility preservation in women with cancer: A French national registry analysis between 2005 and 2014. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. nov 2019;48(9):705-10.
34. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction*. avr 2017;32(4):853-9.
35. Préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer / Thésaurus, janvier 2021.

III- CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : PERRON FLORENCE

TITRE : Etat des lieux local de l'accès à une consultation d'onco fertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein

CONCLUSION :

Un temps dédié pour aborder la thématique de la fertilité post cancer par un médecin de la reproduction formé à la préservation de fertilité est nécessaire et doit être intégré dans le programme de soin du cancer et ceci même si aucune technique n'est finalement réalisée. Il apparaît malgré tout dans notre étude, en accord avec les données nationales et internationales, qu'il persiste des difficultés pour les praticiens qui interviennent dans la prise en charge oncologique des patientes à adresser celles-ci en consultation.

Les techniques et indications d'Aide Médicale à la Procréation ont beaucoup évolué ces dernières années et en matière de préservation de fertilité certaines techniques restent discutées dans la littérature.

Il existe donc une difficulté pour les oncologues à guider leurs patientes.

Il s'agira de faciliter le parcours de soin et d'améliorer l'information des professionnels à la question de la fertilité future de leur patiente et sur les différentes techniques de préservation de fertilité possibles.

Une plateforme régionale de préservation de la fertilité en Rhône-Alpes a été mise en place en 2016 à cet effet. L'information des praticiens est aussi son rôle.

Au CHUGA, la création d'une adresse mail dédiée à la prise de rendez-vous a permis de simplifier l'orientation vers un médecin de la reproduction.

Il reste de nombreuses actions à entreprendre par le centre d'Aide Médicale à la Procréation ayant une activité de préservation de fertilité dans la région, notamment en renouvelant l'information et la formation des professionnels médicaux et paramédicaux intervenant dans la prise en charge oncologique des patientes. L'intégration de la consultation de préservation de fertilité aux protocoles de traitements des patientes ou la mise en place d'une « alarme » affichée sur les fiches de RCP de patientes jeunes pourraient constituer d'autres moyens d'améliorer l'orientation vers un médecin spécialisé en fertilité.

De même, la RCP « préservation de fertilité » devrait permettre de favoriser l'information et maintenir les liens entre les différents praticiens.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 24/09/21

LE DOYEN


Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Pascale Hoffmann



Annexe

Annexe 1 : Critères de recours à une préservation de fertilité au CHUGA

Les critères de recours à une préservation de la fertilité par cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire dans notre centre sont les suivants :

- Patiente nouvellement diagnostiquée d'un cancer du sein, âgée de moins de 38 ans, non métastatique et présentant moins de 3 ganglions atteints avec rupture capsulaire quel que soit la réceptivité hormonale.
- Patiente relevant d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une hormonothérapie.
- Chirurgie mammaire complète.
- Bilan d'extension négatif.

Les critères de recours à un prélèvement de cortex et congélation de cortex ovarien dans notre centre:

- Patiente nouvellement diagnostiquée d'un cancer du sein, âgée de moins de 38 ans, non métastatique, quel que soit la réceptivité hormonale et l'envahissement ganglionnaire.
- Patiente relevant d'une chimiothérapie.

La technique de préservation de fertilité par maturation in vitro n'est pas proposée dans notre centre.

Cependant, les recommandations en matière de préservation de fertilité évoluent rapidement et les décisions s'évaluent souvent au cas par cas en fonction des patientes.

Annexe 2 : Lettre d'information aux patientes



Titre identifiant la recherche : Etat des lieux local de l'accès à une consultation d'oncofertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein.

Titre court : Oncofertilité Grenoble

Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr Aurore Gueniffey, service de Procréation Médicalement Assistée, CHU de Grenoble.

Madame,

Je suis actuellement interne de Gynécologie Médicale au CHU de Grenoble et réalise dans le cadre de ma thèse, supervisée par le Dr Aurore Gueniffey, praticien hospitalier dans le service de Procréation Médicalement Assistée du CHU de Grenoble, une étude sur la fertilité dans le cadre du cancer du sein.

Vous avez été prise en charge pour un cancer du sein à l'Institut Daniel Hollard ou au CHU de Grenoble.

Notre étude vise à évaluer la fréquence de recours à une consultation d'oncofertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein entre 2015 et 2020. Les données nécessaires à cette étude sont recueillies de façon codée (les données ne permettront pas de remonter à votre identité) à partir de votre dossier médical (données sociodémographiques, caractéristiques de votre maladie et son traitement et techniques de préservation de fertilité avec leurs résultats).

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6.1.e du règlement UE

2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement. De plus, au titre de l'article 9.2.j du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Cette recherche sur données ne vous procurera pas de bénéfice direct du fait de votre participation. Cependant, elle permettra de sensibiliser les différents intervenants dans la prise en charge oncologique à la question de la fertilité future de leurs patientes.

