



HAL
open science

Préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de pathologies malignes : accès, facteurs liés à son accès et à sa réalisation

Marion Acheritogaray

► To cite this version:

Marion Acheritogaray. Préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de pathologies malignes : accès, facteurs liés à son accès et à sa réalisation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411633

HAL Id: dumas-03411633

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411633>

Submitted on 2 Nov 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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3151

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
D.E.S de GYNECOLOGIE MEDICALE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ACHERITOGARAY Marion

Née le 01/06/1993 à Bayonne (64)

Le 14 octobre 2021

**PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ LES FEMMES
ATTEINTES DE PATHOLOGIES MALIGNES**
Accès, facteurs liés à son accès et à sa réalisation

Sous la direction du Dr Suzette DELALOGUE
Co-directrice : Dr Lucie VERON

Membres du jury :

Pr Claude HOCKE
Pr Michael GRYNBERG
Dr Jennifer CARRIERE
Dr Laura SALABERT
Dr Suzette DELALOGUE

Président
Rapporteur, membre du jury
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCHE

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à notre travail, mais aussi de votre engagement pour la formation des internes de gynécologie médicale. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michael GRYNBERG

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de juger cette thèse et d'être le rapporteur de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Jennifer CARRIERE

Solliciter vos compétences et votre expérience au sein de ce jury m'a semblé indispensable. Merci d'avoir accepté.

Madame le Docteur Laura SALABERT

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ces consultations à tes côtés, où j'ai énormément appris. Merci de ta gentillesse et de ta bienveillance.

Madame le Docteur Suzette DELALOGUE

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, et d'avoir eu confiance dans mon travail depuis le début. Merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité. Je te remercie pour ce semestre à tes côtés à Gustave Roussy, riche en enseignements.

Madame le Docteur Lucie VERON

Tu as co-dirigé ce travail et tu m'as apporté de précieux conseils. Merci de ton écoute, de ta bienveillance, et de ton aide précieuse.

Merci à ma famille, vous qui pensez que mes études ne se termineront jamais, et que je vis trop loin de vous ! J'espère vite vous retrouver.

Merci à mes parents, pour votre présence et votre soutien indéfectible.

Ma sœur Laetitia, mon coach en toutes circonstances ! Merci de ta confiance en moi, et de tes conseils avisés. A Nicolas, bienvenue dans le clan Acherito.

Merci à toute la famille Tiedrez, votre affection m'est très précieuse.

A mes amies les plus chères, qui m'ont accompagnée pendant ces nombreuses années d'étude.

A mes amies de toujours : Aline, Marina, Amaïa, Eztitxu, Anne, Aurélie, mais aussi Anita et mes pépites Sandrine, Camille et Laura.

A Marine et Mathilde, merci pour notre complicité et tous nos souvenirs d'externat. Tant de moments vécus à vos côtés.

A mes maîtres de stage et aux équipes rencontrées au cours de mon internat à Haut-Levêque, Bayonne, Pellegrin, Gustave Roussy, ainsi qu'au cours de mes deux semestres à Bergonié. Merci pour vos conseils et vos enseignements. C'est grâce à vous que j'aime autant mon métier.

A l'équipe du Centre Hospitalier de Dax, et notamment aux sage-femmes qui m'ont vue faire mes premiers pas en tant qu'interne.

A l'équipe actuelle de Libourne, merci de votre gentillesse et de votre bienveillance.

Merci aux Dr Claire Sénéchal et Tiphaine Renaud, grâce à qui je me fais une place en cancérologie en tant que gynécologue médicale. Merci de votre soutien.

A mes co-internes de promo, Clémence, Constance et Gabrielle, la seule avec qui j'ai eu la chance de travailler ! Merci pour ces 2 semestres.

A tous mes co-internes rencontrés au fil des semestres : gynécologues, endocrinologues, oncologues, et tant d'autres spécialités. Mention spéciale à Jeanne, Agathe, Anne Charlotte, Doriane, et Camille.

A mes dernières rencontres parisiennes, au cours de ce semestre si particulier : Julie, Léna et Marion.

A toutes les autres personnes qui ont participé à ce travail, de près ou de loin

Barbara notamment, merci pour tes conseils et ta disponibilité.

A mon statisticien Elie, encore merci pour ton aide !

Audrey, Sandrine, Catherine et Mathilde pour leur relecture.

Enfin, Alexis, merci pour ton engagement à mes côtés. Merci pour ton aide précieuse et ta confiance en moi sans cesse renouvelée. Tu m'es d'un soutien sans faille. Tu as énormément participé à ce travail et tu m'as supportée dans mes (nombreux) moments de stress et de doute. Merci d'être toujours là pour moi.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 8 |
| TABLE DES TABLEAUX | 10 |
| TABLE DES FIGURES | 10 |
| INTRODUCTION | 11 |
| I - EPIDEMIOLOGIE | 11 |
| II - QUELQUES RAPPELS SUR LA FOLLICULOGENESE..... | 12 |
| III - CONSEQUENCES DES TRAITEMENTS DU CANCER SUR LA FERTILITE..... | 13 |
| 1) <i>Conséquences directes des traitements sur la fertilité</i> | 13 |
| a. Chirurgie..... | 13 |
| b. Radiothérapie..... | 14 |
| c. Chimiothérapie..... | 16 |
| 2) <i>Conséquences indirectes des traitements sur la fertilité</i> | 21 |
| a. Hormonothérapie | 21 |
| b. Thérapies ciblées et immunothérapie..... | 22 |
| c. Iode radioactif | 24 |
| d. Déclin du fonctionnement ovarien avec l'âge..... | 24 |
| IV - PRESERVATION DE LA FERTILITE..... | 25 |
| 1) <i>Indications actuelles, données réglementaires</i> | 25 |
| 2) <i>Encadrement décisionnel</i> | 28 |
| 3) <i>Techniques de préservation de la fertilité</i> | 28 |
| a. Conservation d'ovocytes matures..... | 28 |
| b. Préservation embryonnaire (PE) | 30 |
| c. Maturation in vitro (MIV)..... | 31 |
| d. Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) | 31 |
| e. Chirurgie de préservation de la fertilité : « fertility-sparing surgery » | 32 |
| f. Transposition ovarienne..... | 33 |
| g. Combinaison de techniques | 33 |
| h. Agonistes de la GnRH | 34 |
| V - JUSTIFICATION DE LA PRESENTE ETUDE..... | 35 |
| MATERIEL ET METHODES | 36 |
| I - OBJECTIFS DE L'ETUDE..... | 36 |
| II - TYPE D'ETUDE | 37 |
| III - POPULATION ETUDIEE..... | 37 |
| 1) <i>Critères de sélection</i> | 37 |
| 2) <i>Critères d'exclusion</i> | 37 |
| IV - COLLECTION DES DONNEES | 37 |
| V - ANALYSES STATISTIQUES | 39 |
| RESULTATS | 40 |
| I - COMPOSITION DES TROIS POPULATIONS..... | 40 |
| II - CARACTERISTIQUES DES PATIENTES | 41 |
| III - CARACTERISTIQUES DES CANCERS..... | 42 |
| IV - PROPOSITION DE PRESERVATION DE LA FERTILITE..... | 42 |
| 1) <i>Taux de proposition dans chaque population</i> | 42 |

| | | |
|-----------------------------------|--|-----------|
| 2) | <i>Proposition de préservation de fertilité selon le type de cancer</i> | 45 |
| 3) | <i>Evolution du taux de proposition selon les années</i> | 46 |
| V - | FACTEURS LIES A L'ACCES A LA PRESERVATION DE FERTILITE | 47 |
| 1) | <i>Facteurs prédisant la proposition de préservation de fertilité</i> | 47 |
| 2) | <i>Facteurs prédictifs de l'acceptation</i> | 47 |
| 3) | <i>Facteurs prédictifs de la réalisation</i> | 48 |
| VI - | TECHNIQUES DE PRESERVATION DE FERTILITE REALISEES | 49 |
| VII - | REPORTS DE TRAITEMENT | 50 |
| VIII - | UTILISATION DES AGONISTES DE LA GNRH | 50 |
| IX - | SUIVI DES PATIENTES | 50 |
| 1) | <i>Grossesses, souhaits et réalisation</i> | 50 |
| 2) | <i>Survie</i> | 51 |
| X - | CONCERNANT LE CANCER DU SEIN | 52 |
| DISCUSSION | | 55 |
| 1) | <i>Proposition de préservation de la fertilité et accès à l'AMP</i> | 55 |
| 2) | <i>Cancers concernés pour les femmes les plus fréquemment adressées en PF</i> | 56 |
| 3) | <i>Facteurs prédictifs de la proposition de PF</i> | 58 |
| 4) | <i>Barrières à la proposition de PF selon les données de la littérature</i> | 58 |
| 5) | <i>Facteurs prédictifs de l'acceptation des femmes à qui une PF est proposée</i> | 61 |
| 6) | <i>Facteurs prédictifs de la réalisation de PF</i> | 62 |
| 7) | <i>Importance de l'information sur la fertilité</i> | 62 |
| 8) | <i>Grossesses, souhaits et réalisation</i> | 63 |
| 9) | <i>Forces et faiblesses de l'étude</i> | 64 |
| 10) | <i>Quels sont les enseignements principaux de notre étude ?</i> | 65 |
| 11) | <i>Perspectives</i> | 66 |
| CONCLUSION | | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE : | | 68 |
| ANNEXES | | 77 |
| <u>ANNEXE 1 -</u> | Diagramme de sélection des femmes incluses dans l'étude | 77 |
| <u>ANNEXE 2 -</u> | Caractéristiques des patientes dans chaque population | 78 |
| <u>ANNEXE 3 -</u> | Caractéristiques des cancers dans chaque population | 79 |
| <u>ANNEXE 4 -</u> | Facteurs associés à la <u>proposition</u> de PF, analyse univariée | 80 |
| <u>ANNEXE 5 -</u> | Facteurs associés à l' <u>acceptation</u> de PF, analyse univariée | 82 |
| <u>ANNEXE 6 -</u> | Facteurs associés à la <u>réalisation</u> de PF, analyse univariée | 84 |
| <u>ANNEXE 7 -</u> | Caractéristiques des patientes avec cancer du sein | 86 |
| <u>ANNEXE 8 -</u> | Caractéristiques des cancers du sein | 87 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | | 88 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ABM : Agence de biomédecine

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

AC : Adriamycine, Cyclophosphamide

ACI : Aménorrhée chimio-induite

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMH : Hormone anti-Müllerienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone

BEP : Bléomycine, Etoposide, platine

CAF/FAC : Cyclophosphamide, Adriamycine, 5-Fluoro-Uracile

CED : Dose cumulative d'équivalent Cyclophosphamide

CEF/FEC : Cyclophosphamide, Etoposide, 5-Fluoro-Uracile

CFA : Compte des follicules antraux

CHOP : Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CSH : Cellules souche hématopoïétiques

CTO : Cryoconservation de tissu ovarien

DA-EPOCH : Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone dose ajustée

EC : Epirubicine, Cyclophosphamide

EP : Etoposide, platine

ESMO : European Society for Medical Oncology

FDEP : French DEPrivation index

FIV : Fécondation in vitro

FOLFOX : 5-Fluoro-Uracile, Oxaliplatine

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

GnRHa : Agonistes de la GnRH

HSO : Hyperstimulation ovarienne

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

ICT : Irradiation corporelle totale
IMC : Indice de masse corporelle
INCa : Institut National du Cancer
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IOP : Insuffisance ovarienne prématurée
LAL : Leucémie aiguë lymphoïde
LAM : Leucémie aiguë myéloïde
LH : Luteinizing Hormone
MIV : Maturation in vitro
PE : Préservation embryonnaire
PF : Préservation de fertilité
OR : Odds ratio
ORL : Oto-rhino-laryngé
PMA : Procréation médicalement assistée
RCMI : Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH : Récepteurs hormonaux
SERM : Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
SNC : Système nerveux central
TAC : Taxotère, Adriamycine, Cyclophosphamide
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VO : Vitrification ovocytaire

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Risque de gonadotoxicité chimio-induite, traduit d'après Donnez et al. (29)..... | 18 |
| Tableau 2 : Risque d'aménorrhée chimio-induite en fonction des protocoles de traitement et de l'âge de la patiente, traduit selon Lambertini 2020 (22). | 19 |
| Tableau 3 : Taux de proposition de préservation de fertilité selon le type de cancer..... | 46 |
| Tableau 4 : Facteurs associés à la proposition de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1..... | 47 |
| Tableau 5 : Facteurs associés à l'acceptation de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1..... | 48 |
| Tableau 6 : Facteurs associés à la réalisation de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1..... | 49 |
| Tableau 7 : Suivi en mois, dans chaque population. | 50 |
| Tableau 8 : Taux de proposition, d'acceptation, et de réalisation de PF selon les sous-types de cancer du sein. | 53 |

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Dose théorique aux ovaires entraînant un risque d'IOP de 50% ou de 97.5%, en fonction de l'âge de la patiente, selon Wallace et al., Mazon 2015 (28) | 15 |
| Figure 2 : Toxicité immédiate et à long terme de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne. Adapté selon Petrek et al. (23) | 17 |
| Figure 3 : Evolution du nombre de follicules primordiaux selon l'âge, corrélée à la proportion d'ovocytes de faible qualité, d'après Broekmans (39) | 25 |
| Figure 4 : Schéma simplifié d'un protocole de stimulation de l'ovulation..... | 29 |
| Figure 5 : Répartition des 3 populations. | 41 |
| Figure 6 : Diagramme de flux de la population « indication reconnue de PF ». | 43 |
| Figure 7 : Diagramme des flux des populations 2 et 3. | 45 |
| Figure 8 : Taux de proposition de préservation de fertilité selon les années dans la population 1, entre 2015 et 2019..... | 46 |
| Figure 9 : Techniques de PF réalisées..... | 49 |
| Figure 10 : Incidence cumulée de grossesses après traitement pour chaque population. | 51 |
| Figure 11 : Pourcentage de survie à 5 ans dans les 3 populations..... | 52 |

INTRODUCTION

I - Epidémiologie

D'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa), 382 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en France en 2018, dont 177 000 chez des femmes. Les cancers les plus fréquents chez la femme sont le cancer du sein, représentant le tiers des cancers féminins en 2018, puis le cancer colorectal et le cancer du poumon (1).

L'incidence des cancers chez les femmes de moins de 40 ans a augmenté en France dans les 30 dernières années. On l'estime à 10 700 cas par an en 2017 (2). Dans cette tranche d'âge, les cancers les plus fréquents sont : le cancer du sein représentant environ 3000 cas par an, le cancer de la thyroïde (1800 cas/an) et le mélanome (1000 cas/an) (1,3). Environ 10% des cancers du sein se déclarent avant 40 ans (1).

L'âge moyen de la mère au premier accouchement est de 30,8 ans en 2020, versus 28,8 ans en 1994 (4). Du fait du recul sociétal de l'âge à la première grossesse, certaines femmes n'ont pas accompli leur projet parental lors du diagnostic de cancer.

Avant 40 ans, en dehors de très rares situations de prédispositions au cancer préalablement documentées, comme par exemple des mutations BRCA 1, BRCA 2, ou le syndrome de Li-Fraumeni (5), le seul dépistage en place est celui du cancer du col utérin. Etant donné la fréquence faible des cancers à cet âge, il peut exister un retard diagnostique. Pour le cancer du sein par exemple, les stades au diagnostic chez les femmes les plus jeunes tendent à être plus avancés, avec par ailleurs une biologie tumorale plus agressive (6).

Cependant, avec les progrès réalisés en matière de traitements oncologiques, le pronostic et la survie des patientes atteintes de cancer avant 40 ans se sont nettement améliorés, permettant pour la plupart des femmes prises en charge d'envisager « l'après cancer ».

Dans le monde, tous âges, cancers et stades confondus, le taux de survie net à 5 ans est proche des 87% (7). En France, le taux de survie net à 5 ans du cancer du sein est de 88 % (8). Le cancer de la thyroïde et le mélanome ont des taux de survie à 5 ans de respectivement 97 % et 94 %.

Pour les femmes les plus jeunes, la problématique de la fertilité à l'issue des traitements du cancer est donc souvent au premier plan des préoccupations de l'après cancer.

La prise en charge d'un cancer peut impacter doublement la fertilité d'une femme jeune. D'une part du fait des cancers eux-mêmes s'ils touchent les organes de la reproduction, de la gonadotoxicité directe de leurs traitements ; d'autre part du fait du retard de l'éventuel projet parental imposé par le cancer et ses traitements, dans un contexte de la diminution de la réserve ovarienne avec l'âge.

La probabilité de grossesse chez les femmes traitées pour pathologie maligne est de 38 % plus faible que celle de la population générale. Tous les types de pathologies malignes sont associés à une réduction de l'incidence des grossesses ultérieures (9).

Ainsi, il est important pour les praticiens d'aborder la notion de fertilité avec les femmes atteintes de cancer, afin qu'elles puissent, si elles le souhaitent, réaliser une préservation de fertilité (PF) en amont de leur traitement.

II - Quelques rappels sur la folliculogénèse

La folliculogénèse correspond aux différentes étapes de développement du follicule primordial quiescent, depuis sa formation au cours de la vie fœtale jusqu'au stade de follicule mature pré-ovulatoire. C'est un phénomène continu de la période fœtale à la ménopause, ayant lieu au sein du cortex ovarien.

La formation d'un follicule pré-ovulatoire depuis la réserve de follicules primordiaux dure environ 6 mois ; et tous les mois, un seul follicule mature est produit en vue de l'ovulation d'un ovocyte mature. La majorité des follicules (> 99 %) arrêteront leur développement et entreront dans un processus d'atrésie par apoptose.

Le pic de follicules primordiaux est obtenu pendant la période anténatale avec 5 millions de follicules primordiaux à 5 mois de vie in utero. Du fait de l'atrésie folliculaire, on compte environ 700 000 follicules primordiaux à la naissance. Ainsi, 400 à 500 ovocytes seront candidats à l'ovulation au cours de 35 à 40 ans qui marqueront la vie reproductive féminine. Parallèlement, avec le vieillissement ovarien, le potentiel de fertilité va diminuer en rapport avec une altération qualitative des ovocytes, en particulier après l'âge de 35 ans.

L'unité fonctionnelle ovarienne est constituée de cellules produisant des hormones sexuelles stéroïdiennes (cellules de la granulosa, cellules thécales) et de cellules germinales destinées à devenir des ovocytes. Etant donnée l'interdépendance entre ces deux types cellulaires, les altérations touchant soit les cellules endocrines, soit les cellules germinales pourront être responsable à la fois de la perte de la fonction endocrine et de la fonction reproductive. (10)

III - Conséquences des traitements du cancer sur la fertilité

1) Conséquences directes des traitements sur la fertilité

Le cancer et les traitements du cancer peuvent altérer la fonction ovarienne, du fait d'une réduction de la réserve ovarienne, d'un déséquilibre hormonal, ou d'une altération anatomique et/ou fonctionnelle de l'appareil génital féminin. (11) L'impact des traitements anti-cancéreux sur la fonction ovarienne dépend du type de traitement, du protocole thérapeutique utilisé, de(s) la(les) molécule(s), de leur dose, de l'âge de la patiente, et de la réserve ovarienne avant la mise en place du traitement.

La réserve ovarienne se définit par la quantité et la qualité des follicules primordiaux dans le cortex ovarien à un instant t. Elle n'est pas mesurable directement, les follicules primordiaux et primaires n'étant pas observables en échographie. (12) On peut tenter d'estimer la réserve ovarienne par le dosage biologique de l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) (12). L'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces. Le CFA correspond au nombre total de follicules de taille entre 2 et 9 mm comptabilisés par échographie endovaginale.

a. Chirurgie

La préservation de la fertilité s'entend de façon différente dans les cancers gynécologiques où l'appareil reproducteur est directement impacté par la pathologie cancéreuse.

En France, environ 20% des patientes ayant un cancer du col utérin ont moins de 40 ans, et plus de la moitié d'entre elles ont un cancer de stade précoce (3). Les cas de cancer de l'ovaire sont peu représentés avant 40 ans, il s'agit fréquemment de tumeurs non épithéliales, de meilleur pronostic car souvent diagnostiquées à un stade précoce elles aussi.

Le standard de traitement dans le cas de cancers gynécologiques localisés est la chirurgie, qui peut en elle-même induire une altération de la fertilité. La place de la chirurgie a considérablement été revue avec l'avancée des nouvelles thérapeutiques oncologiques. Lorsqu'elles sont possibles (dans certaines situations très précises), les chirurgies conservatrices de l'appareil génital féminin sont de plus en plus utilisées. S'il existe un désir de grossesse chez une jeune femme, une adaptation du protocole chirurgical peut être proposée.

Le risque d'infertilité induite existe pour les cancers de la sphère génitale, et peut également concerner les cancers abdomino-pelviens (colon, rectum) localisés à proximité des organes reproducteurs, certains nécessitant de plus une radiothérapie complémentaire.

b. Radiothérapie

La radiothérapie est une des principales thérapeutiques anti-cancéreuses. Environ 50 % des patients atteints de cancer auront une irradiation dans le cadre de leur prise en charge.

L'impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine dépend de plusieurs facteurs qui sont essentiellement l'âge de la patiente, le site de l'irradiation, la dose totale reçue au niveau des ovaires et l'utilisation seule ou combinée à de la chimiothérapie (13). Chez l'adulte, l'irradiation pelvienne est fréquente dans le traitement des cancers gynécologiques, et digestifs.

L'impact ovarien de la radiothérapie dépend de l'organe ciblé par les rayons. Plus les gonades sont éloignées de la tumeur irradiée, moins la dose reçue est importante. Les techniques d'irradiation actuelles, comme la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), permettent de réduire au maximum l'irradiation des organes voisins de la zone irradiée.

Les radiations ionisantes induisent une destruction du stock de follicules primordiaux, ce qui entraîne une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Wallace et al. en 2003 ont déterminé un seuil de radiosensibilité ovarienne à 2 Grays (Gy) : il s'agit de l'estimation de l'irradiation ovarienne susceptible de détruire 50 % des ovocytes (14). Une relation dose d'irradiation-âge en cas de radiothérapie pelvienne a été proposée. Selon Wallace en 2005, il existe un risque d'IOP de 97.5 % si la dose délivrée aux ovaires est de 20,3 Gy à la naissance, de 16,5 Gy à l'âge de 20 ans et de 14,3 Gy à l'âge de 30 ans (15). Le risque d'infertilité augmente donc avec la dose reçue au niveau des ovaires, et l'âge de la patiente.

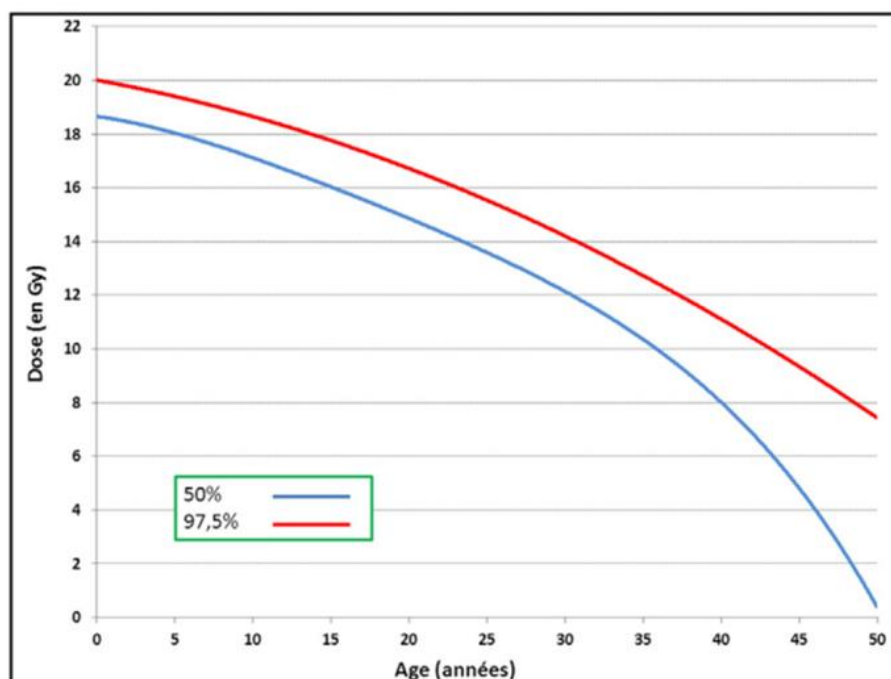


Figure 1 : Dose théorique aux ovaires entraînant un risque d'IOP de 50% ou de 97.5%, en fonction de l'âge de la patiente, selon Wallace et al., Mazon 2015 (28)

Aux effets sur la réserve ovarienne, s'ajoutent les conséquences de l'irradiation de l'utérus.

La radiothérapie entraîne une diminution du volume utérin, une fibrose du myomètre avec une diminution de son élasticité. Une altération de la vascularisation utérine a aussi été décrite. (16)

L'atteinte utérine dépend de l'âge de la patiente au moment du traitement, du site de traitement, de la dose totale de radiothérapie et du fractionnement de celle-ci. Les données suggèrent que les patientes recevant plus de 25 Gy dans l'enfance et plus de 45 Gy à l'âge adulte présentent des risques majorés d'échecs d'implantations et de retard de croissance intra-utérin ou d'accouchements prématurés (17).

La radiothérapie pelvienne, particulièrement la curiethérapie, peut aussi entraîner des synéchies vaginales, allant parfois jusqu'à la sténose vaginale. Par le biais de dyspareunies, elle peut ainsi entraîner une infertilité.

L'irradiation corporelle totale (ICT) avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a un impact délétère à la fois sur la réserve ovarienne et sur le volume utérin, en particulier si l'irradiation a eu lieu avant la puberté.

En cas d'irradiation cérébrale incluant l'axe hypothalamo-hypophysaire, une atteinte hypophysaire peut retentir sur le fonctionnement ovarien, conduisant à une aménorrhée d'origine centrale (18). L'irradiation de l'hypophyse à une dose supérieure à 30 Gy semble être associée à une diminution du nombre de grossesses et à une augmentation de l'aménorrhée chez les femmes. Selon Vatner et al. (19), 2.9 % des patients ont développé un déficit en sécrétion de GnRH pour des doses comprises entre 20 et 40 Gy, et 14 % d'entre eux pour des doses supérieures ou égales à 40 Gy. Cependant, l'irradiation cérébrale incluant l'axe hypothalamo-hypophysaire n'entraîne pas de destruction folliculaire, et donc pas d'altération de la réserve ovarienne proprement dite.

c. Chimiothérapie

Le traitement par chimiothérapie induit un risque d'IOP par plusieurs mécanismes coexistants.

L'IOP se définit par une aménorrhée supérieure à 4 mois, associée à un taux de FSH supérieur à 25 UI/L (sur au moins deux prélèvements distincts à 4 semaines d'intervalle) et avant l'âge de 40 ans.

Cependant, l'aménorrhée chimio-induite (ACI) est le paramètre le plus utilisé pour évaluer le risque d'infertilité après traitement d'un cancer. Sa définition correspond à la persistance d'une aménorrhée 12 mois après la fin de la chimiothérapie. Il s'agit d'un marqueur intermédiaire de la fonction ovarienne, mais ne serait pas un bon marqueur de la fertilité post-cancer. Ce point sera développé ultérieurement.

Un des effets immédiats de la chimiothérapie, dû à sa toxicité directe sur les cellules ovariennes, est la destruction des follicules en croissance, conduisant à une aménorrhée secondaire immédiate post-chimiothérapie, plus ou moins temporaire (20).

Les effets à long terme dépendent eux, de la toxicité sur les follicules de réserve, ou follicules primordiaux. Une hypothèse est décrite, celle du « burn-out » folliculaire : la destruction des follicules en croissance induirait une perte de leurs effets inhibiteurs sur les follicules primordiaux. Ces derniers sont alors activés pour tenter de remplacer la cohorte de follicules en croissance endommagés. Ce recrutement conduirait à un épuisement du pool de réserve et à l'atteinte des cellules de la granulosa par apoptose (21).

Si la destruction du pool de follicules primordiaux est complète, cela aboutit à une IOP avec aménorrhée définitive ; si elle est incomplète, l'aménorrhée est alors transitoire et l'IOP apparaît plusieurs années après la fin des traitements oncologiques (22,23).

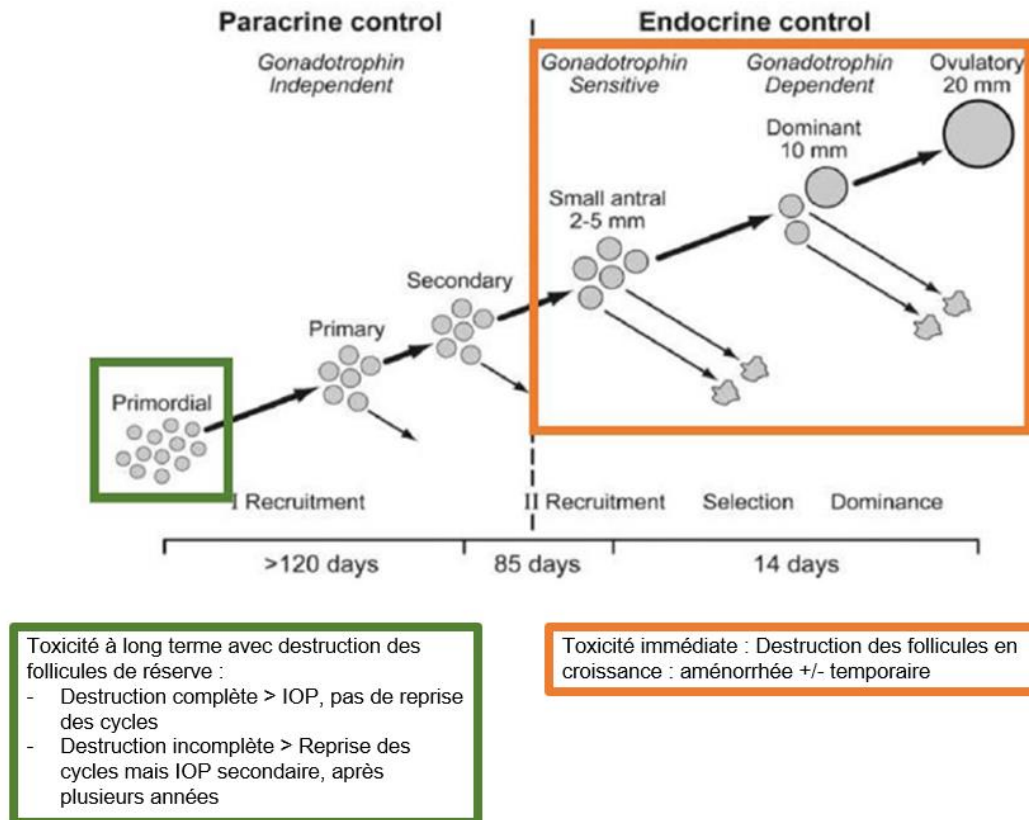


Figure 2 : Toxicité immédiate et à long terme de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne. Adapté selon Petrek et al. (23)

De plus, d'autres mécanismes sont décrits comme impliqués dans les dommages ovariens secondaires à la chimiothérapie : une fibrose focale du cortex ovarien avec remaniement du stroma et une altération des vaisseaux corticaux avec néovascularisation (24).

Cliniquement, l'impact de la chimiothérapie sur les gonades est variable. La gonadotoxicité d'une chimiothérapie dépend du type de molécule utilisée, de la dose cumulée totale, de la durée de traitement mais aussi de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne à l'initiation du traitement (25).

Les effets de la chimiothérapie sur la reproduction ont été décrits pour la première fois dans les années 1970, et étaient initialement associés au traitement par Cyclophosphamide, avec description d'aménorrhée, de dysfonction ovarienne et de destruction folliculaire (26).

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant, très utilisé dans le traitement du cancer du sein et des lymphomes. Le mode d'action de cette classe de chimiothérapie repose sur la formation de liaisons covalentes sur les chaînes d'ADN, interférant ainsi avec les processus essentiels à la division cellulaire

comme la réplication ou la transcription, et aboutissant à l'arrêt de la division cellulaire. Ces dommages à l'ADN concernent les cellules tumorales, mais aussi les ovocytes. Les alkylants (Cyclophosphamide, Procarbazine, Busulfan, Melphalan) sont les molécules les plus toxiques pour l'ovaire, cependant il est difficile de définir une dose seuil. Pour le Cyclophosphamide, on estime que selon l'âge auquel il est administré, il existe une dose seuil responsable d'une IOP : 20 g à 20 ans, 9 g à 30 ans et 5 g à 40 ans (27). Selon Levine et al., la Procarbazine est à risque d'IOP au-delà de 4 g/m². Pour une dose cumulative d'équivalent Cyclophosphamide (CED) sans Procarbazine, le seuil est de 6 g/m² (28).

La gonadotoxicité des différentes molécules de chimiothérapie est répertoriée dans le tableau ci-dessous.

| Haut risque (>80%) | Risque modéré (20-80%) | Risque faible (<20%) |
|--------------------|------------------------|----------------------|
| Cyclophosphamide | Cisplatine | Méthotrexate |
| Chlorambucil | Adriamycine | 5-Fluorouracil |
| Melphalan | Paclitaxel | Vincristine |
| Busulfan | | Actinomycine D |
| Ifosfamide | | Bléomycine |
| Procarbazine | | |
| Thiotepa | | |

Tableau 1 : Risque de gonadotoxicité chimio-induite, traduit d'après Donnez et al. (29)

Dans le cadre des hémopathies malignes, les schémas d'intensification pour allo ou autogreffe sont très toxiques pour l'ovaire, en raison des fortes doses d'agents alkylants administrées, mais aussi en raison des irradiations corporelles totales dans certaines allogreffes. Le risque rapporté d'IOP après ces intensifications est supérieur à 90 % (13).

Pour les lymphomes Hodgkiniens, le protocole ABVD est couramment utilisé. D'après les données rapportées, il serait à relativement faible risque de gonadotoxicité (30). Le protocole BEACOPP des lymphomes à hauts risques est plus à risque de toxicité ovarienne. Selon les doses reçues de protocole BEACOPP, les taux d'aménorrhée seraient compris entre 30 et 70 % (31).

Du fait de l'association de chimiothérapies, il est devenu plus difficile de déterminer quelle molécule est responsable des effets néfastes sur la fertilité, avec relativement peu de connaissances sur la toxicité ovarienne de certains types de traitement.

De plus, comme les cellules en mitose sont sensibles à toute classe de chimiothérapie, le développement des follicules en croissance peut être altéré sous chimiothérapie faiblement gonadotoxique, expliquant une aménorrhée transitoire et une baisse des taux d'AMH (32,33).

L'âge de la patiente est un facteur bien connu de gonadotoxicité induite par un traitement. Le risque d'atteinte de la fonction ovarienne augmente avec l'âge. Ainsi, un même protocole de chimiothérapie peut avoir un risque élevé d'aménorrhée post-traitement chez les femmes de plus de 40 ans, et un risque intermédiaire chez les femmes entre 30 et 40 ans. Il s'explique par le déclin du fonctionnement ovarien avec l'âge. Ceci est résumé dans le tableau 2.

| Risque d'aménorrhée | Protocole de traitement |
|--------------------------------|--|
| Haut risque (> 80 %) | <ul style="list-style-type: none"> - Greffe de cellules hématopoïétiques avec agents alkylants à dose myéloablatives type Cyclophosphamide, Busulfan, Melphalan ou irradiation corporelle totale (ICT) - Radiothérapie externe pelvienne > 6 Gy avec champ d'irradiation comprenant les ovaires - CMF, FEC, CAF ou TAC 6 cycles chez la femme ≥ 40 ans - BEACOPP 6-8 cycles chez la femme ≥ 30 ans |
| Risque intermédiaire (20-80 %) | <ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF ou TAC 6 cycles chez la femme de 30-39 ans - AC 4 cycles chez la femme ≥ 40 ans - AC/EC 4 cycles -> taxanes - (F)EC dose dense 4 cycles -> taxanes - 6-8 cycles de BEACOPP escaladé chez la femme < 30 ans - CHOP 6 cycles chez la femme ≥ 35 ans - DA-EPOCH 6 cycles chez la femme ≥ 35 ans - FOLFOX chez la femme ≥ 40 ans |
| Faible risque (< 20 %) | <ul style="list-style-type: none"> - CMF, FEC, CAF ou TAC 6 cycles chez la femme < 30 ans - AC 4 cycles chez la femme < 40 ans - 2 cycles de BEACOPP escaladé - ABVD - CHOP 6 cycles chez la femme < 35 ans - DA-EPOCH 6 cycles chez la femme < 35 ans - Traitement de LAM (anthracycline/cytarabine) - Traitement de LAL (multi-agents) - Association de chimiothérapie / ostéosarcome (Doxorubicine, Cisplatine, Méthotrexate, Ifosfamide) chez la femme < 35 ans - Association de chimiothérapie / sarcome d'Ewing (Doxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Etoposide) chez la femme < 35 ans - FOLFOX chez la femme ≤ 40 ans - Anti-métabolites et vinca-alkaloïdes - BEP ou EP chez la femme < 30 ans - Iode radioactif - Bevacizumab |
| Risque inconnu | <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie à base de platine, et de taxanes - Thérapies ciblées - Immunothérapie |

Tableau 2 : Risque d'aménorrhée chimio-induite en fonction des protocoles de traitement et de l'âge de la patiente, traduit selon Lambertini 2020 (22).

Comme décrit précédemment, l'aménorrhée chimio-induite est le paramètre le plus utilisé pour évaluer le risque d'infertilité après traitement d'un cancer.

Une étude de Poorvu et al publiée en 2021 (34) s'est intéressée de façon prospective au taux d'aménorrhée post-traitement dans une cohorte de femmes de moins de 40 ans atteintes de cancer du sein. Le taux d'aménorrhée post-traitement était de 36,2% à un an post-traitement, dont 43,6% des femmes ayant eu une chimiothérapie, et 39,7% des patientes sous Tamoxifène. Ces deux traitements, ainsi que l'âge élevé (>35 ans) étaient prédictifs d'une aménorrhée post-traitement.

Cependant, ce paramètre n'est pas un bon marqueur de la fertilité post-cancer. C'est un marqueur tardif, qui sous-estime les patientes ayant déjà des altérations de leur fertilité en dépit d'une récupération des cycles menstruels.

En effet, l'aménorrhée est le reflet d'une amputation totale du stock ovocytaire. Or une amputation partielle de ce stock est également susceptible d'entraîner des difficultés à concevoir. La reprise des cycles menstruels ne garantit pas une ovulation de qualité qui pourra permettre l'obtention d'une grossesse. Le retour des cycles menstruels après traitement oncologique n'est donc pas suffisant pour évaluer la toxicité des traitements sur la réserve ovarienne et la fertilité ultérieure.

Letourneau et al. ont publié en 2012 une étude concernant 1041 femmes traitées pour des cancers du sein, digestifs et des hémopathies malignes. Au moins 40 % des patientes de plus de 35 ans qui ont récupéré des cycles menstruels après traitement anti-cancéreux présentaient une infertilité (35).

D'autres études se sont intéressées à l'AMH comme marqueur de la réserve ovarienne. Une diminution significative de l'AMH a été mise en évidence pendant et immédiatement après la chimiothérapie chez les femmes traitées par chimiothérapie, comparativement aux femmes non traitées du même âge. (36). Une récente méta-analyse publiée en 2021 (37) rapporte une diminution significative du taux d'AMH chez des femmes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein, immédiatement après chimiothérapie, et jusqu'à au moins 3 ans après la fin du traitement.

Cependant, l'AMH n'est pas un facteur pronostique de grossesse. L'étude de Hamy et al. (38) n'a pas retrouvé de lien entre l'AMH et la survenue d'une grossesse spontanée après chimiothérapie.

2) Conséquences indirectes des traitements sur la fertilité

Même si les taux d'IOP et les mécanismes de gonadotoxicité sont relativement connus pour les molécules de chimiothérapie utilisées en routine, rares sont les données disponibles sur les effets gonadiques des autres traitements systémiques type hormonothérapie, immunothérapie ou thérapies ciblées. Pour la plupart, ces traitements ne sont pas compatibles avec une grossesse. Ils ont principalement un effet indirect sur la fertilité, en imposant un délai après la fin des traitements avant d'envisager et d'autoriser une grossesse.

a. Hormonothérapie

Fréquemment utilisée dans les cancers du sein, l'hormonothérapie peut être prescrite en situation adjuvante, dans le cas de tumeurs surexprimant les récepteurs hormonaux (récepteur aux œstrogènes et éventuellement récepteur à la progestérone).