Cette étude est effectuée sur les données existantes, issues de vos soins. Elle ne nécessitera aucune action supplémentaire et n'engendre donc aucun risque. Votre participation à cette recherche n'entraînera aucune modification de votre prise en charge médicale.

Votre participation à cette étude est libre et volontaire et vous n'êtes en aucun cas obligé(e) d'y prendre part.

Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données de votre dossier médical, vous n'avez rien à faire.

Si vous êtes opposé(e) à l'utilisation de vos données, vous pouvez :

- Remplir et signer le formulaire d'opposition ci-après et le retourner à votre médecin.
- Contacter directement votre médecin ou le Dr Aurore Gueniffey (coordonnées dans la section contacts).
- A réception de ce courrier, vous disposez de 3 semaines pour vous opposer. L'étude n'inclura pas vos données en cas d'opposition dans ce délai. En cas d'opposition après

ce délai, vos données seront soustraites à l'étude sauf en cas d'impossibilité technique ou de mise en péril de l'étude.

Vos contacts :

- Le délégué à la protection des données du CHUGA

Délégué à la Protection des Données Personnelles

Direction du CHU Grenoble-Alpes /CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 / 04 76 76 82 02.

protection-donnees@chu-grenoble.fr

- La direction générale du CHU Grenoble Alpes (organisme responsable de traitement)

CHU Grenoble Alpes – DRCI / Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée / CS 10217 38043
GRENOBLE Cedex 9 / 04 76 76 59 57

- Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr Aurore Gueniffey, service de Procréation Médicalement Assistée, CHU de Grenoble.

Coordonnées :

CHU Grenoble Alpes, service de Procréation Médicalement Assistée

CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09

04 76 76 59 09

Je vous prie d'agréer, madame, mes salutations distinguées,

Florence Perron

Interne de Gynécologie Médicale CHU Grenoble-Alpes

Annexe 3 : Formulaire d'opposition

FORMULAIRE D'OPPOSITION

Titre identifiant la recherche : Etat des lieux régional de l'accès à une consultation d'oncofertilité chez les femmes jeunes traitées pour un cancer du sein.

Titre court : Oncofertilité Grenoble

A REMPLIR PAR LE PATIENT

Je soussigné(e) Madame/Monsieur (nom et prénom) demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation de mes données à caractère personnel dans le cadre de cette recherche. De ce fait, je refuse que des données de mon dossier médical soient recueillies et soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

Date : __/__/__

Signature :

Formulaire à renvoyer à :

CHU de Grenoble, service de Procréation Médicalement Assistée
A l'attention du Dr Aurore Gueniffey
CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09

Annexe 4 : Classification TNM cancer du sein

(8^e édition)

Classification T clinique (cT) et pathologique (pT) :

Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur \leq 20 mm
T1mi	Tumeur \leq 1 mm
T1a	Tumeur $>$ 1 mm et \leq 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur $>$ 5 mm et \leq 10 mm
T1c	Tumeur $>$ 10 mm et \leq 20 mm
T2	Tumeur $>$ 20 mm et \leq 50 mm
T3	Tumeur $>$ 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)

T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	
T4d	T4a + T4b Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème $\geq 1/3$ du sein)

Classification N clinique (cN) , telle qu'évaluée par l'examen clinique et/ou l'imagerie :

Catégorie	Critères
cNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
cNo	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein]
cN2	
cN2a	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire

cN3	
cN3a	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Classification N pathologique (pN) :

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pNo	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées.
pNo (i+)	Cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm)
pNo (mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (≈ 200 cellules soit $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm

pN1b	Métastase > 0, 2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Classification M :

- **M0** Pas de métastase à distance.
- **M1** Existence de métastases :
 - **M1a** Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
 - **M1b** Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
 - **M1c** Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Annexe 5 : Protocoles de chimiothérapie selon le réseau Onco Aura

Référentiel Rhône-Alpes, <https://ressources-aura.fr/plateforme/cancer-sein/>

Protocole de chimiothérapie en situation néoadjuvante :

Protocoles en néoadjuvant pour les tumeurs triple négatif (bon état général, tumeur agressive)

- 3 ou 4 AC si possible en dose dense, puis 3 ou 4 Docétaxel ou 12 Paclitaxel
- En option:
- carboplatine AUC5 – paclitaxel

Protocoles en néoadjuvant pour les autres tumeurs

- schémas identiques aux situations adjuvantes.

EN POST OPERATOIRE

Pour les tumeurs triple négatif (bon état général, tumeur agressive)

- capécitabine 1250 mg/m²/prise, 2 semaines sur 3 pendant 6 mois en post opératoire si absence de réponse complète histologique. (possibilité de faire la radiothérapie de façon concomitante).