Deux situations sont à distinguer :

➤ Tamoxifène seul : dans le cas de femmes jeunes, non ménopausées, la molécule la plus souvent prescrite est le Tamoxifène. Il s'agit d'un modulateur sélectif agoniste/antagoniste du récepteur aux œstrogènes $RE\alpha$ (SERM).

Cette hormonothérapie elle en elle-même n'est pas gonadotoxique. En revanche, sa durée d'utilisation est classiquement de 5 à 10 ans, ce qui peut retarder considérablement un projet de grossesse, mais elle n'a pas d'incidence sur la fonction reproductrice à l'arrêt du traitement. (39) Il s'agit donc d'un effet indirect sur la fertilité, en imposant un délai après la fin des traitements avant d'accorder une grossesse.

Le Tamoxifène induit une hyper-œstrogénie et est fréquemment responsable d'aménorrhée, laquelle n'est pas ici liée à une insuffisance ovarienne mais à un déséquilibre hormonal. Ce traitement est par ailleurs un inducteur d'ovulation, les patientes peuvent avoir des cycles ovulatoires malgré l'absence de reprise des menstruations. L'aménorrhée est le plus souvent réversible à l'arrêt du Tamoxifène, et ne doit pas faire conclure à tort à une insuffisance ovarienne.

Les femmes jeunes en cours de Tamoxifène peuvent se voir autoriser une grossesse après en moyenne 2 à 3 ans de traitement (40), sous réserve d'un bilan complet attestant de la rémission du cancer. Le

Tamoxifène doit alors être stoppé avant exposition à la grossesse afin d'éliminer tout risque d'embryotoxicité de ce traitement dont la demi-vie est longue (environ 5 jours). Il sera ensuite repris après la grossesse.

Jusqu'alors, une période de 3 mois de wash out de Tamoxifène était considérée acceptable. A noter qu'une circulaire récente associée à une modification du Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) du Tamoxifène demande actuellement des délais de 9 mois d'interruption de Tamoxifène avant exposition à la grossesse, ce qui pose des problèmes organisationnels majeurs et modifie le rapport bénéfice-risque de l'interruption transitoire du traitement chez ces femmes (41).

➤ Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase associé à un agoniste de la GnRH : chez les femmes jeunes présentant un cancer du sein agressif, ces hormonothérapies combinées sont de plus en plus utilisées au lieu du Tamoxifène seul. La suppression de la fonction ovarienne (SFO) par combinaison d'un agoniste de la GnRH au Tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase a été étudiée dans les essais SOFT et TEXT (42). Ils mettent en évidence une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression dans les groupes Tamoxifène + GnRHa et anti-aromatase + GNRHa versus Tamoxifène seul (42). Dans ce contexte d'hormonothérapies combinées, s'ajoute au temps de wash out avant exposition à la grossesse le risque d'aménorrhée prolongée à l'arrêt des agonistes de la GnRH.

b. Thérapies ciblées et immunothérapie

➤ Concernant les thérapies ciblées (anti-HER2 avec pour chef de file le Trastuzumab, anti-VEGF avec comme chef de file le Bevacizumab, inhibiteurs de tyrosine kinase comme les anti-BRAF), elles sont de plus en plus utilisées pour certains cancers, avec pour exemple le cancer du sein pour les thérapies anti-HER2.

L'utilisation des thérapies anti-HER2 s'est considérablement développée au cours des dernières années, avec de nombreuses molécules et indications. Cependant, à ce jour, les preuves de leur effet sur le risque d'altération de la fonction ovarienne sont limitées. Les anti-HER2 comportent 3 grandes catégories, dont 2 sont utilisées en routine en situation adjuvante des cancers du sein : les anticorps monoclonaux seuls (Trastuzumab, anti-HER2 pur ; Pertuzumab, anti HER2 et HER3) et les anticorps couplés, qui comportent du Trastuzumab lié à une chimiothérapie, alors délivrée en intra-tumoral. La troisième catégorie sont les inhibiteurs de tyrosine kinase, peu ou pas utilisés en traitement adjuvant.

Certaines études récentes suggèrent qu'il n'y aurait pas de gonadotoxicité observée avec les anticorps seuls, mais cela doit être confirmé par des études incluant de plus larges cohortes de patientes (43). Il n'y a pas de données étendues actuellement disponibles concernant les anticorps conjugués.

Pour le Bevacizumab, anticorps monoclonal anti angiogénique, un sur-risque de dysfonction ovarienne ne peut être exclu (44).

➤ L'immunothérapie occupe une place croissante dans le traitement de nombreux cancers, et gagne actuellement le domaine des cancers localisés pouvant survenir chez des femmes en âge de procréer, comme le cancer du sein, le mélanome, le cancer du col utérin, le cancer du poumon. Il n'y a pour l'instant pas de preuve de gonadotoxicité de ces molécules, mais peu de données sont disponibles, et nous n'avons que peu de recul sur ce sujet. Compte tenu du manque de connaissances dans ce domaine, des études supplémentaires sont nécessaires pour établir l'impact réel de l'immunothérapie sur la fertilité.

Les effets indésirables de ces traitements peuvent impacter la fertilité, avec comme exemples des dysthyroïdies, un diabète de type 1, un insuffisance surrénalienne, ou plus exceptionnellement, une hypophysite. Leurs effets sur la fertilité peuvent être reversés du fait d'une substitution hormonale adéquate. Cependant, en phase aiguë, une grossesse est contre-indiquée. (45)

Là encore, l'impact sur la fertilité est donc en grande partie indirect, via le retard imposé au projet parental. Par ailleurs, les données de toxicité embryonnaire ou fœtale potentielles ne sont pas encore connues.

De récentes recommandations de l'ESMO (45) ont été publiées en août 2021, concernant la préservation de fertilité et la gestion des grossesses dans les cas de mélanomes nécessitant un traitement systémique. Selon ces recommandations, « *les inhibiteurs de BRAF et de MEK peuvent affecter la fertilité* », principalement de façon indirecte. Pour d'autres molécules comme « *les inhibiteurs de la voie des MAP kinases, une tératogénicité ne peut être exclue* ». Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome, « *les traitements par Pembrolizumab, Nivolumab, Dabrafenib + Trametinib ne peuvent être débutés chez une femme enceinte* », du fait du risque du passage transplacentaire de ces molécules.

En raison de la demi-vie longue de ces différentes molécules, une contraception efficace doit donc être adoptée pendant le traitement, et jusqu'à 5 mois après la fin du traitement. De plus, « *l'administration d'analogues de la GnRH ou la prise en charge en AMP à visée de cryo-préservation peuvent être considérées afin de préserver la fertilité des patientes* ».

c. Iode radioactif

Une méta-analyse a récemment été publiée, au sujet des effets du traitement par iode radioactif (ou IRA thérapie) sur la fonction ovarienne et la fertilité (46). Selon Piek et al., l'IRA thérapie n'est pas associée à une diminution à long terme des taux de grossesse. Cependant, il est décrit des irrégularités menstruelles au cours de la première année post-traitement, et certaines études ont mis en évidence une baisse significative des taux d'AMH (47,48). Il a aussi été décrit que les femmes traitées par iode radioactif ont été ménopausées à un âge légèrement plus jeune que les femmes non traitées. Selon Wu en 2015, ce traitement est associé à un retard de la maternité chez les femmes traitées, et à une diminution du taux de grossesses chez les femmes de plus de 35 ans (11,5 versus 16,3 naissances pour 1000 femmes-années, $p < 0.001$). Ces résultats impliquent probablement une recommandation de la part du praticien de retarder un éventuel projet de grossesse, mais aussi un impact négatif de la maladie et/ou du traitement sur ce projet de la part des patientes (49).

d. Déclin du fonctionnement ovarien avec l'âge

La prise en charge oncologique retarde de façon certaine un projet de grossesse. Or, on assiste à une diminution de la réserve ovarienne avec l'âge, quantitative mais aussi qualitative.

La figure 3 ci-dessous représente l'évolution de la population de follicules primordiaux de la naissance à la ménopause. Elle est d'environ 700 000 follicules primordiaux à la naissance, puis d'environ 1000 à la ménopause, à 50,4 ans en moyenne. On note un déclin accéléré survenant à 25 000 follicules primordiaux restants, soit à partir d'un âge situé aux alentours de 35 ans. Parallèlement, la proportion d'ovocytes de faible qualité augmente avec l'âge.

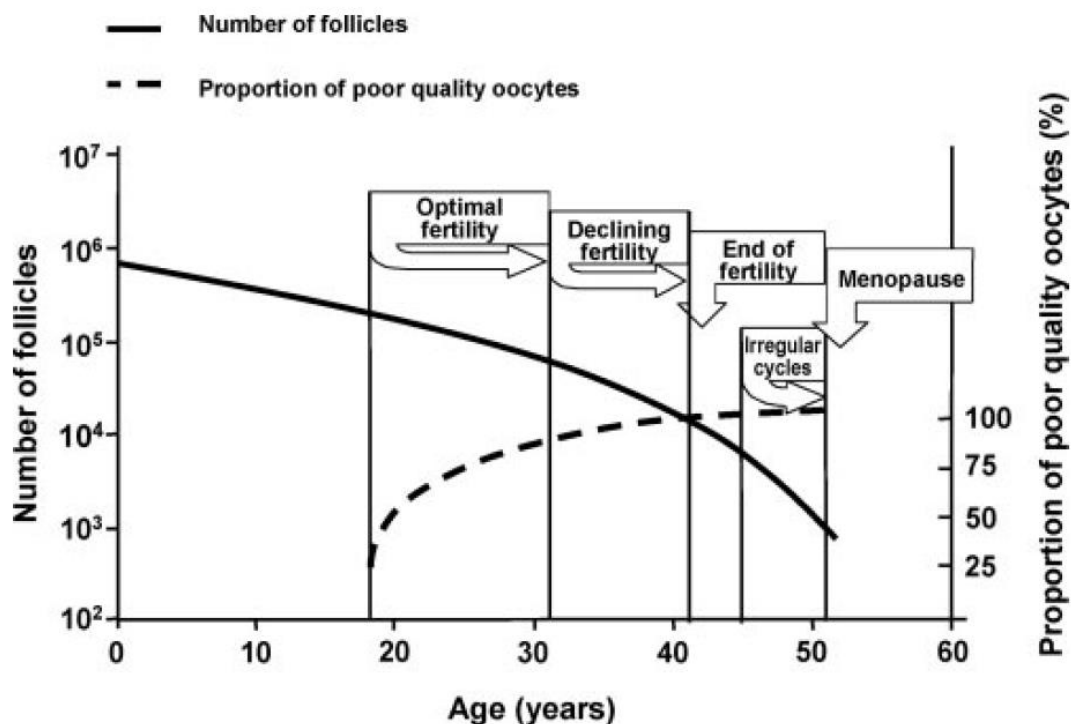


Figure 3 : Evolution du nombre de follicules primordiaux selon l'âge, corrélée à la proportion d'ovocytes de faible qualité, d'après Broekmans (39)

A ce déclin physiologique du fonctionnement ovarien s'ajoute, comme on l'a vu, le délai imposé après traitement avant autorisation d'une grossesse, pour deux raisons principales. La première est la nécessité d'assurer une rémission du cancer à moyen terme lors de la mise en route d'une grossesse et un faible risque de rechute pendant la grossesse. La seconde est la nécessité de s'éloigner de l'exposition à ces traitements potentiellement embryotoxiques.

IV - Préservation de la fertilité

1) Indications actuelles, données réglementaires

En France, l'accès à la préservation de fertilité est garanti par la loi de bioéthique de 2004 modifiée en 2011, article L.2141-11 qui mentionne que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement

de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle.

Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article ».

Cela est également repris dans le dernier Plan Cancer 2014-2019 dont les objectifs sont multiples, comprenant notamment :

« Action 7.2 : Adapter et renforcer le dispositif d'annonce.

Aborder, lorsque c'est pertinent, la problématique de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique »

« Action 8.1 : Assurer l'accès à la préservation de la fertilité

Il importe de mettre en place les actions suivantes :

- Systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents.

- Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité.

- Développer de nouvelles recommandations professionnelles sur l'évaluation des risques d'altération de la fertilité, les possibilités de préserver la fertilité avant la mise en route des traitements et les techniques de préservation de la fertilité en fonction des différentes situations de sexe, d'âge, de pathologie et de traitements lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.

- 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 (associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie) et les professionnels oncologues et spécialistes de la reproduction.

- Favoriser la recherche sur la prévention et la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration ; mettre en place un suivi de type cohorte pour les patients bénéficiant d'une procédure de restauration de la fertilité (après notamment conservation de tissu ovarien). »

Comme décrit précédemment, on assiste à une diminution de la fertilité spontanée avec l'âge, du fait d'une altération ovocytaire, quantitative et qualitative. Une prise en charge en AMP ne permet pas

d'améliorer ces éléments. La baisse de la réserve ovarienne entraîne une moins bonne réponse à la stimulation ovarienne, se traduisant par une augmentation des doses nécessaires de gonadotrophines, sans augmentation ni de la quantité ni de la qualité ovocytaire. De plus, les taux de grossesses en AMP diminuent nettement après 40 ans.

Les femmes jeunes en rémission du cancer avec désir de grossesse, se voient autoriser une grossesse après en moyenne 2 à 3 ans de traitement. L'AMP étant prise en charge par la sécurité sociale jusqu'aux 43 ans de la patiente, c'est la raison pour laquelle l'âge seuil retenu pour proposer une PF en contexte oncologique est de 40 ans.

Selon un rapport INCa/ABM paru en 2017, l'estimation du nombre de femmes concernées par la PF en contexte oncologique est très dépendante de l'âge maximum à considérer. Pour les femmes âgées de moins de 35 ans cette estimation porte leur nombre à 6 800 par an en France ; elle est de 10 720 si le seuil est fixé à 40 ans (2).

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a précisé dans ses recommandations de prise en charge de l'infertilité en 2014 que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité (50).

Plus récemment, en avril 2021 ont été publiées les recommandations de bonnes pratiques de préservation de la fertilité dans le contexte du cancer, par l'INCa. Il est stipulé que « *Tout enfant, adolescente et femme en âge de procréer devant recevoir un protocole de chimiothérapie peut bénéficier d'une information spécialisée sur l'impact de ces traitements sur sa réserve ovarienne. Il est recommandé de proposer de façon systématique une consultation de préservation de la fertilité pour toute patiente de moins de 38 ans devant recevoir un protocole de soins comprenant des agents alkylants bifonctionnels à haute toxicité ovarienne. Entre 38 et 40 ans, il est recommandé de discuter au cas par cas l'indication de préservation de la fertilité.* » Par ailleurs, « *une stratégie de préservation de la fertilité pourra être discutée au cas par cas en fonction de la réserve ovarienne initiale* » en cas de chimiothérapie à faible risque gonadotoxique. (51,52)

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) recommande d'informer des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité toute femme en âge de procréer, indépendamment du type de cancer et de son stade, et le plus tôt possible dans le planning de traitement (11).

2) Encadrement décisionnel

Selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques de l'ESMO (11), « *la coordination de la préservation de fertilité nécessite la création d'une équipe multidisciplinaire locale ou régionale d'oncologues/hématologues et de médecins spécialistes de la fertilité* ». Le conseil en oncofertilité doit être adapté à chaque femme, en tenant compte de la pathologie, du type de traitement proposé, et du choix de la patiente (11,53). Son objectif premier est informatif. La réalisation d'une PF est une décision partagée : elle doit être prise avec la patiente, après un entretien individualisé sur les différentes possibilités de PF, leurs avantages et leurs risques.

3) Techniques de préservation de la fertilité

Plusieurs techniques de préservation de fertilité féminine sont actuellement disponibles. Le choix d'une technique dépend de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne estimée, du type de pathologie maligne, du délai disponible avant de débiter un traitement, ainsi que du risque de gonadotoxicité des traitements envisagés, en tenant compte du choix éclairé de la patiente.

Selon les recommandations de l'ESMO (11) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (54), les deux techniques standards de préservation de la fertilité chez les femmes pubères, en l'absence de contre-indication, sont la conservation d'ovocytes matures et la préservation embryonnaire.

a. Conservation d'ovocytes matures

L'objectif est d'amener plusieurs follicules antraux au stade pré-ovulatoire. Elle consiste à réaliser une stimulation ovarienne par gonadotrophines (FSH), sous contrôle d'un monitoring échographique et biologique, afin de recruter le maximum de follicules possibles, tout en bloquant l'ovulation.

➤ Le protocole le plus utilisé dans le contexte de PF en oncologie est le protocole antagoniste (55,56).

Il consiste en l'injection quotidienne de gonadotrophines, dont la dose dépend de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne, et de son indice de masse corporelle (IMC). Au cours du monitoring, sont ajoutées des injections d'antagonistes de la GnRH, ayant pour but d'empêcher l'ovulation spontanée. Les ovocytes sont ensuite recueillis par ponction échoguidée par voie trans-vaginale, sous anesthésie locale ou générale, 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, qui se fait habituellement par agoniste de la GnRH. Après recueil, les ovocytes sont transportés au laboratoire, puis analysés. Ne

seront congelés que les ovocytes dits matures, en métaphase II. La cryoconservation se fait par vitrification, c'est-à-dire par une descente en température ultra rapide.

Ce protocole antagoniste est classiquement utilisé car il permet de limiter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) (57).

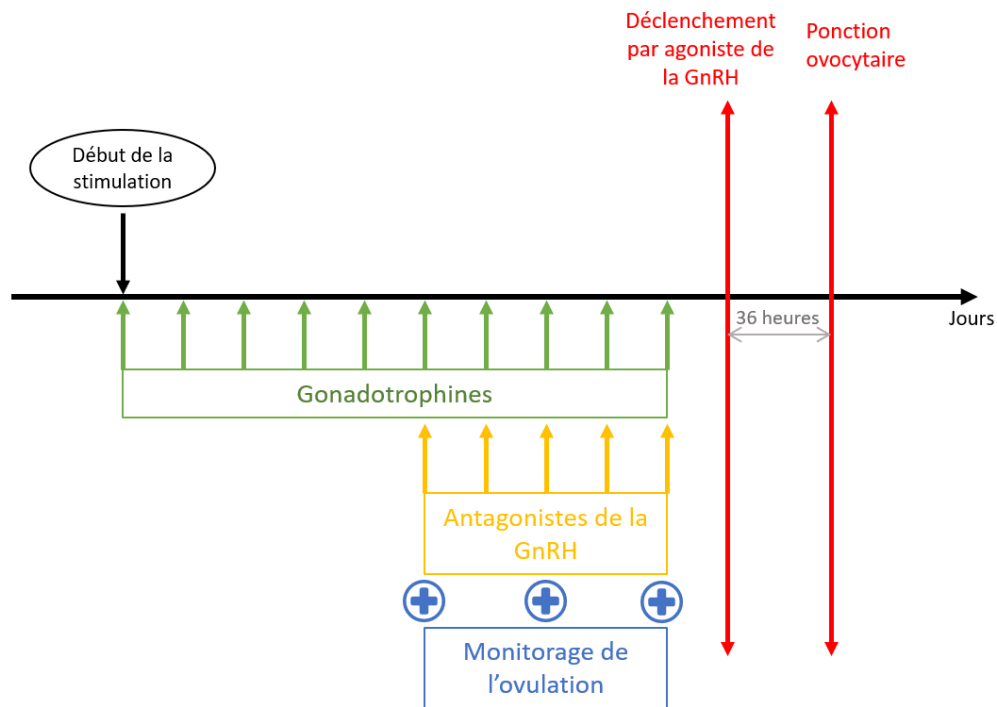


Figure 4 : Schéma simplifié d'un protocole de stimulation de l'ovulation.

Classiquement, la stimulation ovarienne débute en phase folliculaire, dès le 2e jour du cycle et dure 10 à 12 jours. Cependant, des études ont prouvé qu'elle peut être débutée à n'importe quelle phase du cycle, y compris en phase lutéale (58) : c'est le principe du « démarrage aléatoire » ou « random-start ». Cela s'explique par plusieurs vagues de recrutement folliculaire durant un cycle menstruel avec différents seuils de sensibilité à la FSH. Il est particulièrement intéressant dans le contexte oncologique, afin de ne pas retarder la mise en place du traitement du cancer. En effet, la préservation de la fertilité de la patiente ne doit pas nuire à l'efficacité du traitement ou à l'urgence éventuelle de sa mise en œuvre.

Par ailleurs, il a été décrit par Turan en 2013, chez des femmes atteintes de cancer du sein, qu'il est possible de pratiquer deux cycles de stimulations successives, sans retarder de manière significative les délais de traitements (59). Cela permet d'augmenter le nombre d'ovocytes ou d'embryons vitrifiés, sans impact sur la survie des patientes.

La conservation d'ovocytes matures ne peut être proposée que chez les femmes pubères, ne présentant pas de contre-indication à une stimulation hormonale, et disposant d'un délai suffisant avant le début des traitements oncologiques (10 à 14 jours). Elle ne nécessite pas d'être en couple.

➤ De nouveaux protocoles associant gonadotrophines et anti-aromatases ou anti-oestrogènes sont utilisés afin de limiter l'hyper-oestrogénie induite par la stimulation ovarienne dans le cadre de pathologies hormono-dépendantes, particulièrement pour le cancer du sein (60).

D'après Rodgers, Oktay et al., ces protocoles sont équivalents au protocole classique sus-cité, en termes de nombre d'ovocytes recueillis et de taux de grossesses ultérieures (60,61). Une méta-analyse publiée par Bonardi et al en 2020 (62) décrit un nombre équivalent d'ovocytes recueillis en cas de protocole de stimulation contenant du Letrozole, versus protocole antagoniste classique. Ce protocole est associé à des taux d'œstradiol inférieurs à ceux retrouvés en protocole antagoniste classique. Plus récemment, a été publiée en juin 2021 une étude comparant le nombre d'ovocytes recueillis en PF avec un protocole antagoniste associé au Tamoxifène versus Letrozole chez des patientes atteintes de cancer du sein. Le nombre d'ovocytes recueillis dans les deux groupes était équivalent. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la sécurité de ce protocole. (63)

Plus récemment, Rothé et al. ont publié en août 2021 (64) une étude évaluant la sécurité du protocole de stimulations de l'ovulation associé au Letrozole, chez 29 femmes atteintes de cancer du sein. Une évaluation quantitative d'ADN tumoral circulant a été réalisée pendant et après stimulation, afin de prédire un risque de récurrence du cancer. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des taux d'ADN circulant pour plus de 93% des patientes. Aucun cas de récurrence n'a été mis en évidence durant les 3 ans de suivi après le diagnostic. Ces résultats sont donc en faveur de la sécurité de ce type de protocole.

b. Préservation embryonnaire (PE)

La cryoconservation d'embryons est elle aussi une pratique courante dans les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP), et un standard de PF en oncologie. Elle permet de plus d'optimiser les chances de grossesse des couples infertiles.

Les premières étapes sont identiques à celles de la conservation ovocytaire. Après stimulation puis ponction, les ovocytes sont mis en fécondation avec le sperme du conjoint (Fécondation In Vitro (FIV) classique), soit directement inséminés dans l'ovocyte (FIV par Injection Intra-cytoplasmique, ou ICSI). Les embryons ainsi obtenus sont congelés par vitrification.

Cette technique est possible chez les patientes pubères, en couple au moment de la prise en charge. Il s'agit d'une préservation de fertilité de couple et non de la patiente seule, ce qui rend impossible l'utilisation des embryons congelés en cas de séparation ou de décès selon la législation française. Pour cette raison, cette technique est très peu utilisée actuellement en pratique courante en contexte oncologique.

c. Maturation in vitro (MIV)

La technique de prélèvement d'ovocytes immatures avec maturation in vitro (MIV) est une technique plus récente, qui consiste à ponctionner des ovocytes immatures dans les follicules antraux, puis les faire maturer in vitro au laboratoire dans le but de les cryoconserver. Elle comporte plusieurs avantages : celui de ne nécessiter aucune stimulation ovarienne, et celui de pouvoir s'organiser sans délai. Les ovocytes immatures peuvent être recueillis quel que soit le moment du cycle (65).

Elle est principalement indiquée pour les femmes ayant une contre-indication à la stimulation (tumeur du sein hormono-dépendante, tumeur de la granulosa FSH-dépendante, cancer de l'endomètre) ou une indication de traitement oncologique en urgence ne permettant pas d'attendre une stimulation (66).

La principale limitation de cette technique est que son efficacité est conditionnée par une bonne réserve ovarienne des patientes (67). Selon l'étude de Sonigo et al., le seuil pour obtenir au moins 8 ovocytes matures congelés sont une AMH supérieure à 3.5 ng/ml, et plus de 19 follicules antraux (68). La répétition de cycles de MIV pourrait permettre d'augmenter le nombre d'ovocytes recueillis (69), et d'améliorer le rendement de la technique.

Cette technique, reconnue par l'INCa comme une des techniques de PF possibles, n'est cependant pas disponible de façon ubiquitaire, et est encore associée à de faibles taux de grossesses rapportées. La première naissance vivante, suite à une préservation de fertilité par MIV a eu lieu en 2019. La PF a été réalisée à l'hôpital Béclière chez une patiente atteinte d'un cancer du sein hormono-dépendant (70).

d. Cryoconservation de tissu ovarien (CTO)

Autorisée depuis 2006 en France, la cryoconservation de tissu ovarien (CTO) est la seule technique de préservation possible pour les jeunes filles prépubères, cependant utilisable à tout âge (71). Elle ne nécessite pas de stimulation de l'ovulation et est réalisable quelle que soit la période du cycle, permettant ainsi une prise en charge urgente. Elle consiste en une ovariectomie totale ou partielle, le

plus souvent par coelioscopie, et permet la congélation de nombreux ovocytes immatures. Elle est particulièrement intéressante lorsqu'un traitement gonadotoxique ne peut être différé.

Les fragments de cortex ou la pièce d'ovariectomie recueillis sont analysés en anatomopathologie, avec techniques de biologie moléculaire afin de rechercher d'éventuelles cellules tumorales avant congélation. Ils pourront ensuite être utilisés, après accord pluridisciplinaire, en vue de réaliser une greffe. La greffe de tissu ovarien se fait en position orthotopique, c'est-à-dire à sa position initiale au niveau de pelvis, ou en position hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant-bras, paroi abdominale).

Il s'agit donc de la seule technique susceptible de restaurer une fonction endocrinienne et par la même occasion la fertilité, après greffe. Les résultats en termes de restauration de la fonction endocrine sont de 85 à 95 % des patientes (72,73). Une récente analyse a rapporté environ 130 naissances depuis 2004, date de la première naissance vivante après greffe orthotopique (74). Cependant, il existe encore peu de réutilisation chez les femmes adultes ayant eu une CTO avant la puberté.

La limite majeure de cette technique est représentée par le risque de réintroduction de cellules néoplasiques lors de la greffe, qui est plus ou moins important en fonction de la pathologie (75). Ce risque est plus élevé en cas de leucémie, de lymphome de Burkitt ou de neuroblastome. Par ailleurs, la CTO induit une amputation du stock folliculaire, qui ne doit pas nuire aux chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne après chimiothérapie. Son indication est donc à pondérer, en fonction de la pathologie maligne et des autres techniques de PF réalisables.

e. Chirurgie de préservation de la fertilité : « fertility-sparing surgery »

Comme décrit précédemment, la place de la chirurgie a été revue ces dernières années. Elle garde cependant une place importante dans la prise en charge des cancers gynécologiques.

Lorsqu'elles sont possibles, les chirurgies conservatrices sont de plus en plus utilisées. S'il existe un désir de grossesse chez une jeune femme, une adaptation du protocole chirurgical peut être proposée.

Concernant les cancers du col utérin, épidermoïdes ou adénocarcinomes, stades IA1, IA2 et IB1 avec des tumeurs de moins de 2 cm, une chirurgie de préservation de la fertilité par trachélectomie élargie avec conservation utérine peut être réalisée, sous réserve d'absence d'emboles lymphatiques et d'atteinte ganglionnaire pelvienne (76). Dans certains cas de cancers du col, une chimiothérapie néo-adjuvante est administrée avant prise en charge chirurgicale (77).

En cas d'adénocarcinome endométrioïde stade FIGO IA grade 1 limité à l'endomètre, un traitement conservateur peut aussi être proposé : traitement par progestatifs avec surveillance régulière par hystéroscopie et biopsies d'endomètre (78).

Enfin, selon le type histologique des pathologies ovariennes, un traitement conservateur peut être proposé : kystectomie ou annexectomie unilatérale avec stadification, chez les patientes jeunes ayant un stade précoce et unilatéral (79).

f. Transposition ovarienne

Cette technique consiste à déplacer les ovaires en dehors du champ d'irradiation. Elle peut être utilisée lorsqu'une radiothérapie pelvienne est envisagée, notamment dans les cancers du col utérin et du rectum, réduisant ainsi la dose reçue par les gonades. Elle peut être associée dans le même temps opératoire à une préservation de cortex ovarien. Selon une récente méta-analyse (80,81), une préservation de la fonction endocrine ovarienne en cas de transposition ovarienne est décrite dans 60 à 90 % des cas.

Cependant, l'irradiation pelvienne comporte le plus souvent une irradiation utérine associée, ce qui rend la possibilité d'une grossesse future incertaine. De plus, le geste de transposition ovarienne peut altérer la vascularisation ovarienne.

La transposition utérine est une technique récemment décrite pour limiter l'impact d'une radiothérapie pelvienne sur l'utérus. Elle reste pour l'instant considérée comme expérimentale, et n'est pas validée. Il n'existe pas de données concernant des grossesses après transposition utérine.

g. Combinaison de techniques

Il est parfois possible de combiner plusieurs techniques de préservation de la fertilité, notamment vitrification ovocytaire et cryoconservation de tissu ovarien. La maturation in vitro sur ovocytes prélevés ex vivo en complément d'une cryoconservation de tissu ovarien peut aussi être réalisée. Aucune stratégie ne fait cependant consensus, en l'absence d'études comparatives sur les taux de grossesse suite à ces différentes stratégies.

h. Agonistes de la GnRH

L'administration d'agonistes de la GnRH (GnRHa) de façon concomitante à la chimiothérapie est également une option à considérer afin de prévenir la survenue d'une insuffisance ovarienne à long terme.

Les mécanismes d'action de ce traitement sur la fertilité restent partiellement obscurs. En théorie, le blocage de la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH limiterait la croissance folliculaire, dans le but de soustraire les follicules aux effets gonadotoxiques des traitements du cancer. Une hypothèse est que l'hypoperfusion ovarienne secondaire à l'hypo-œstrogénie induite par les agonistes limiterait l'exposition des ovaires aux molécules gonadotoxiques. Cette gonadoprotection réduirait le risque d'IOP et ses conséquences, incluant la ménopause précoce et l'altération de la fertilité. Elle peut donc être envisagée pour toute patiente non ménopausée devant recevoir un traitement gonadotoxique, même en l'absence de désir de grossesse.

Dans la littérature, le rôle bénéfique des GnRHa est actuellement uniquement établi chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Oktay et al. en 2015 n'avaient pas montré de différence significative sur le taux de grossesse dans ce contexte (82). Cependant, la méta-analyse de Senra et al. (83), publiée en 2018 a retrouvé une diminution significative du risque d'aménorrhée post-chimiothérapie chez les patientes sous agonistes de la GnRH traitées pour un cancer du sein. Le bénéfice était le même quelque que soit le statut hormonal des cancers. Le taux de grossesse était par ailleurs significativement plus élevé dans le groupe des patientes sous agonistes.

Lambertini et al. ont également publié en 2018 une méta-analyse, rapportant une différence statistiquement significative sur les risques d'IOP au bénéfice des agonistes de la GnRH chez des patientes traitées pour cancer du sein, sans différence sur le risque de récurrence ni sur les taux de survie des patientes (84). Selon Karimi-Zarchi et al (85), le retour des menstruations à 6 mois post-chimiothérapie était significativement plus élevé dans le groupe GnRHa.

Concernant les hémopathies malignes, les études n'ont pas mis en évidence de réduction du taux d'IOP, ni d'augmentation du taux de grossesses post-traitement (83). Néanmoins, leur utilisation en cours de chimiothérapie présente certains avantages, avec par exemple une diminution des phénomènes hémorragiques chez les patientes à risque de thrombopénie (aménorrhée thérapeutique).

Compte tenu des données d'efficacité et d'innocuité disponibles, les analogues de la GnRH sont actuellement recommandés comme stratégie valable pour préserver la fonction ovarienne, chez les patientes pré-ménopausées atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie, mais ne sont pas une alternative aux stratégies de cryoconservation pour la préservation de la fertilité (86). Les recommandations de l'ESMO 2020 stipulent que cette technique doit plutôt être considérée en complément, dans le but de réduire l'insuffisance ovarienne prématurée liée à la gonadotoxicité des traitements (11).

V - Justification de la présente étude

Nous avons parcouru les indications et modalités de la PF chez les femmes atteintes de pathologies malignes en 2021.

Les recommandations nationales et internationales actuelles (INCa 2021 (52), ESMO 2020 (11), ASCO 2018 (54)), s'accordent et recommandent d'informer toute patiente en âge de procréer de l'impact de la pathologie maligne ainsi que de son traitement sur la fertilité. Chaque femme doit être informée des possibilités de préservation de sa fertilité, indépendamment du type de cancer et de son stade, et le plus tôt possible dans le planning de traitement.

Il existe des contre-indications et des obstacles médicaux à cette préservation : cancer non curable, urgence des traitements... D'autres barrières d'accès à la PF existent, personnelles ou organisationnelles.

La PF en contexte oncologique est principalement développée dans le cadre de cancers du sein, gynécologiques, et dans les hémopathies malignes. Dans d'autres pathologies, pour lesquelles il est moins fréquent que des femmes jeunes soient atteintes (cancer du poumon, du SNC), l'accès à la préservation est potentiellement peu considéré.

Nous souhaitons par le présent projet faire le point sur la situation en évaluant le taux de proposition de préservation de la fertilité chez les femmes majeures de moins de 40 ans présentant une indication théorique définie par la loi et les recommandations internationales, ainsi que les facteurs liés à la proposition, à l'acceptation et à la réalisation de PF, dans un grand centre de lutte contre le cancer recevant des patientes atteintes de toutes pathologies malignes.

MATERIEL ET METHODES

I - Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est la description des taux de proposition, d'acceptation et de réalisation de préservation de la fertilité chez les femmes âgées de ≥ 18 ans et ≤ 40 ans atteintes de toutes pathologies malignes, ayant une indication de préservation de fertilité selon les standards en vigueur, et dont la primo-prise en charge a eu lieu dans un grand centre de lutte contre le cancer permettant un accès à toutes les techniques de préservation, entre 2015 et 2019.

Définition de « l'indication » : femmes majeures de 40 ans ou moins présentant une pathologie maligne potentiellement curable compatible avec une grossesse ultérieure, qui ne présentent pas de contre-indication à la préservation selon les données actuelles, et dont le traitement programmé implique un risque accru de baisse de fertilité lié au cancer, à la toxicité des traitements, et/ou au délai potentiel avant grossesse.

Pour les mesures de préservation hors analogues de la GnRH : femmes dont la situation médicale permet de façon temporelle une préservation de gamètes ou de tissus germinaux (absence d'urgence thérapeutique vitale avec traitement à débiter dans un délai inférieur à 1 semaine).

Définition de la « proposition de préservation » : proposition faite à la femme par l'équipe médicale, tracée dans le dossier médical, incluant l'information sur les risques d'infertilité ou d'altération de la fertilité ultérieure et/ou d'une prise en charge en PF à visée de cryopréservation.

Les objectifs secondaires sont :

- Identifier les facteurs prédictifs à la proposition de PF chez les femmes pour lesquelles une indication existe.
- Analyser les facteurs prédisant l'acceptation de PF des femmes à qui une proposition de PF a été faite.
- Etudier les facteurs prédictifs à la réalisation d'une PF pour celles l'ayant accepté.
- Décrire l'incidence des grossesses après traitement : leur souhait, leur réalisation.
- Etudier l'impact de la PF sur les délais de traitement du cancer.
- Décrire la fréquence de proposition d'agonistes de la GnRH seuls, sans technique de préservation de fertilité.

II - Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique à l'Institut Gustave Roussy. La période d'inclusion des cas s'étend du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2019.

Notre étude a obtenu l'accord de la Commission Scientifique des Essais Thérapeutiques (CSET) de l'Institut Gustave Roussy le 12/03/2021 (Ref. 2021-22), après dépôt du fichier de Règlement Général de Protection des Données (RGPD) et présentation du dossier au délégué chargé de la protection des données de l'Institut.

III - Population étudiée

1) Critères de sélection

Etaient éligibles dans cette étude les femmes âgées de ≥ 18 ans à ≤ 40 ans résidant en France, ayant débuté une première prise en charge pour pathologie maligne à Gustave Roussy, et devant recevoir un traitement potentiellement gonadotoxique.

2) Critères d'exclusion

- Antécédent personnel de cancer
- Cancer métastatique au diagnostic ou métastases synchrones (< 2 mois après le diagnostic)
- Diagnostic de cancer en cours de grossesse
- Absence de traitement altérant la fertilité parmi le plan de traitement prévu : pas de traitement systémique, pas de radiothérapie, pas de chirurgie pelvienne
- Début de prise en charge oncologique hors de l'Institut Gustave Roussy
- Décès dans les 6 mois après le diagnostic

IV - Collection des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatiques.

Etaient recueillis pour chaque patiente : leur année de naissance, parité, statut marital, catégorie socio-professionnelle, et code postal de la commune de résidence. A partir de ce code postal étaient recensés deux paramètres : la zone rurale (< 2000 habitants), quasi-rurale (2 000 - 9 999 habitants), quasi-urbaine (10 000 - 99 999 habitants) ou urbaine (> 100 000 habitants), ainsi que l'indice de défaveur sociale version 2015, FDep15 (French DEPrivation index 2015). Élaboré par l'Inserm, l'indice

de défavorisation sociale est un indicateur composite qui permet de caractériser la situation socio-économique des familles pour rendre compte des disparités territoriales. Il combine 4 variables issues du recensement de la population et des déclarations fiscales : le revenu fiscal médian par unité de consommation, la part des diplômés de niveau baccalauréat dans la population de 15 ans ou plus non scolarisée, la part des ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans, et la part des chômeurs dans la population active de 15 à 64 ans. Plus le score est élevé, plus le désavantage social est important. (87)

Concernant les antécédents des patientes, étaient relevées une prise en charge antérieure en infertilité, et les comorbidités majeures (antécédent de transplantation, SIDA, pathologie psychiatrique majeure). Puis étaient recueillis la date de consultation d'annonce, le type de pathologie oncologique, son stade, l'existence d'une mutation génétique prédisposante, ainsi que les traitements proposés : traitements systémiques (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie ainsi que le protocole de traitement), radiothérapie (irradiation pelvienne externe, curiethérapie gynécologique, radiothérapie encéphalique, irradiation corporelle totale), chirurgie pelvienne (chirurgie initialement prévue, et chirurgie réalisée si le protocole a été adapté pour préservation de la fertilité), hormonothérapie ainsi que sa durée prévue. Pour toutes ces données était associée la date de début de traitement oncologique.

Pour répondre à nos objectifs, nous avons recensé les propositions de PF tracées comme telles sur le dossier médical de la patiente (compte-rendu de RCP et/ou de consultation), l'acceptation ou le refus de la patiente, la réalisation d'une consultation en centre d'AMP et de technique(s) de PF à visée de cryopréservation avec leur date de début. Nous avons ensuite étudié le report éventuel de traitement du cancer pour cause de PF, et le nombre de jours de report.

Les données de réalisation de PF après consultation en centre d'AMP ont été collectées dans les dossiers médicaux des patientes ou directement auprès des centres d'AMP de l'Hôpital Antoine Béclère (Clamart) et Jean Verdier (Bondy), où la quasi-totalité des patientes avaient été adressées.

Enfin, pour chaque patiente étaient recueillis la date de fin de traitement, le statut oncologique aux dernières nouvelles, le désir de grossesse après traitement, et l'identification d'une infertilité post traitement. Le nombre de grossesses était recensé avec leurs années, ainsi que le nombre de naissances vivantes après traitement.

La période de suivi représente la période entre la première venue à l'Institut Gustave Roussy et la dernière consultation jusqu'au 30 avril 2021, ou le décès.

Toutes ces données ont été collectées et stockées via le logiciel Redcap en conformité avec la RGPD.

V - Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées sur les logiciels Excel et SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

La population est décrite par des effectifs (N) et les pourcentages (%) associés. Les données sont résumées par la médiane, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives discrètes ou la moyenne \pm l'écart type pour les variables quantitatives continues.