Pour les tumeurs Her2+++

- Trastuzumab emtansine TDM-1 et radiothérapie de façon concomitante si possible

Protocole de chimiothérapie en situation adjuvante :

Protocoles en adjuvant pour les tumeurs pN0 ou micro envahissement ganglionnaire et Her 2-

- 3 EC 100 puis 3 Docétaxel ou 9 Paclitaxel
- 4 TC (Docétaxel - Cyclophosphamide) ou 4 Paclitaxel-cyclophosphamide (paclitaxel hebdomadaire)

Protocoles en adjuvant pour les tumeurs avec macrométastases et Her2 –

- 3 EC 100 puis 3 Docétaxel ou 9 Paclitaxel hebdomadaire
- 4 AC puis 12 Paclitaxel hebdomadaire
- 4 TC (Docétaxel - Cyclophosphamide) ou 12 Paclitaxel 3.

Protocoles en adjuvant pour les tumeurs Her2 +++

- Mêmes protocoles que ci-dessus en ajoutant du trastuzumab
- A discuter : 6 TCH (Docétaxel – Carboplatine - Trastuzumab)

Protocole en adjuvant pour les tumeurs Her2+++ et N0

- 12 Trastuzumab - Paclitaxel hebdomadaire (cure n°1; cures n°2 et suivantes) puis Trastuzumab seul (12 mois de traitement)

Annexe 6 : Référentiel Onco-Aura : préservation de fertilité

- Patiente de moins de 30 ans : consultation d'information et Préservation à discuter au cas par cas en fonction du bilan de réserve ovarienne.

- Patiente de moins de 40 ans et selon réserve ovarienne :
 - Situation néoadjuvante : Discussion en RCP Après chirurgie in sano et avant de démarrer la chimiothérapie : discuter au cas par cas : Préservation du cortex ovarien ou Prélèvements d'ovocytes immatures suivi de maturation in vitro dans le cadre d'un protocole de recherche

 - Situation adjuvante :
 - Traitement par chimiothérapie : Discussion en RCP Après chirurgie in sano et avant de démarrer la chimiothérapie : Stimulation d'urgence avec congélation ovocytes ou embryons, en cas de contre-indication à une stimulation, discuter au cas par cas : Préservation du cortex ovarien ou Prélèvements d'ovocytes immatures suivi de maturation in vitro.

 - Pas de chimiothérapie mais hormonothérapie : Discussion en RCP Après chirurgie in sano : Discuter au cas par cas de la préservation de la fertilité si hormonothérapie pendant 5 ans.

Bibliographie de l'Introduction

1. Espié M, Hamy A-S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. EMC - Gynécologie. oct 2012;7(4):1-17.
2. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. Bulletin du Cancer. déc 2019;106(12):S4-9.
3. INCa_Cancers_en_France_2017.pdf.
4. Franchet C. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015 ? 2015;13.
5. Boisserie-Lacroix M, Bullier B, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Mac Grogan G. Corrélations imagerie-facteurs pronostiques – classification moléculaire des cancers du sein. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. févr 2014;95(2):230-6.
6. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J. Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. Bulletin du Cancer. juill 2011;98(7):741-51.
7. Deluche E, Pierga J-Y. Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : quelle prise en charge ? Bulletin du Cancer. déc 2019;106(12):S19-23.
8. HAS cancer du sein.pdf.
9. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res. avr 2012;14(2):R55.
10. Référentiel rhône-alpes

<https://ressources-aura.fr/plateforme/cancer-sein/>

11. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertility and Sterility*. juin 2010;94(1):156-66.
12. Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Human Reproduction*. 1 juin 2007;22(6):1626-33.
13. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Bulletin du Cancer*. mai 2015;102(5):443-53.
14. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *JCO*. 20 juin 2006;24(18):2917-31.
15. Lambertini, M., Del Mastro, L., Pescio, M.C. *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* **14**, 1 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>
16. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2009;113(2):315-20.
17. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014

18. Loi de Bioéthique 2004

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateText>

19. La situation du cancer en France en 2012. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000042.pdf>

20. Plan cancer 2014-2019 <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>

21. Cayrac M, Rafii A, Vincens C, Brunet C, Monforte M, Vintejoux E, et al. Programme de préservation de la fertilité féminine au CHRU de Montpellier 2ans après. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. juin 2015;44(6):532-40.

22. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. JCO. 1 juill 2018;36(19):1994-2001.