L'indice de défaveur sociale FDEP15 a été distribué en quartiles. Il a été imputé au second quartile défavorable lorsqu'il n'était pas disponible (femmes résidant en DOM-TOM).

Pour identifier les facteurs prédisant la proposition de PF chez les femmes chez lesquelles une indication existe, puis prédisant son acceptation et sa réalisation, une analyse par régression logistique univariée a été réalisée. Les variables significatives en analyse univariée ont été incluses pour l'analyse multivariée. Les résultats sont présentés en Odds Ratio (OR) avec intervalles de confiance à 95 % (IC95). Le degré de significativité retenu dans cette étude est $p < 0.05$.

Les taux de survie ont été calculés et représentés par la méthode de Kaplan-Meier. Les études comparatives ont été réalisées avec un test de Chi-2.

RESULTATS

D'après le Département d'Informations Médicales de l'Institut Gustave Roussy (IGR), 2131 femmes majeures de moins de 40 ans ont consulté pour la première fois entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019.

Parmi ces 2131 femmes, 73 n'avaient pas de cancer, 163 résidaient hors de France, 71 étaient mineures au diagnostic du cancer, 14 avaient un antécédent personnel de cancer. Un traitement du cancer avait été débuté avant leur venue à l'IGR pour 392 femmes, 265 étaient métastatiques au diagnostic ou dans les 2 mois suivant le diagnostic (métastases synchrones), 19 sont décédées dans les 6 mois suivant le diagnostic. 26 patientes étaient enceintes au moment du diagnostic de cancer.

Concernant les 1168 femmes théoriquement éligibles, il n'y avait pas d'altération de la fertilité attendue en rapport avec le cancer ou les traitements pour 301 d'entre elles (cancers avec chirurgie exclusive en particulier), et 75 femmes étaient considérées comme non éligibles à une préservation de fertilité. Parmi elles, 62 femmes avaient un cancer gynécologique (col utérin, ovaire, utérus) sans possibilité de traitement conservateur. Les 13 autres femmes considérées comme non éligibles pour une PF l'étaient du fait de lourdes comorbidités, ou d'un pronostic oncologique jugé défavorable.

La sélection des patientes de notre étude est représentée en annexe 1.

Au total, 792 patientes ont été incluses dans notre étude. Parmi elles, 3 populations ont été isolées.

I - Composition des trois populations

➤ La population 1 représente celle pour laquelle l'indication de préservation de fertilité est reconnue : femmes pour lesquelles un traitement comprenant une chimiothérapie à risque intermédiaire ou élevé de gonadotoxicité, une irradiation pelvienne ou corporelle totale, et/ou une chirurgie à risque d'altération de la fertilité, était indiqué. Cette population se compose de femmes atteintes de cancers du sein, gynécologiques (col utérin, endomètre, ovaire, vulve), ou hémopathies malignes (lymphomes de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, leucémies). Elle est constituée de 507 femmes, soit 64 % de l'effectif total. Parmi elles, 352 avaient un cancer du sein, cancer le plus représenté dans notre recueil (44 %), 78 femmes avaient un cancer gynécologique, et 77 avaient une hémopathie maligne.

➤ La population 2 est celle représentant une indication potentielle de PF : il s'agit des autres types de cancers, dont le traitement comprenait de la chimiothérapie à risque gonadotoxique faible ou inconnu. Cette population est composée de 107 patientes : 41 présentant une tumeur du système nerveux central (SNC), 22 sarcomes, 19 cancers digestifs, 18 cancers ORL, 3 cancers génito-urinaires, 3 cancers du poumon et 1 cancer du thymus.

➤ La population 3 regroupe les cancers de la thyroïde avec traitement par iode radioactif, et les cancers cutanés traités par immunothérapie ou thérapie ciblée, avec un total de 178 femmes n'ayant pas d'indication de PF à priori : 166 cancers de la thyroïde et 12 mélanomes.

La répartition des 3 populations est schématisée dans la figure 5.

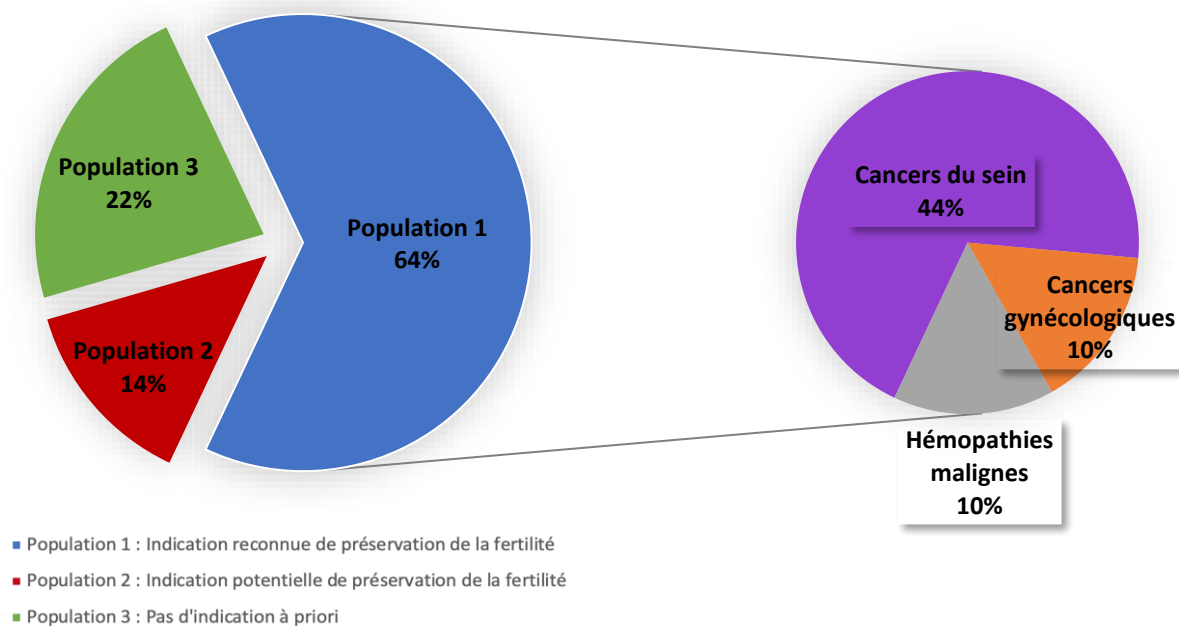


Figure 5 : Répartition des 3 populations.

II - Caractéristiques des patientes

Les principales caractéristiques des femmes incluses dans l'étude sont présentées dans le tableau en annexe 2.

En résumé, l'âge médian au diagnostic était de 35 ans dans la population 1, 32 ans dans la population 2, 33 ans dans la population 3. Les femmes étaient pour la plupart en couple ou mariées, et 38,9 %

étaient nullipares. Moins de 5 % des femmes avaient un antécédent de prise en charge en infertilité, et ce dans chaque population. Seules deux patientes présentaient une comorbidité majeure : un antécédent de transplantation rénale chez une patiente avec cancer du sein, une patiente avec cancer colo-rectal présentant une pathologie psychiatrique majeure avec mesures de protection (curatelle). Les cadres et professions intellectuelles supérieures ainsi que les employées étaient les catégories socioprofessionnelles les plus représentées. Les femmes vivaient principalement en zone quasi-urbaine.

Chez ces patientes, une recherche de prédisposition génétique au cancer était en cours au moment de la prise en charge du cancer. Les résultats ont été récupérés à distance de la prise en charge. Une mutation BRCA1 a été retrouvée chez 4,3 % des femmes de la population 1, une mutation BRCA2 pour 3,7 % d'entre elles.

III - Caractéristiques des cancers

Les principales caractéristiques des cancers sont résumées dans le tableau en annexe 3.

La majorité des cancers étaient de stade localisé, I ou II.

Plus de 80 % des patientes des populations 1 et 2 ont reçu de la chimiothérapie, moins de 5 % d'entre elles de la radiothérapie. La chirurgie pelvienne était plus représentée dans la population 1, regroupant les cancers gynécologiques tout comme l'hormonothérapie, faisant partie de l'arsenal thérapeutique dans le cancer du sein RH+, pour 5 ans minimum et jusqu'à 10 ans selon les cas. Les thérapies ciblées, principalement anti-HER2 ont surtout été administrées dans la population 1 (cancer du sein), contrairement à l'iode radioactif exclusivement dans la population 3 (cancers de la thyroïde).

IV - Proposition de préservation de la fertilité

Notre critère de jugement principal, le taux de proposition de PF toutes populations et années confondues est de 461 propositions faites parmi 792 femmes au total, soit 58,2 %.

1) Taux de proposition dans chaque population

➤ La population 1 est celle présentant une indication reconnue de préservation de la fertilité. Parmi les 507 patientes de cette population, 424 ont reçu une proposition de préservation de fertilité (soit 83,6 %) et 243 patientes ayant reçu une proposition l'ont acceptée (57,3 %). Une chirurgie de

préservation de la fertilité a été réalisée pour 64 femmes atteintes de cancers gynécologiques. 176 femmes ont été reçues en consultation en centre d'AMP. Une prise en charge à visée de cryopréservation a été réalisée pour 146 femmes : 78 par vitrification ovocytaire après stimulation de l'ovulation, 53 par maturation in vitro (MIV), 7 par cryoconservation de cortex ovarien. Une combinaison de techniques a été réalisée pour 8 femmes : elles ont bénéficié d'une MIV et CTO. Une patiente avec cancer du sein a eu une MIV avant sa chimiothérapie néo-adjuvante, puis une vitrification ovocytaire après chirurgie.

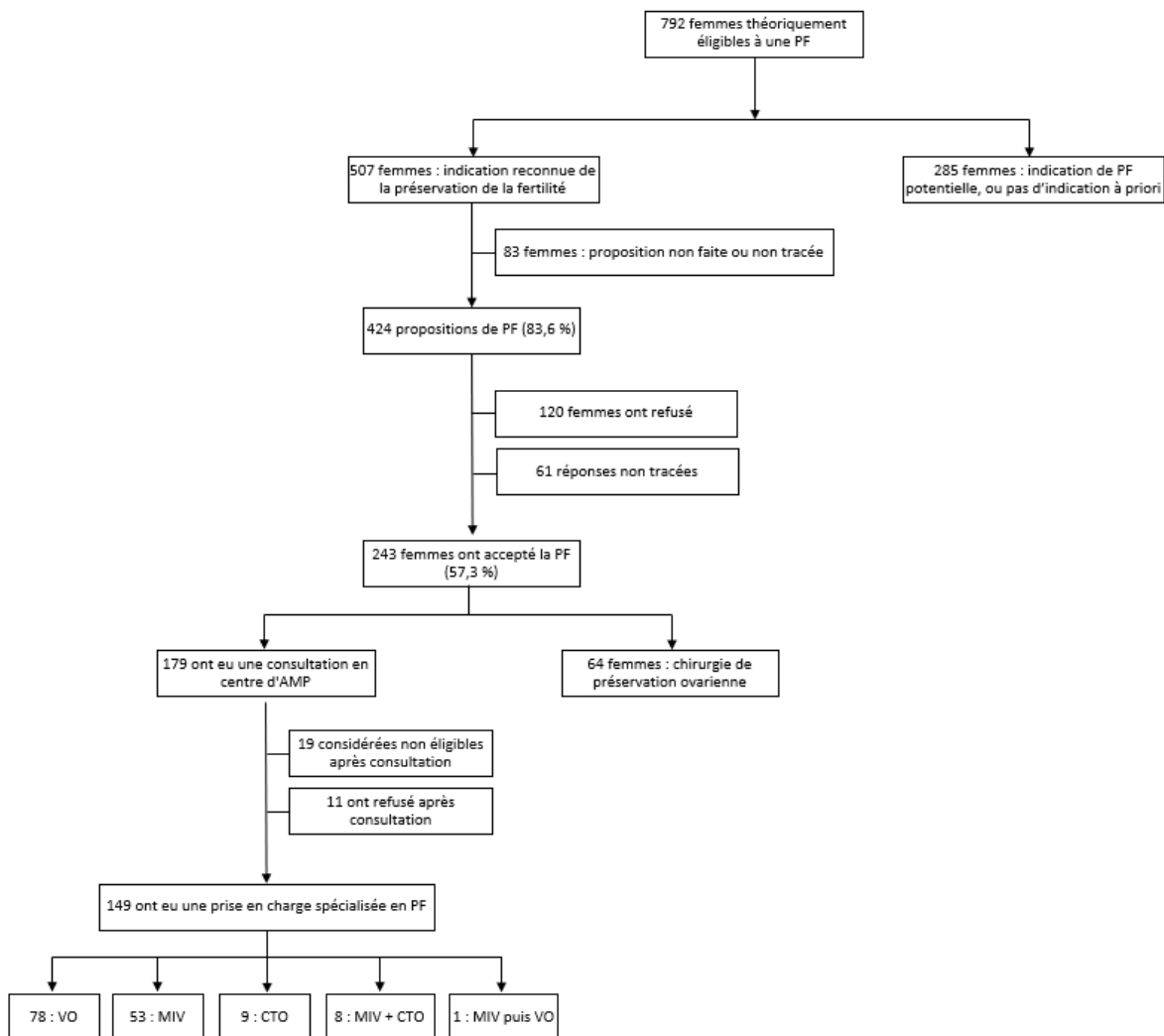


Figure 6 : Diagramme de flux de la population « indication reconnue de PF ».

PF : préservation de fertilité, AMP : assistance médicale à la procréation, VO : vitrification ovocytaire, MIV : maturation in vitro, CTO : cryoconservation de tissu ovarien

Au total, le taux de proposition de PF dans la population 1 est de 83,6 %. Quand proposée, elle a été acceptée par 57,3 % des femmes. Lorsqu'acceptée, elle a été réalisée chez 86,4 % d'entre elles.

➤ Concernant la population 2 : 107 femmes avaient une indication potentielle de préservation de fertilité, du fait principalement d'un protocole de chimiothérapie à risque faible ou inconnu de gonadotoxicité. Parmi elles, 35 ont reçu une proposition de préservation de fertilité (32,7 %). Une préservation de la fertilité a été acceptée par 23 femmes : 6 ont eu une chirurgie de préservation de la fertilité, 2 ont eu une transposition ovarienne avant radiothérapie pelvienne, et 13 patientes ont été reçues en consultation d'oncofertilité. Une prise en charge spécialisée en PF a été réalisée pour 12 femmes : 7 femmes ont eu une vitrification ovocytaire après stimulation de l'ovulation, une patiente a eu une MIV et 4 ont bénéficié d'une cryoconservation de cortex ovarien.

Au total, le taux de proposition de PF dans la population 2 est de 32,7 %. Quand proposée, elle a été acceptée par 65,7 % des femmes. Lorsqu'acceptée, elle a été réalisée dans 87 % des cas.

➤ La population 3 n'avait pas d'indication de PF à priori. Sur les 178 patientes composant la population, 2 seulement ont reçu une proposition de PF, acceptées. Cependant, il n'a pas été retenu d'indication de réalisation de PF, ces patientes n'ont pas eu de consultation d'oncofertilité.

Le diagramme de flux des populations 2 et 3 est représentée dans la figure 7 ci-après.

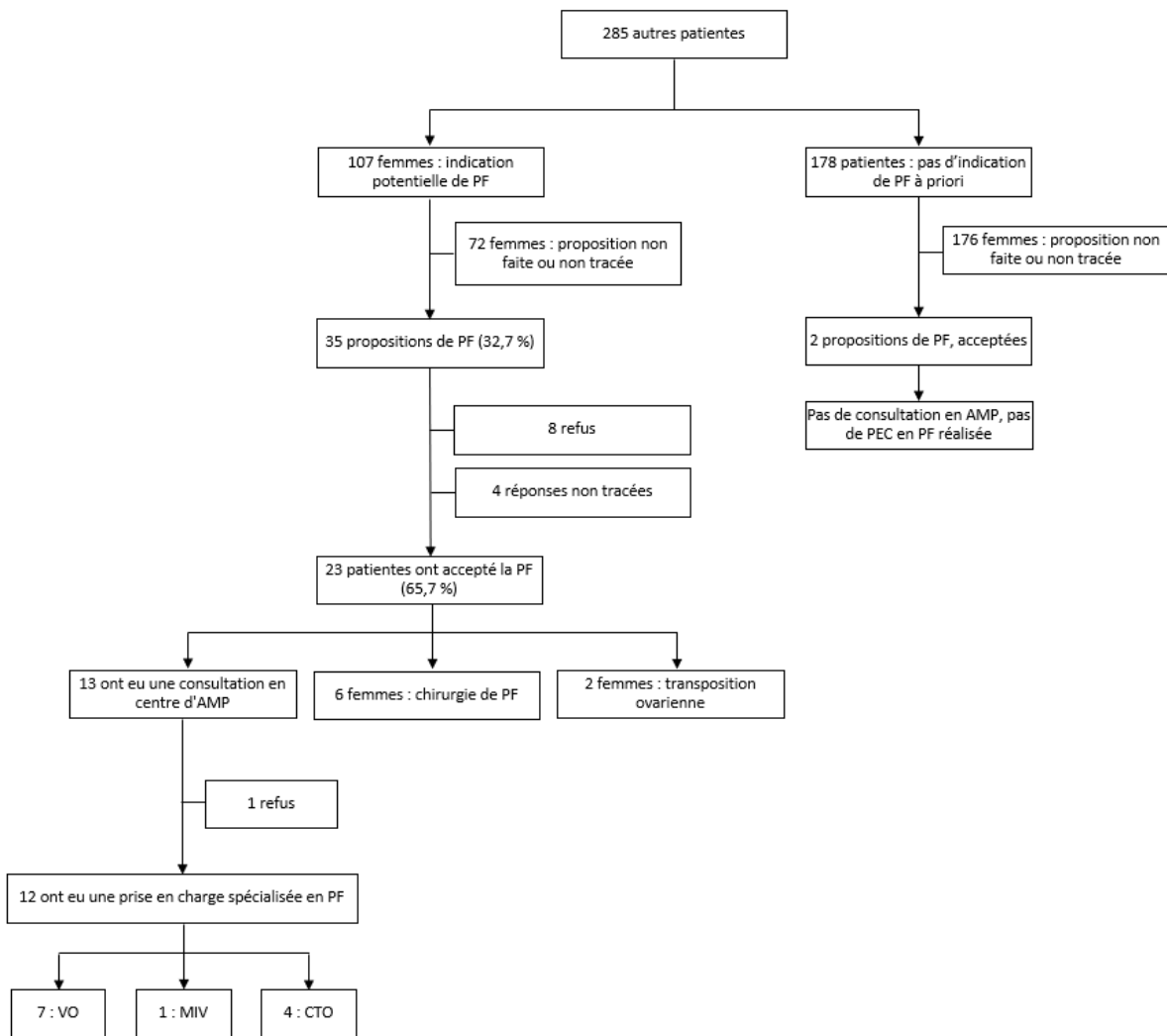


Figure 7 : Diagramme des flux des populations 2 et 3.

PF : préservation de fertilité, AMP : assistance médicale à la procréation, VO : vitrification ovocytaire, MIV : maturation in vitro, CTO : cryoconservation de tissu ovarien

2) Proposition de préservation de fertilité selon le type de cancer

La préservation de fertilité a été proposée de façon quasi-systématique dans le cadre de cancers gynécologiques. Elle a été proposée dans plus de 80 % des cancers du sein, plus de 70 % des hémopathies malignes hors leucémies.

Elle a peu été proposée dans le cadre des cancers ORL, cérébraux, et pour les mélanomes. Aucune proposition de PF n'a été faite dans le cas des cancers de la thyroïde.

| | Type de cancer | Effectif total | Nombre de propositions | Taux de proposition |
|--------------|---------------------------|----------------|------------------------|---------------------|
| Population 1 | Sein | 352 | 292 | 83 % |
| | Col de l'utérus | 33 | 32 | 97 % |
| | Ovaire | 42 | 40 | 95,2 % |
| | Endomètre | 2 | 2 | 100 % |
| | Vulve | 1 | 1 | 100 % |
| | Lymphome de Hodgkin | 43 | 37 | 86 % |
| | Lymphomes non hodgkiniens | 24 | 17 | 70,8 % |
| | Leucémies | 10 | 3 | 30 % |
| Population 2 | Poumon | 3 | 2 | 66,7 % |
| | Thymus | 1 | 1 | 100 % |
| | ORL | 18 | 1 | 5,6 % |
| | SNC | 41 | 6 | 14,6 % |
| | Sarcome | 22 | 12 | 54,5 % |
| | Digestif | 19 | 11 | 57,9 % |
| | Génito-urinaire | 3 | 3 | 100 % |
| | Population 3 | Thyroïde | 166 | 0 |
| Mélanome | | 12 | 2 | 16,7 % |

Tableau 3 : Taux de proposition de préservation de fertilité selon le type de cancer.

3) Evolution du taux de proposition selon les années

L'évolution du taux de proposition de PF par année dans la population 1 « indication reconnue de PF » est représentée dans la figure 8. On constate une augmentation de la proposition de PF entre 2015 et 2019.

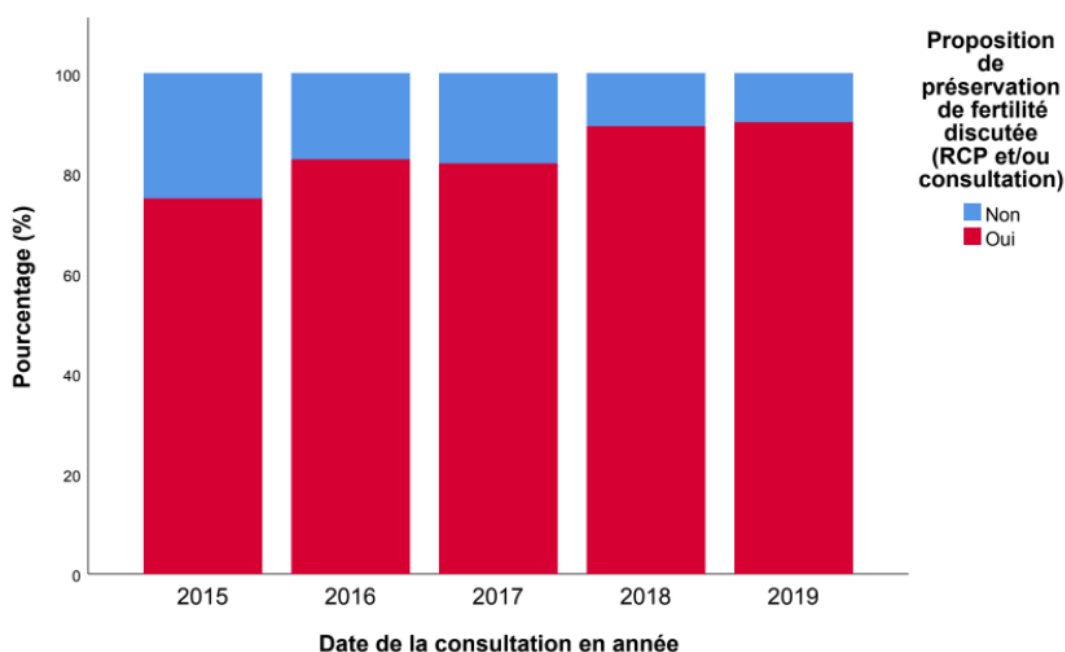


Figure 8 : Taux de proposition de préservation de fertilité selon les années dans la population 1, entre 2015 et 2019.

V - Facteurs liés à l'accès à la préservation de fertilité

Les facteurs prédisant la proposition de PF, son acceptation et sa réalisation ont été analysés dans la population 1 « indication reconnue de PF ».

1) Facteurs prédisant la proposition de préservation de fertilité

En analyse univariée (tableau en annexe 4), la proposition de PF chez les patientes éligibles est inversement associée à l'âge ($p=0,001$), et à la parité au diagnostic ($p=0,007$). Elle est corrélée au type de cancer (plus de propositions dans les cancers gynécologiques $p=0,004$, moins de propositions dans les hémopathies $p=0,015$), au traitement proposé (plus de propositions quand chimiothérapie $p=0,042$ et chirurgie pelvienne prévues $p=0,010$), ainsi qu'au délai nécessaire avant traitement (moins de propositions quand l'initiation d'un traitement est urgente $p<0,001$).

En analyse multivariée, l'âge au diagnostic, la parité, l'urgence thérapeutique et les hémopathies malignes sont inversement associés à la proposition de PF, de façon indépendante. Un traitement par chimiothérapie ou chirurgie pelvienne est prédictif d'une proposition de PF (Tableau 4).

| | Analyse multivariée OR (IC95) | p |
|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| Parité | | 0,03 |
| Parité 1 | 1,01 (0,42-2,46) | 0,98 |
| Parité 2 | 0,46 (0,22-0,97) | 0,041 |
| Parité 3 ou + | 0,32 (0,13-0,78) | 0,012 |
| Traitement urgent | 0,18 (0,05-0,65) | 0,009 |
| Hémopathies malignes | 0,26 (0,12-0,58) | 0,001 |
| Tumeurs gynécologiques | 1,87 (0,34-10,17) | 0,47 |
| Chirurgie pelvienne | 25,96 (2,02-333,04) | 0,012 |
| Age au diagnostic (par année) | 0,92 (0,86-0,99) | 0,018 |
| Chimiothérapie | 10,55 (4,82-23,10) | <0,001 |

Tableau 4 : Facteurs associés à la proposition de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1.

2) Facteurs prédictifs de l'acceptation

En analyse univariée (tableau en annexe 5), l'âge ($p<0,001$), le fait d'être en couple ($p<0,001$), la parité ($p<0,001$), le cancer du sein ($p<0,001$), le traitement par chimiothérapie ($p<0,001$) et hormonothérapie

($p=0,019$) sont inversement associés à l'acceptation de la PF parmi les femmes de la population 1 à qui elle était proposée. Les cancers gynécologiques ($p<0,001$) avec proposition de chirurgie pelvienne ($p<0,001$) sont eux corrélés à l'acceptation des mesures de PF.

En analyse multivariée, l'âge et la parité demeurent inversement associés à l'acceptation de PF, de façon indépendante (Tableau 5). Le cancer du sein est prédictif d'une acceptation de PF.

| | Analyse multivariée OR (IC95) | p |
|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Parité | | < 0,001 |
| Parité 1 | 0,51 (0,22-1,18) | 0,113 |
| Parité 2 | 0,04 (0,02-0,10) | < 0,001 |
| Parité 3 ou + | 0,13 (0,05-0,36) | < 0,001 |
| Tumeurs gynécologiques | 6,3 (0,53-74,20) | 0,144 |
| Chirurgie pelvienne | 3,42 (0,31-37,26) | 0,312 |
| Age au diagnostic (par année) | 0,80 (0,72-0,87) | < 0,001 |
| Chimiothérapie | 1,92 (0,42-8,70) | 0,4 |
| En couple au diagnostic | 0,71 (0,35-1,46) | 0,346 |
| Cancer du sein | 3,83 (1,32-11,13) | 0,014 |

Tableau 5 : Facteurs associés à l'acceptation de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1.

3) Facteurs prédictifs de la réalisation

En analyse univariée (tableau en annexe 6), l'âge ($p=0,004$), la parité ($p=0,004$), le cancer du sein ($p=0,015$), et l'hormonothérapie ($p=0,044$) sont inversement associés à la réalisation de PF parmi les femmes qui avaient accepté la proposition. Les cancers gynécologiques ($p=0,06$) sont corrélés à la réalisation de PF.

En analyse multivariée, l'âge au diagnostic, et la parité demeurent inversement associés à la réalisation de PF. Les tumeurs gynécologiques sont prédictives de la réalisation de PF (Tableau 6 ci-après).

| | Analyse multivariée OR (IC95) | p |
|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Parité | | 0,023 |
| Parité 1 | 1,11 (0,36-3,45) | 0,856 |
| Parité 2 | 0,40 (0,10-1,64) | 0,201 |
| Parité 3 ou + | 0,08 (0,02-0,45) | 0,004 |
| Tumeurs gynécologiques | 28,69 (2,48-332,32) | 0,007 |
| Age au diagnostic (par année) | 0,88 (0,78-0,99) | 0,033 |
| Cancer du sein | 4,15 (0,80-21,60) | 0,091 |
| Hormonothérapie | 0,69 (0,24-2,23) | 0,536 |

Tableau 6 : Facteurs associés à la réalisation de préservation de fertilité en analyse multivariée dans la population 1.

VI - Techniques de préservation de fertilité réalisées

Au total, toutes populations confondues, 161 patientes ont eu une préservation de fertilité avec une prédominance pour la vitrification ovocytaire après stimulation de l'ovulation (86 patientes). 63 patientes ont eu une MIV, 21 CTO ont été réalisées. A noter que 8 patientes ont eu une combinaison de techniques : MIV et CTO, une patiente a eu une MIV avant prise en charge néo-adjuvante d'un cancer du sein, puis une VO après chirurgie.

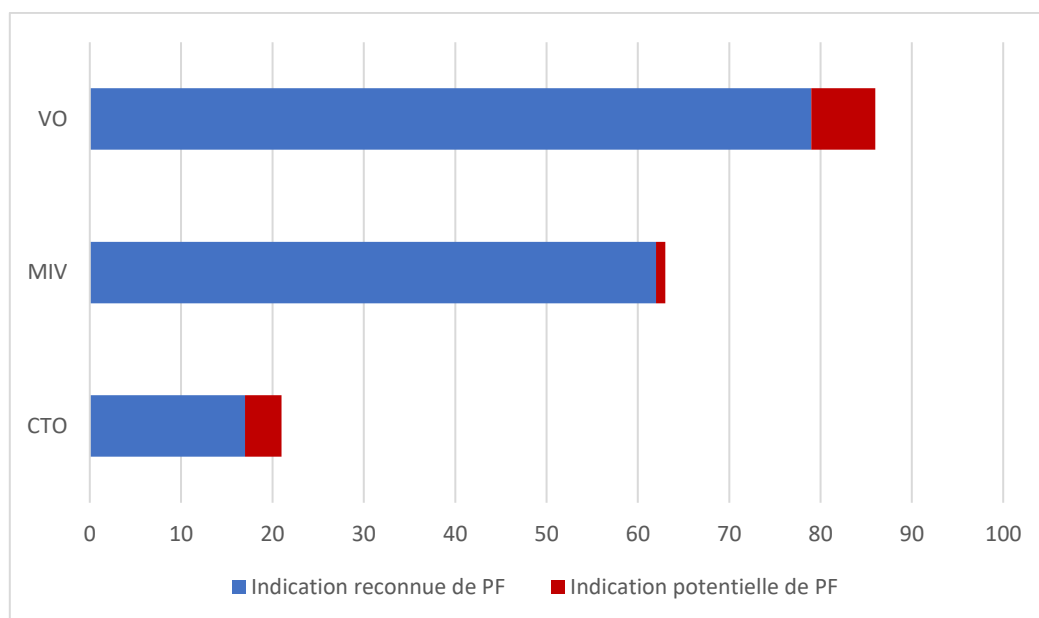


Figure 9 : Techniques de PF réalisées.

PF : préservation de fertilité, VO : vitrification ovocytaire, MIV : maturation in vitro, CTO : cryoconservation de tissu ovarien

VII - Reports de traitement

Des techniques de PF à visée de cryopréservation ont été réalisées pour 161 patientes. On note des reports de traitement pour 11 patientes, soit 6,8 % des femmes, avec un report médian de 13 jours (3-18 jours). Parmi ces reports, 8 concernaient la population avec indication reconnue de PF : 7 cancers du sein, 3 lymphomes. 1 report concernait une patiente avec cancer colo-rectal, dans la population 2.

VIII - Utilisation des agonistes de la GnRH

Au total, 54 femmes (soit 6,8 % de la population d'étude) ont reçu des agonistes de la GnRH (GnRHa) pendant la chimiothérapie, dont 45 prises en charge pour un cancer du sein, principalement après 2018. Des agonistes de la GnRH seuls ont été administrés à 27 femmes, dont 5 considérées non éligibles à une cryopréservation après consultation en centre d'AMP.

En ne tenant pas compte des patientes traitées pour cancer du sein, 7 femmes ont reçu des GnRHa seuls : deux patientes avec leucémie aiguë nécessitant l'initiation d'une chimiothérapie en urgence, et 5 femmes avec tumeurs sarcomateuses.

IX - Suivi des patientes

Le suivi médian à partir de la date de diagnostic du cancer est de 36,5 mois (soit environ 3 ans) toutes populations confondues. Le suivi dans chaque population est résumé dans le Tableau 7 ci-dessous.

| Groupe | Médiane (IC 95%) |
|--|-------------------------|
| Population 1 : indication reconnue de PF | 38,5 (35,5-41,5) |
| Population 2 : indication potentielle de PF | 42,5 (36-49) |
| Population 3 : pas d'indication de PF à priori | 25,5 (21-29,5) |
| Global | 36,5 (34,5-38,5) |

Tableau 7 : Suivi en mois, dans chaque population.

1) Grossesses, souhaits et réalisation

Un désir de grossesse a été exprimé par 127 patientes après traitement, soit 16 % de la population totale. 61 femmes ont eu au moins une grossesse, dont 32 dans la population « indication reconnue de PF ». Parmi elles, il était mentionné pour 9 femmes une infertilité post-traitement. Nous n'avons cependant pas de données concernant le mode d'obtention des grossesses.

Dans la population « indication potentielle de PF », 7 patientes ont eu au moins une grossesse. Aucune infertilité post-traitement n'avait été identifiée dans ce groupe.

Au total, 30 patientes ont eu au moins une naissance vivante.

L'incidence de grossesses cumulées après traitement dans chaque population est représentée dans la figure 10 sous forme de courbe, depuis 2015 et jusqu'en avril 2021.

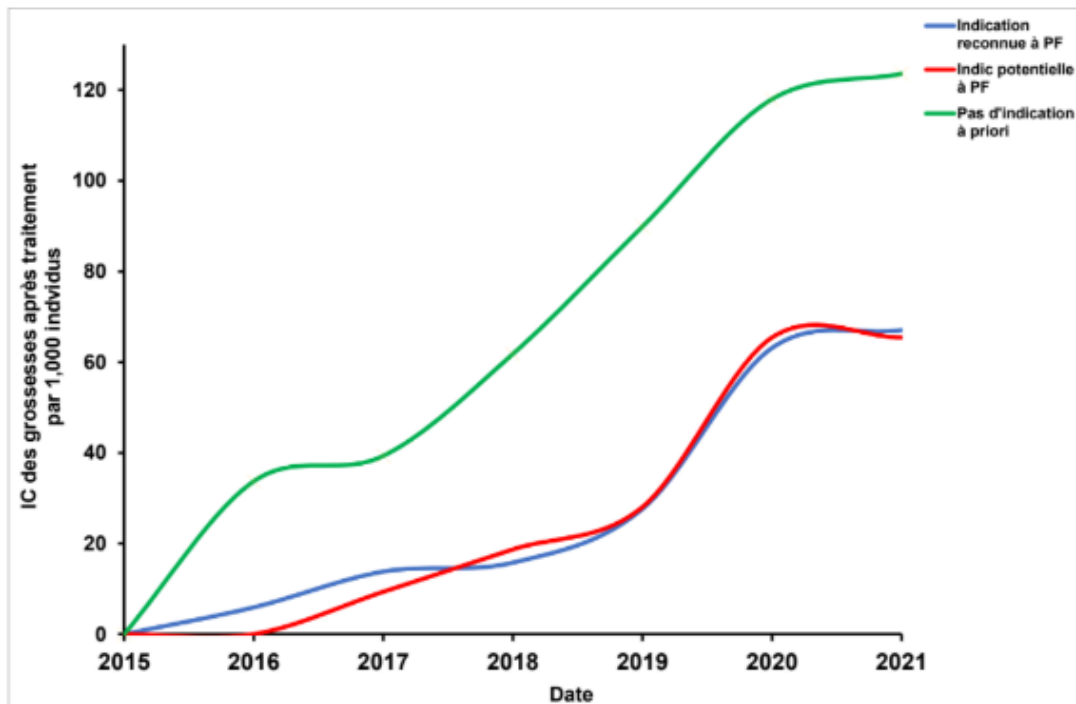


Figure 10 : Incidence cumulée de grossesses après traitement pour chaque population.
PF : préservation de fertilité

2) Survie

Les courbes de survie globale des 3 populations sont représentées dans la figure 11. Il existe une différence statistiquement significative de survie dans chaque population ($p=0.017$).

Les pourcentages de survie à 5 ans sont :

- Population 1 : indication reconnue de PF : 92%
- Population 2 : indication potentielle de PF : 88%
- Population 3 : pas d'indication de PF à priori : 100%

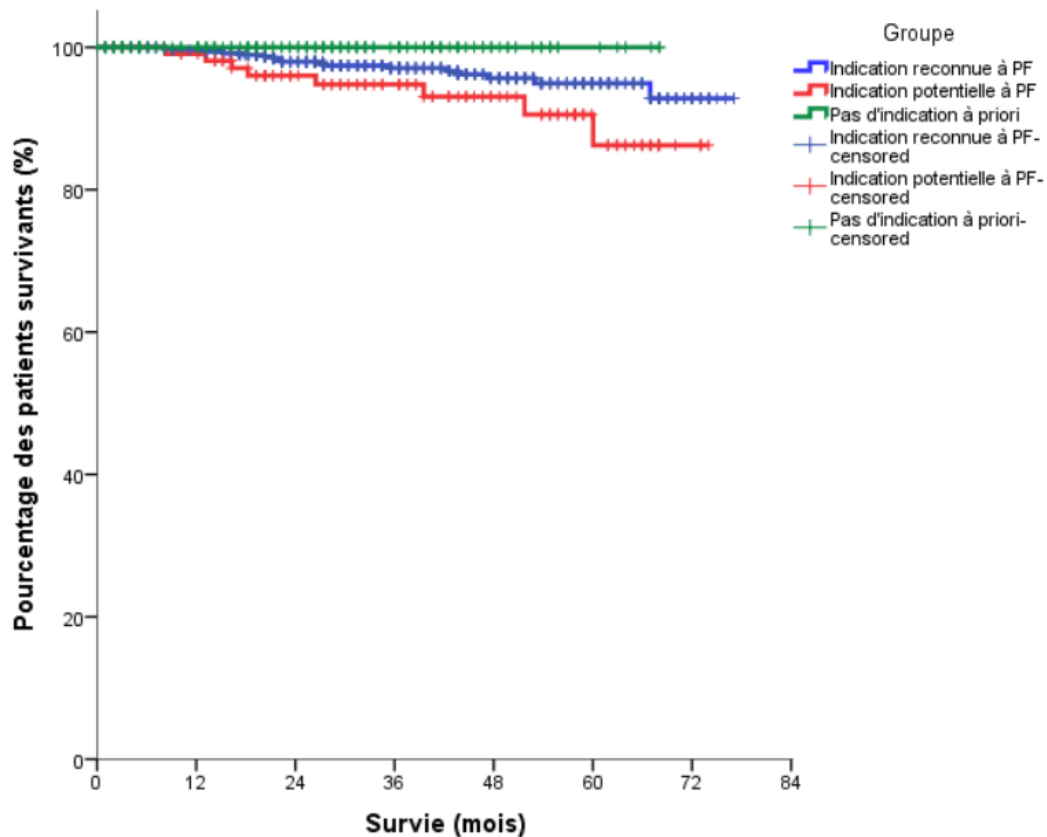


Figure 11 : Pourcentage de survie à 5 ans dans les 3 populations

X - Concernant le cancer du sein

Il s'agit du cancer le plus représenté dans notre population, avec 352 femmes soit 44 % de la population totale.

Le tableau en annexe 7 recense les caractéristiques des patientes avec cancer du sein, le tableau en annexe 8 résume les caractéristiques des cancers.

L'âge médian des femmes avec cancer du sein dans notre étude était de 36 ans. La moitié des cancers de l'effectif (50,3 %, soit 177 femmes) exprimait les récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimait pas la protéine HER2 (HER2-). 89 femmes (25,3 %) avaient un cancer HER2+, et 86 femmes (24,4 %) avaient un cancer triple négatif, n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni HER2.

La majorité des patientes était en couple et, contrairement à la population générale, avaient 2 enfants (36,7 %), de façon homogène entre les 3 sous-types de cancer du sein.

Les autres caractéristiques socio-démographiques étaient équivalentes à celles de notre population d'étude. Ces patientes vivaient majoritairement en zone quasi-urbaine, étaient cadres, de professions intellectuelles supérieures ou employées pour la plupart.

Une mutation BRCA1 a été retrouvée chez 17.4 % des patientes avec cancer du sein triple négatif, une mutation BRCA2 l'était dans 9.6 % des cancers RH+ HER2-.