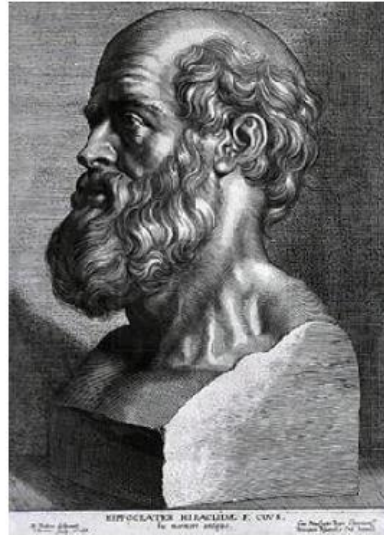
23. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. Human Reproduction Open. 3 oct 2020;2020(4):hoaa052.

24. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J Assist Reprod Genet. juin 2012;29(6):465-8.

25. Préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer / Thésaurus, janvier 2021.
26. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 29 sept 2008;14(6):571-82.
27. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*. mars 2016;105(3):755-764.e8.
28. Decanter, C., M. Cloquet, A. Dassonneville, E.D'Orazio, A. Mailliez and P. Pigny (2018a). "Different patterns of ovarian recovery after cancer treatment suggest various individual ovarian susceptibilities to chemotherapy." *Reprod Biomed Online* 36(6): 711-718.
29. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. déc 2013;100(6):1673-80.
30. Sonigo, C., C. Simon, M. Boubaya, A. Benoit, C. Sifer, N. Sermondade and M. Grynberg (2016). "What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation?" *Hum Reprod* 31(7): 1493-1500.
31. Lornage D la communication de J. Maturation ovocytaire in vitro: l'expérience française. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2006;35(5):3-7.

32. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility*. mai 2013;99(6):1503-13.
33. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility*. mai 2013;99(6):1503-13.
34. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. Use of Hormonal Protection for Chemotherapy-induced Gonadotoxicity. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. déc 2010;53(4):740-52.
35. Sonigo C, Grynberg M, Bringer S, Sermondade N. Oncofertilité et cancer du sein. *Bulletin du Cancer*. déc 2019;106(12):S43-52.
36. Decanter C, Robin G. Stratégies de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein ou d'hémopathie maligne. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. oct 2013;41(10):597-600.
37. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en Région PACA-Corse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2013;42(3):246-51.
38. Gosset A, Cohade C, Grosclaude P, Oumsack E, Dalenc F, Montagut M, et al. État des lieux régional de l'accès à une consultation d'oncofertilité chez les femmes jeunes ayant un cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. oct 2019;47(10):732-8.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Objectifs : Selon la loi de bioéthique de 2004 une consultation de préservation de fertilité doit être systématiquement proposée à tous les patients en âge de procréer avant qu'ils ne soient exposés à un traitement potentiellement gonadotoxique. L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'évaluer la proportion des patientes âgées de 18 à 40 ans traitées pour un cancer du sein et ayant bénéficié d'une consultation d'onco fertilité sur Grenoble. Cette étude étant un prérequis à la mise en place d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « préservation de fertilité » au CHU Grenoble-Alpes (CHUGA). L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la fréquence de recours à une technique de préservation de fertilité à la suite de cette consultation.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique n'impliquant pas la personne humaine. La liste initiale des patientes a été obtenue à partir du listing des patientes inscrites en RCP de cancérologie pour un cancer du sein au CHU de Grenoble ou à L'Institut Daniel Hollard du Groupement hospitalier mutualiste de Grenoble (GHM). Les informations ont été recueillies à partir des dossiers papiers et/ou informatisés des patientes. Les données sont extraites des comptes rendus de consultations, des courriers des oncologues ou des chirurgiens des différentes structures du bassin grenoblois ainsi que des comptes rendus des deux RCP de cancérologie.

Résultats : De 2015 à 2020, sur les 139 patientes au GHM et 88 patientes au CHUGA de moins de 40 ans nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein infiltrant, 48 patientes (34%) au GHM et 29 patientes (32 %) au CHUGA ont été reçues en consultation de préservation de

fertilité. Parmi ces 77 patientes qui ont eu accès à une consultation d'oncofertilité, 20 patientes (25.9%) ont eu recours à une technique de préservation de fertilité. Le taux d'adressage en consultation variait en fonction de l'âge des patientes (100 % des patientes de 18 à 24 ans étaient adressées contre 15.92 % des patientes de 35 à 40 ans, $p < 0,001$) et le recours à une consultation dépendait de la parité ($p < 0,001$)

Conclusion: Cette étude a permis d'obtenir des données épidémiologiques locales concernant la proportion de femmes adressées en consultation de préservation de fertilité. Elle démontre une importante disparité dans l'accès à cette consultation. Il reste de nombreuses actions à entreprendre dans la région en termes d'information des différents intervenants dans la prise en charge oncologique des patientes, afin que le centre clinico-biologique d'AMP qui porte l'activité de consultation d'oncofertilité et de préservation de fertilité puisse remplir au mieux cette mission.

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