Pour la plupart, les cancers étaient de stade II. Un traitement par chimiothérapie était très fréquemment indiqué : pour plus de 80 % des cancers RH+ HER2-, pour tous les cancers triple négatif et quasi systématiquement en cas de cancer HER2+. Toutes les patientes ayant un cancer RH+ HER2- ont eu un traitement par hormonothérapie, et dans 67,4 % des cancers HER2+. L'hormonothérapie a majoritairement été proposée pour 5 ans, voire jusqu'à 10 ans.

Le taux de proposition de PF est de 83 % dans le contexte de cancer du sein, il est légèrement plus faible dans le cas de cancer RH+ HER2- (79,7 %). Lorsque proposée, elle a été acceptée par moins de la moitié des patientes (44,2 %). Lorsqu'acceptée, elle a été réalisée dans plus de 80 % des cas.

| | Cancers du sein | | | |
|---------------|------------------------|-----------|--------|----------------|
| | Total | RH+ HER2- | HER2+ | Triple négatif |
| Effectif (n=) | 352 | 177 | 89 | 86 |
| % proposition | 83,0 % | 79,7 % | 86,5 % | 86,1 % |
| % acceptation | 44,2 % | 41,8 % | 48,1 % | 44,6 % |
| % réalisation | 81,4 % | 86,4 % | 67,6 % | 87,9 % |

Tableau 8 : Taux de proposition, d'acceptation, et de réalisation de PF selon les sous-types de cancer du sein.

Concernant la réalisation de la PF, 47 MIV ont été réalisées, 48 VO, et 1 CTO. Une combinaison de techniques avec MIV et CTO a été réalisée pour 8 patientes. Une patiente a eu une MIV avant chimiothérapie néo-adjuvante, puis 1 VO après chirurgie, comme décrit précédemment.

Des analogues de la GnRH ont été administrés de façon concomitante à la chimiothérapie pour 45 femmes. Pour 25 d'entre elles, elle était associée à une technique de PF. Vingt femmes ont reçu GnRHa seuls sans technique de PF, dont 10 patientes qui ont refusé une prise en charge en PF, et 4 qui ont été considérées non éligibles pour une cryo-préservation après consultation en oncofertilité.

On recense 7 reports de traitement chez ces femmes, soit un report médian de 11 jours (3-18 jours) : un report de 3 jours avant chimiothérapie néo-adjuvante, 6 reports après chirurgie, avant de débiter une chimiothérapie adjuvante.

Pour 36 femmes, la prise en charge thérapeutique du cancer du sein n'a pas nécessité de chimiothérapie, et a consisté en une chirurgie puis hormonothérapie seule. Parmi elles, 15 patientes ont reçu une proposition de PF (41.6 %). Elle a été acceptée par 8 d'entre elles, 7 consultations en AMP puis 7 vitrifications ovocytaires après stimulation ont été réalisées. Deux femmes ont eu une grossesse après traitement. Aucune infertilité n'a été mise en évidence dans ce sous-groupe.

DISCUSSION

Les progrès du diagnostic précoce et des traitements accomplis ces trente dernières années permettent progressivement une amélioration de la survie globale pour la quasi-totalité des pathologies malignes. S'intégrant dans le dernier plan cancer ainsi que dans la loi de bioéthique de 2004 modifiée en 2011, la préservation de fertilité doit être proposée à toute personne dont la fertilité est susceptible d'être altérée prématurément du fait de sa prise en charge oncologique. Elle doit être réalisée au plus tôt, idéalement avant initiation du traitement gonadotoxique, en concertation avec oncologues, médecins de la reproduction et chirurgiens.

Nous discutons ici les enseignements à tirer de notre étude et de ses résultats, ainsi que les perspectives suite à ce travail.

1) Proposition de préservation de la fertilité et accès à l'AMP

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation du taux de proposition de préservation de la fertilité chez toutes les femmes atteintes d'une pathologie maligne, traitées entre 2015 et 2019 dans un grand centre permettant l'accès à toutes les techniques de préservation, sans restriction théorique. Ce taux est de 58,2 %, toutes populations et années confondues.

Cependant, nous avons démontré qu'il est variable en fonction des types de cancer et du caractère reconnu de l'indication. La PF est proposée à plus de 80 % des femmes pour lesquelles son indication est reconnue, selon les recommandations actuelles. De plus, le taux de proposition augmente entre 2015 et 2019, témoin d'une sensibilisation des praticiens à cette problématique.

Dans notre étude, 461 patientes ont donc eu une proposition de préservation de la fertilité parmi les 792 femmes de 40 ans et moins atteintes de pathologie maligne curable. Lorsqu'une consultation en oncofertilité était proposée, elle était acceptée par plus de la moitié d'entre elles (58,2 %). 192 femmes ont été reçues en consultation de préservation de la fertilité entre 2015 et 2019, soit 24,2 % de notre population d'étude. Au total, 161 patientes ont bénéficié d'une prise en charge spécialisée en AMP avec techniques de cryopréservation, soit 20,3 % de la population. Lorsqu'acceptée par la patiente, une PF est réalisée dans plus de 80 % des cas.

La proportion de patientes adressées en consultation d'oncofertilité et bénéficiant d'une PF sont des données décrites dans la littérature. D'après l'étude nationale VICAN 5 (« La vie 5 ans après un diagnostic de cancer ») (88) publiée en juin 2018, plus de 2/3 des patients (hommes et femmes) atteints de cancers ont déclaré ne pas avoir reçu de proposition de préservation de fertilité avant de débiter un traitement, alors qu'environ 1/3 des participants de moins de 45 ans ont déclaré rétrospectivement avoir un projet parental lors de l'annonce de leur maladie (dont 31,9 % des femmes). L'étude précédente, VICAN 2 (« La vie 2 ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer », INCa, 2014), avait déjà mis en évidence un faible recours aux techniques de préservation de fertilité en France, puisque seulement 2,2 % des femmes interrogées avaient pu bénéficier d'une PF, traduisant une mise en place lentement progressive de la collaboration entre médecins de la reproduction et oncologues.

Une étude américaine publiée par Quinn et al. en 2009 rapportait que 47 % des praticiens adressaient leurs patientes en oncofertilité, toutes pathologies malignes confondues (89). Une étude néerlandaise décrivait en 2014, pour une population de 233 femmes de moins de 40 ans atteintes de pathologies malignes, un taux de consultation en oncofertilité inférieur à 10 % (90). Nos résultats sont donc très encourageants.

2) Cancers concernés pour les femmes les plus fréquemment adressées en PF

Dans notre étude, les femmes atteintes de cancers du sein (44 % de la population), gynécologiques (10 %) et les hémopathies malignes (10 %) représentent les principales pathologies pour laquelle la proposition de PF a été réalisée, avec une prévalence élevée de proposition (respectivement 83 %, 96 % et 74 %). Cela est concordant avec les données de la littérature.

Selon les données nationales de l'INCa, en 2018, les cancers les plus fréquents chez les femmes majeures de moins de 40 ans sont le cancer du sein, le cancer de la thyroïde et le mélanome (1).

Pour le cancer de la thyroïde, la prise en charge initiale est essentiellement chirurgicale, et parfois associée à l'IRA thérapie. Comme décrit précédemment, le risque de gonadotoxicité de ce traitement est mal connu : il n'y a pas de preuve de baisse de la fertilité en cas de traitement par iode radioactif, mais nous disposons de peu d'études à ce sujet. Cette pathologie ne concerne donc pas une indication formelle de PF, et c'est probablement pour cette raison qu'aucune patiente de notre étude n'a reçu d'information à ce sujet. Néanmoins, le traitement peut avoir un impact sur la fertilité en différant le projet de grossesse, puisqu'il est recommandé d'attendre 6 mois après la fin du traitement pour

envisager une grossesse. Il est donc important de tenir compte de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne au moment du diagnostic, d'autant plus si plusieurs traitements par iode radioactif sont envisagés.

La discussion concernant la fertilité pourrait donc être revisitée dans ces indications, au vu des connaissances dans les autres pathologies.

Pour les mélanomes, dans la plupart des cas le traitement repose sur une exérèse chirurgicale exclusive, sans risque pour la fertilité. Pour d'autres, un traitement par immunothérapie peut être administré, à risque inconnu de gonadotoxicité lui aussi. De la même manière, cette prise en charge diffère un éventuel projet de grossesse, car il est recommandé une contraception efficace jusqu'à 5 mois après la fin du traitement par immunothérapie. Dans notre population, le taux de proposition de PF est de 16,7 % chez les femmes atteintes de mélanomes (2 patientes/12).

L'abord de la problématique fertilité chez les femmes jeunes atteintes de mélanome localisé, devrait idéalement être discuté et possiblement ajouté aux standards de prise en charge dans les années qui viennent.

Par ailleurs, certaines patientes pour lesquelles le pronostic semble être plus engagé, ne se voient pas forcément proposer de préservation de la fertilité. Ce constat concerne les tumeurs cérébrales ou certains sarcomes par exemple, avec un enjeu probablement moindre de la PF du fait d'un pronostic plus péjoratif.

En effet, si les taux de proposition sont élevés dans les populations à indication reconnue de PF dans notre étude, dans la population « indication potentielle de PF », le taux de proposition est bien inférieur à celui des indications reconnues de PF, avec un taux à 32,7 %. Hormis la moindre proposition dans le cas de pronostics péjoratifs, il peut aussi être expliqué par l'utilisation de thérapeutiques à risque faible ou inconnu de gonadotoxicité.

Il s'agit par exemple de la chimiothérapie à base de platines seuls dans le cadre des cancers ORL, à risque inconnu de gonadotoxicité selon les dernières recommandations (39), ou de la chimiothérapie par FOLFOX dans la prise en charge de cancers digestifs, à faible risque d'altération de la fertilité.

Comme décrit en introduction, la probabilité de survenue d'une altération de la fertilité peut être très variable selon le type de traitement et les doses employées, mais aussi selon l'âge des patientes.

Dans le cadre de cancer du sein RH+ HER2- sans indication de chimiothérapie, une hormonothérapie est prescrite en situation adjuvante, pour 5 à 10 ans. Il n'est pas démontré d'impact péjoratif de l'hormonothérapie sur la fertilité des femmes, mais ce traitement prescrit pour plusieurs années, diffère d'autant, ou au moins de 2 à 3 ans, le projet de grossesse. En effet, une interruption de l'hormonothérapie peut se discuter à 2 ans de la rémission du cancer dans le cadre d'un désir de grossesse. On peut assister dans l'intervalle à une diminution de la réserve ovarienne, quantitative et qualitative. Il convient donc d'évaluer la réserve ovarienne des patientes pour lesquelles un projet de grossesse doit être différé, au plus tôt dans leur prise en charge.

Dans notre étude, 15 femmes sur les 36 concernées ont reçu une proposition de PF (41,6 %). Sept d'entre elles ont bénéficié d'une vitrification ovocytaire après stimulation de l'ovulation.

3) Facteurs prédictifs de la proposition de PF

Dans notre étude, l'âge au diagnostic plus âgé (OR 0,92 IC95 (0,86-0,99)), la parité (moins de proposition quand la parité augmente), les hémopathies malignes (OR 0,26 IC95 (0,12-0,58)) et l'urgence à débiter un traitement (OR 0,18 IC95 (0,049-0,647)) étaient inversement associés à la proposition de PF. Un traitement par chimiothérapie (OR 10,55 IC95 (4,82-23,10)) et par chirurgie pelvienne (OR 25,96 IC95 (2,02-333,04)) étaient prédictifs d'une proposition de PF.

Il est important que la proposition de préservation de fertilité faite par les cliniciens soit indépendante de la parité et de l'âge des patientes, et délivrée de façon objective.

4) Barrières à la proposition de PF selon les données de la littérature

➤ Le délai de prise en charge est un des principaux freins évoqués par les professionnels de santé, par crainte d'un retard à la mise en œuvre des traitements oncologiques. Dans notre étude, des reports de traitement pour PF ont dû être faits dans 11 cas, avec un report médian de 13 jours. En effet, les délais de prise en charge en PMA sont actuellement très réduits, notamment pour la MIV et la CTO. Pour la VO, les délais ont été rendus acceptables avec l'utilisation des protocoles « random start », d'autant plus que cette technique n'a pas d'impact négatif sur le nombre d'ovocytes matures vitrifiés (91).

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la PF sur les traitements du cancer. Des reports à l'initiation des traitements ont été décrits, allant de 6 à 8 jours, sans différence significative en

comparaison aux femmes ne recevant pas de PF. Les données de survie sans progression et de survie globale sont équivalentes dans les deux groupes de patientes. Ces données sont donc rassurantes (92–94). Il n’a pas été mis en évidence de différence significative en termes de récurrence dans les cas de reports de traitement pour PF, indépendamment de l’âge, du stade du cancer et des doses de gonadotrophines utilisées. (95)

➤ Un éventuel effet péjoratif des techniques de PF elles-mêmes sur le risque de rechute de la maladie est ou a été un autre frein à sa proposition. La principale inquiétude concerne la stimulation ovarienne en cas de cancer du sein, car il s’agit dans un grand nombre de cas d’une tumeur « hormono-dépendante ». Si la prise en charge est en situation néoadjuvante, la PF est réalisée tumeur en place ; si elle est adjuvante, la stimulation intervient après exérèse de la tumeur. Les pratiques peuvent être différentes selon les centres d’AMP. De manière générale, en cas de chimiothérapie néoadjuvante, les patientes se voient proposer plutôt une MIV avec recours plus rare à une stimulation. Il pourra aussi se discuter une CTO, seule ou associée à la MIV. Dans les situations de prise en charge adjuvante, la vitrification ovocytaire est généralement réalisée. Enfin, les nouvelles méthodes de stimulation utilisant une anti-aromatase, le Letrozole permettent de rassurer les oncologues concernant de potentiels effets adverses sur la maladie en cas de cancers RH+.

Les données de suivi après préservation de fertilité sont globalement très rassurantes : Rodriguez-Wallberg et al. n’ont pas montré de sur-risque de récurrence du cancer du sein suite à une stimulation hormonale (27). D’autres études se sont intéressées à la stimulation hormonale avec l’utilisation de Tamoxifène® ou de Letrozole®, afin de limiter l’hyper-oestrogénie en cours de stimulation (63,96). Elles n’ont pas mis en évidence de sur-risque mais ce sont des études rétrospectives, avec de faibles niveaux de preuves. L’utilisation de ces protocoles en particulier utilisant le Letrozole se sont généralisés en France et à l’international dans les dernières années, chez les femmes porteuses de cancers hormono-dépendants. Concernant la prise en charge en situation néoadjuvante, peu de données sont disponibles mais ces dernières semblent cependant rassurantes quant à l’utilisation de la stimulation hormonale dans ce contexte (97).

➤ Certaines patientes n’ont pas reçu de proposition de PF car considérées non-éligibles, du fait de lourdes comorbidités, ou d’un pronostic oncologique jugé défavorable. Pour d’autres, surtout dans le cas d’hémopathie malignes (leucémies), ou de certains sarcomes, la proposition de PF n’a pas été réalisée car il y avait une nécessité à débiter une chimiothérapie en urgence. Des analogues de la GnRH ont été introduits de façon concomitante à la chimiothérapie pour certaines d’entre elles, mais souvent dans un objectif d’induction d’aménorrhée pour éviter les risques hémorragiques.

Comme décrit précédemment, le rôle bénéfique des GnRHa dans la PF reste assez controversé en dehors du cancer du sein.

Dans notre étude, ils ont principalement été prescrits en cours de chimiothérapie, en complément de techniques de cryopréservation, notamment dans le cadre de cancer du sein.

Au total, 20 femmes ont reçu des GnRHa seuls, dont 10 qui ont refusé une prise en charge en PF, et 4 qui ont été considérées non éligibles pour une cryopréservation après consultation en centre d'AMP. Les GnRHa n'ont donc pas représenté une alternative à la PF dans notre étude.

A noter que dans cette étude leur utilisation a nettement augmenté depuis juillet 2018, date à laquelle a été publiée la méta-analyse et revue de la littérature de Lambertini et al. étudiant leur bénéfice en cours de chimiothérapie dans le cadre du cancer du sein (84). Depuis cette date, l'utilisation de ces analogues chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein est recommandée dans l'objectif de préservation de la fonction ovarienne endocrine, avec des données moins claires sur la préservation de fertilité (86). En effet, leurs effets bénéfiques sur la fertilité ne sont pas objectivables à long terme en raison de l'absence de données suffisantes dans la littérature. Selon l'INCa, ils ne peuvent être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité.

➤ Parmi les autres barrières évoquées à la proposition de PF, l'une d'elles peut être le manque de connaissance des professionnels de santé sur l'impact des traitements sur la fertilité, mais surtout sur les techniques de préservation envisageables. En effet, une enquête nationale de Sallem et al. conduite en 2018 a mis en évidence que 36 % des médecins interrogés estimaient leurs connaissances très insuffisantes vis-à-vis des techniques de PF. (98) Précédemment, Préaubert et al. avaient décrit en 2013, parmi les 225 médecins ayant répondu à leur enquête, que plus de la moitié de l'effectif avait déclaré avoir un manque d'informations sur les techniques et indications de PF. (99)

Cela est encore plus marqué si l'on compare les connaissances sur les techniques de PF chez les femmes et chez les hommes. En effet, les techniques de PF concernant les femmes sont plus récentes et complexes que les techniques de PF chez les hommes, et donc moins bien connues ; il a été démontré que le sexe féminin était un facteur probabiliste d'une moindre information des patients quant à une possibilité de PF. Armuand et al. (100) ont comparé les informations reçues sur la préservation de fertilité en oncologie entre hommes et femmes : 80 % des hommes interrogés ont déclaré avoir reçu des informations sur l'impact des traitements sur la fertilité contre 48 % pour les femmes ; 68 % des hommes ont reçu une information sur la préservation de fertilité contre 14 % des femmes.

➤ Une autre cause évoquée est la difficulté pour les professionnels de santé à adresser les patientes dans les services de PMA de manière facilitée. Cela est retrouvé dans l'étude de Préaubert et al. (99), où il a été rapporté par les médecins correspondants des difficultés à contacter les spécialistes en oncofertilité dans 43 % des cas. D'où l'importance d'une filière bien tracée pour les oncologues, afin de savoir exactement à quel centre adresser les patientes, pour que leur prise en charge soit la plus efficiente.

Notre étude a volontairement été conduite dans une institution où l'accès à la préservation de fertilité est organisé, avec une prise en charge et des filières bien rodées.

On peut sans doute imaginer que dans notre étude, l'information sur l'altération potentielle de la fertilité a été évoquée à certaines patientes, mais non tracée dans le dossier médical.

Cependant, malgré ces hypothèses, et au vu des données de la littérature, on peut supposer que certaines femmes dans notre étude n'ont reçu aucune information sur la PF, indépendamment de l'existence d'accès et de filières.

5) Facteurs prédictifs de l'acceptation des femmes à qui une PF est proposée

Dans notre étude, l'âge au diagnostic plus âgé (OR 0,789 IC95 (0,72-0,87)) et la parité (moins d'acceptation quand la parité augmente) étaient inversement associés à l'acceptation de PF, en analyse multivariée. Le cancer du sein (OR 3,833 IC95 (1,32-11,13)) est prédictif de l'acceptation. L'ensemble de ces facteurs est relativement intuitif.

Peu de données de la littérature sont disponibles concernant l'acceptation de la PF chez des femmes avec cancer. La plupart des femmes qui ont accepté la préservation de la fertilité ont signalé un fort désir de maternité, tandis que les femmes qui ont refusé avaient tendance à déclarer un fort désir de survivre au cancer, et une crainte d'un impact négatif de la PF sur leur pronostic. La plupart des participantes ont été influencées par leur conjoint, amis, parents et cliniciens. (101) Nous ne disposons pas ici de telles données.

Le conseil en oncofertilité a lieu quelques jours après le diagnostic de cancer et les techniques de PF doivent idéalement être réalisées avant le début du traitement gonadotoxique. Le choix pour les patientes d'accepter ou non une PF est donc complexe, et doit être fait rapidement. Dans ce contexte, des outils d'aide à la décision sont en cours de développement, afin « *d'aider les patientes à choisir les*

options de PF les plus adaptées à leur situation. Il permet d'aborder leurs préférences quant à la mise en place ou non de techniques de PF » (102).

6) Facteurs prédictifs de la réalisation de PF

Dans notre étude, en analyse multivariée, l'âge au diagnostic (OR 0,88 IC95 (0,78-0,99)) et la parité (moins de réalisation quand la parité augmente) étaient inversement associés à la réalisation de PF. Un diagnostic de tumeur gynécologique (OR 28,7 IC95 (2,48-332,32) était prédictif de la réalisation de PF.

Aucune caractéristique socio-démographique des femmes de notre étude (catégorie socio-professionnelle, indice de défaveur sociale FDEP) n'avait d'impact sur la proposition, l'acceptation, ou la réalisation de PF.

Dans notre étude, lorsque la consultation d'oncofertilité était réalisée, plus de 80 % des patientes avaient ensuite eu une PF, soit 24 % de la population totale.

Ces résultats sont discordants avec ceux retrouvés dans la littérature plus ancienne. Dans l'étude de Goodman et al. (103) seulement 26,8 % des patientes éligibles vues en consultation ont finalement bénéficié d'une technique de PF. Selon Letourneau et al. en 2012, 5 % des patientes ont bénéficié d'une consultation en oncofertilité, et 4 % ont eu une technique de PF (104).

Ruggeri et al. ont décrit en 2019, chez 297 femmes européennes atteintes d'un cancer du sein : 54 % d'entre elles n'avaient pas encore accompli leur projet parental au diagnostic, 67 % ont reçu une information concernant la fertilité avant de débiter le traitement, 27 % ont utilisé des stratégies de préservation de la fertilité. En analyse multivariée, la nulliparité était la seule variable significativement associée aux préoccupations de fertilité de la part des patientes au moment du diagnostic. (105)

Nos données récentes sont donc extrêmement rassurantes sur l'expansion de l'accès des femmes à la PF dans les dernières années.

7) Importance de l'information sur la fertilité

Chez la femme, il n'y a pas à ce jour d'étude de cohorte d'acceptabilité des procédures de préservation de la fertilité. En revanche, il est clairement démontré une influence positive sur la qualité de vie des patientes ayant reçu une information dédiée sur la PF. Pour les patientes qui n'ont pu bénéficier des techniques de préservation, il est décrit un moindre sentiment de regrets et de pertes de chances

lorsqu'elles ont été préalablement informées des possibilités (104). L'offre de PF apparaît donc essentielle car les problèmes de fertilité ont un impact psychologique important chez les femmes en âge de procréer (106).

Chaque patiente doit pouvoir évoquer cette information avec son oncologue, et un médecin spécialiste de la fertilité si besoin, avant le début du traitement. Une étude rétrospective menée en Allemagne sur le ressenti vis-à-vis de l'infertilité auprès de 149 jeunes patients (dont 99 femmes de 18 à 45 ans) ayant eu un cancer, montre que 47 % des femmes considèrent comme important d'être informées sur leur fertilité future. (107) 57 % des femmes en ont discuté avec leur oncologue et 17 % d'entre elles avec un spécialiste de la fertilité. Les patientes rapportent un plus haut niveau de satisfaction lors de la discussion avec un spécialiste de la reproduction qu'avec leur oncologue (taux de satisfaction : 82 % versus 48 %). La fertilité est donc un thème primordial pour les patientes jeunes atteints d'un cancer.

Dans une étude suédoise réalisée chez des patients en rémission, 3 à 7 ans après leur diagnostic de cancer, 44,8 % des femmes guéries d'un cancer qui avaient fait une PF exprimaient encore un désir d'enfant après le traitement du cancer. Ce groupe se caractérisait par son jeune âge et le fait qu'elles n'avaient pas d'enfant au moment du diagnostic. 17 % des patientes qui n'avaient pas de désir d'enfant au diagnostic en ont eu un après le traitement (108). Cette étude attire l'attention sur le fait que certains patients se disant initialement non intéressés par un désir d'enfant le deviennent après traitement et cela d'autant plus qu'ils sont plus jeunes et n'ont pas eu d'enfant. Il ne faut donc pas restreindre la proposition de PF aux seules femmes qui expriment un désir d'enfant au moment du traitement.

8) Grossesses, souhaits et réalisation

Dans notre étude, des données sont manquantes concernant le désir de grossesse des patientes après traitement, les grossesses obtenues, ainsi que leur issue. Il s'agit d'une des faiblesses de notre travail.

Au total, 16 % des femmes déclarent un désir de grossesse après traitement.

Parmi celles ayant bénéficié d'une PF, 61 patientes ont eu au moins une grossesse. Toutes les grossesses ne sont probablement pas recensées, surtout si elles n'aboutissent pas à une naissance. Nous ne connaissons pas le mode d'obtention des grossesses pour la plupart des femmes. Parmi ces 61 patientes, il avait été identifiée une infertilité post-traitement pour 9 femmes, adressées en AMP. Nous pouvons supposer, sans l'affirmer, que leur grossesse ait été obtenue grâce à l'AMP.

Les données de la littérature proviennent principalement de données rétrospectives. La principale limite est l'absence de connaissance du nombre de femmes ayant essayé de concevoir, rapporté aux nombres de grossesse et accouchements.

L'étude de Stensheim et al. (109) sur 27 556 survivants, dont 1 240 femmes, a montré une diminution des chances de grossesse de 67 % chez les femmes traitées pour cancer du sein comparativement à la population générale après ajustement sur l'âge, le niveau socio-éducatif, la parité et la période de diagnostic. Cette étude a confirmé que les femmes sont davantage pénalisées concernant leur fertilité ultérieure que les hommes, comme cela avait été décrit par Armuand et al. en 2015. (110)

Cependant, l'absence de grossesse chez ces patientes ne sous-entend pas qu'elles souffrent d'infertilité. Plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer ceci : la première concerne le statut des patientes face à la maladie avec la notion de maladie évolutive ou l'éventuelle rechute qui contre-indiqueraient une grossesse. Ensuite, la crainte des patientes d'être confrontées à une rechute de leur maladie si elles sont enceintes, notamment dans le cancer du sein. Par conséquent, les chiffres en termes d'incidence de grossesse sont sans doute potentiellement biaisés. (111)

Deux études ont évalué l'évolution du désir de grossesse entre le moment du diagnostic et l'après-traitements chez des patientes ayant un cancer du sein. Ces dernières ont montré que pour la moitié des patientes ce désir de grossesse n'existait plus après les traitements (112,113). Certaines de ces patientes semblent renoncer à leur projet de grossesse.

Cependant, selon VICAN 5, la plupart des sujets sans altération de la fertilité rapportée déclare que le cancer n'a pas influencé leur projet parental (dont 51,1 % des femmes). Lorsque ces projets ont changé, les sujets, particulièrement les femmes, déclarent davantage d'annulation, de diminution ou de report que de renforcement de leur projet parental (28,1 % versus 4,2 % des femmes). 14,9 % des femmes ont tenté d'avoir une grossesse.

9) Forces et faiblesses de l'étude

Une des forces de notre étude est l'effectif de la population, car incluant 792 femmes dont 507 pour laquelle une indication de PF est reconnue par tous les sociétés internationales. Toutes les pathologies malignes sont incluses dans notre travail.

Les données de la littérature s'intéressent principalement aux cancers du sein, gynécologiques et hémopathies malignes. Ceux-ci représentent tout de même la majorité de notre population. Les autres types de cancer sont probablement moins représentés car ils sont moins fréquents chez les femmes

jeunes, leur prise en charge est moins à risque d'altération de la fertilité, et les pronostics sont parfois plus réservés.

Une autre force est que cette étude soit réalisée en France et dans un centre spécialisé, dans une situation où il n'y a aucune barrière ni de prise en charge financière ni d'accès médical à la préservation de fertilité, avec des parcours de soins déjà existants et bien définis. Cette étude peut donc évaluer réellement, dans ces conditions « idéales » quels sont les taux de proposition, acceptation et réalisation de PF.

Un autre avantage de notre étude est d'élargir la problématique très au-delà des situations habituelles de PF, avec la question des indications et réalisations de PF chez des femmes ayant des risques clairs d'infertilité et de retard de projet parental, mais sans indication formellement reconnue. Notre étude ouvre la voie à une discussion dans ces situations.

Une des limites de notre étude est le fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective. Par conséquent, certaines données sont manquantes, concernant notamment le projet parental des patientes au diagnostic, une éventuelle infertilité connue. Même si notre objectif principal et nos premiers objectifs secondaires ne concernaient pas les réalisations de grossesse, nous aurions aimé avoir plus de données concernant cela : cependant, après traitement, le désir de grossesse des patientes n'était que très rarement recensé. Il l'était principalement devant l'absence de grossesse après plusieurs mois d'exposition, lorsque les patientes étaient adressées en PMA. De la même manière, nous n'avons que très peu d'information sur le mode d'obtention des grossesses et leur délai après arrêt de la contraception. Nous ne disposons pas de données sur le taux d'aménorrhée post-chimiothérapie, et la prévalence réelle de l'infertilité post-traitement.

Le recul de notre étude est de 3 ans en moyenne. Dans le suivi du cancer du sein, qui représente 44 % de notre population, une grossesse est généralement autorisée entre 2 et 3 ans de la rémission. Il sera donc intéressant de suivre l'évolution de l'incidence des grossesses dans cette population, année après année.

10) Quels sont les enseignements principaux de notre étude ?

Les propositions de PF chez les femmes ayant des indications reconnues, dans un centre de référence, sont faites dans 83,6 % des cas, avec une augmentation au cours du temps. Les propositions en

situation de risque non clairement reconnu sont plus rares (32,7 %) et méritent des études et une clarification des indications, avec recommandations.

Il n'y a pas de barrière d'ordre social à la proposition, l'acceptation et la réalisation de la PF dans cette étude. Les facteurs limitants sont le plus souvent l'âge plus élevé et la parité antérieure, à la fois sur la proposition, l'acceptation et la réalisation, avec également l'urgence à débiter un traitement et les hémopathies malignes retrouvés comme inversement associés à la proposition de PF, de façon indépendante. Les tumeurs gynécologiques, le traitement par chimiothérapie ou chirurgie pelvienne sont prédictifs d'une proposition de PF plus fréquente. Si l'âge et la parité peuvent être des motifs recevables de non acceptation de PF en raison des choix des femmes, ils ne peuvent l'être pour la proposition de PF par les médecins. Il est donc important de sensibiliser les médecins et soignants à la délivrance d'une information objective quel que soit l'âge et la parité de la femme présentant une indication de PF.

11) Perspectives

Des études sont nécessaires concernant la gonadotoxicité de tous les traitements émergents, tels que l'immunothérapie et les thérapies ciblées, et leur impact objectif sur la fertilité et le retard au projet parental. Le présent domaine est évolutif, et requiert une évolution des recommandations nationales ou internationales, prenant en compte certaines pathologies non incluses dans les référentiels existants. La collaboration d'équipes pluridisciplinaires, non seulement pour la prise en charge mais également pour le suivi et l'analyse long-terme des données, est essentielle.

Gustave Roussy vient de se doter en 2021 d'une RCP dédiée à l'oncofertilité, ce qui semble indispensable au vu des données de cette étude. La mise en place par chaque centre d'un réseau permettant d'évaluer de façon pluridisciplinaire le risque d'altération de la fertilité, les possibilités de PF avant initiation de traitement gonadotoxique, les techniques de PF disponibles en fonction de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne, du type de cancer, et des traitements proposés est cruciale.

Un suivi après traitement devrait être organisé, afin de disposer des données robustes et pouvoir améliorer les indications de prise en charge en oncofertilité. Par ailleurs, il permettrait aussi d'avoir des données importantes sur l'impact des traitements utilisés en PF, sur les délais de traitement du cancer, et sur la survie des patientes.

CONCLUSION

La préservation de fertilité doit faire partie intégrante de la prise en charge des patientes en contexte oncologique. Les sociétés nationales et internationales recommandent le conseil en oncofertilité au diagnostic de toutes les femmes en âge de procréer, quel que soit leur stade. Il doit être réalisé au plus tôt, si possible avant initiation des traitements gonadotoxiques, en concertation avec oncologues, médecins de la reproduction et chirurgiens. Ce conseil vise à clarifier les effets gonadiques possibles, y compris l'IOP et l'infertilité, ainsi qu'à discuter clairement de toutes les stratégies disponibles pour les prévenir. L'objet de ce travail était de faire un état des lieux de la proposition de PF dans le cadre de pathologies malignes à l'Institut Gustave Roussy, entre 2015 et 2019. Nos résultats montrent que plus de la moitié des patientes reçoivent une proposition de PF, mais celle-ci est très variable en fonction des indications et des types de cancer. Elle est principalement réalisée pour les cancers du sein, gynécologiques, et les hémopathies malignes, hors urgence thérapeutique. Il persiste toutefois des inégalités dans l'accès aux consultations d'oncofertilité. Les facteurs limitants sont le plus souvent l'âge plus élevé et la parité antérieure, à la fois sur la proposition, l'acceptation et la réalisation de PF. Cette étude élargit la problématique de PF pour des femmes ayant des risques d'infertilité et de retard au projet parental pour lesquelles il n'existe pas encore d'indication formellement reconnue de PF. Quoi qu'il en soit, la collaboration d'équipes pluridisciplinaires est cruciale, afin d'évaluer le risque d'altération de la fertilité, les possibilités de PF et organiser une prise en charge efficiente pour ces femmes. Un suivi après traitement doit être organisé, afin de disposer de données robustes pour pouvoir mieux cibler les femmes concernées par la PF, et améliorer les indications de prise en charge en oncofertilité.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir
2. Préservation de la fertilité et cancer INCa/ABM.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/preservation_de_la_fertilite_et_cancer_mel_20171120.pdf
3. Santé publique France. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: /notices/estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau
4. Insee statistiques - âge moyen de la mère à l'accouchement [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/:~:text=1.,accouchement%20atteint%2030,8%20ans>.
5. Evans DG, van Veen EM, Byers HJ, Evans SJ, Burghel GJ, Woodward ER, et al. High likelihood of actionable pathogenic variant detection in breast cancer genes in women with very early onset breast cancer. *J Med Genet*. 23 mars 2021;jmedgenet-2020-107347.
6. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. juin 2009;36(3):237-49.
7. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet Lond Engl*. 14 mars 2015;385(9972):977-1010.
8. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard A-V, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. nov 2017;26(6):461-8.
9. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 juill 2018;33(7):1281-90.
10. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):25-7.
11. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2020;31(12):1664-78.
12. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2020;105(11):dgaa513.

13. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. déc 2001;7(6):535-43.
14. Wallace WHB, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child*. juin 2003;88(6):493-6.
15. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. avr 2005;6(4):209-18.
16. Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Hum Reprod Update*. 28 févr 2020;26(2):161-73.
17. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *BioMed Res Int*. 2014;2014:482968.
18. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr*. nov 2013;225(6):320-4.
19. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2018;36(28):2854-62.
20. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. oct 2012;18(5):525-35.
21. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. déc 1999;140(12):5789-96.
22. Roness H, Kalich-Philosoph L, Meiorow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update*. oct 2014;20(5):759-74.
23. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2006;24(7):1045-51.
24. Meiorow 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. *Hum Reprod Oxf Engl*. juin 2007;22(6):1626-33.
25. Meiorow D, Wallace WH. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med*. 18 juin 2009;360(25):2682; author reply 2682-2683.
26. Miller JJ, Williams GF, Leissring JC. Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. *Am J Med*. avr 1971;50(4):530-5.
27. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2018;167(3):761-9.

28. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP, Green DM, Leisenring WM, Stovall M, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 mars 2018;124(5):1044-52.
29. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2013;9(12):735-49.
30. Policiano C, Subirá J, Aguilar A, Monzó S, Iniesta I, Rubio Rubio JM. Impact of ABVD chemotherapy on ovarian reserve after fertility preservation in reproductive-aged women with Hodgkin lymphoma. *J Assist Reprod Genet*. juill 2020;37(7):1755-61.
31. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2013;31(2):231-9.
32. Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging*. août 2011;3(8):782-93.
33. Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res*. 1 nov 2007;67(21):10159-62.
34. Poorvu PD, Hu J, Zheng Y, Gelber SI, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. Treatment-related amenorrhea in a modern, prospective cohort study of young women with breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 27 juill 2021;7(1):99.
35. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 1 avr 2012;118(7):1933-9.
36. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 26 mars 2014;12:26.
37. Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, et al. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 23 juill 2021;11(8):704.
38. Hamy A-S, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, et al. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online*. mars 2016;32(3):299-307.
39. Zhao J, Liu J, Chen K, Li S, Wang Y, Yang Y, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2014;145(1):113-28.
40. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast Edinb Scotl*. 3 août 2021;59:327-38.
41. NOLVADEX 20 mg cp enr [Internet]. VIDAL. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nolvadex-20-mg-cp-enr-11913.html>

42. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 juill 2018;379(2):122-37.
43. Lambertini M, Campbell C, Bines J, Korde LA, Izquierdo M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 1 janv 2019;111(1):86-94.
44. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Kawabata I. Ovarian function following targeted anti-angiogenic therapy with bevacizumab. *Mol Clin Oncol.* juin 2017;6(6):807-10.
45. Hassel JC, Livingstone E, Allam JP, Behre HM, Bojunga J, Klein HH, et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open.* 23 août 2021;6(5):100248.
46. Piek MW, Postma EL, van Leeuwen R, de Boer JP, Bos AME, Lok C, et al. The Effect of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Function and Fertility in Female Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* avr 2021;31(4):658-68.
47. van Velsen EFS, Visser WE, van den Berg SAA, Kam BLR, van Ginhoven TM, Massolt ET, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* avr 2020;30(4):580-7.
48. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* avr 2018;28(4):522-7.
49. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* janv 2015;25(1):133-8.
50. Préservation de la Fertilité. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014;34(5):513.
51. Préservation de la fertilité et cancer - Synthèse - Ref : RRESYNTCATFERT21 [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Synthese>
52. Préservation de la fertilité et cancer - Thésaurus - Ref : RRETHESCATFERT21 [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Thesaurus>
53. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 4 janv 2016;14:1.
54. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2018;36(19):1994-2001.
55. 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. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052.

56. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
57. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175985.
58. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. août 2016;33(8):971-80.
59. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril*. déc 2013;100(6):1681-1685.e1.
60. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4347-53.
61. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 mai 2017;32(5):1033-45.
62. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:574669.
63. Letourneau J, Juarez-Hernandez F, Wald K, Ribeiro S, Wang A, McCulloch CE, et al. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 26 juill 2021;
64. Rothé F, Lambertini M, Goldrat O, Maetens M, Bareche Y, Blanc J, et al. Circulating Tumor DNA to Interrogate the Safety of Letrozole-Associated Controlled Ovarian Stimulation for Fertility Preservation in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021;11:686625.
65. Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2016;31(3):623-9.
66. Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril*. avr 2013;99(5):1182-8.
67. Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, Valtat S, Ziol M, Eustache F, et al. Serum antimüllerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. *Fertil Steril*. févr 2019;111(2):357-62.
68. Sonigo C, Simon C, Boubaya M, Benoit A, Sifer C, Sermondade N, et al. What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation? *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2016;31(7):1493-500.

69. Sermondade N, Grynberg M, Comtet M, Valdelievre C, Sifer C, Sonigo C. Double-in vitro maturation increases the number of vitrified oocytes available for fertility preservation when ovarian stimulation is unfeasible. *Sci Rep.* 29 oct 2020;10(1):18555.
70. Grynberg M, Mayeur Le Bras A, Hesters L, Gallot V, Frydman N. First birth achieved after fertility preservation using vitrification of in vitro matured oocytes in a woman with breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2020;31(4):541-2.
71. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, Prades-Borio M, Marzouk F, de Lambert G, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mai 2019;98(5):630-7.
72. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* août 2017;24(8):1111-20.
73. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119867357.
74. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med.* 26 oct 2017;377(17):1657-65.
75. von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet.* janv 2018;297(1):257-67.
76. HAS - Cancer invasif du col utérin [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf
77. Kasius JC, van der Velden J, Denswil NP, Tromp JM, Mom CH. Neo-adjuvant chemotherapy in fertility-sparing cervical cancer treatment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* sept 2021;75:82-100.
78. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Luton D, Koskas M. [Fertility-sparing management of endometrial cancer and atypical hyperplasia]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* févr 2017;45(2):112-8.
79. Synthèse - Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - Ref : RECOKOVAIRES19 [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Conduites-a-tenir-initiales-devant-des-patientes-atteintes-d-un-cancer-epithelial-de-l-ovaire>
80. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* sept 2015;19(18):3418-25.
81. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* août 2019;45(8):1328-40.
82. Oktay K, Rodriguez-Wallberg K, Munster P. Ovarian protection during adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2268-9.

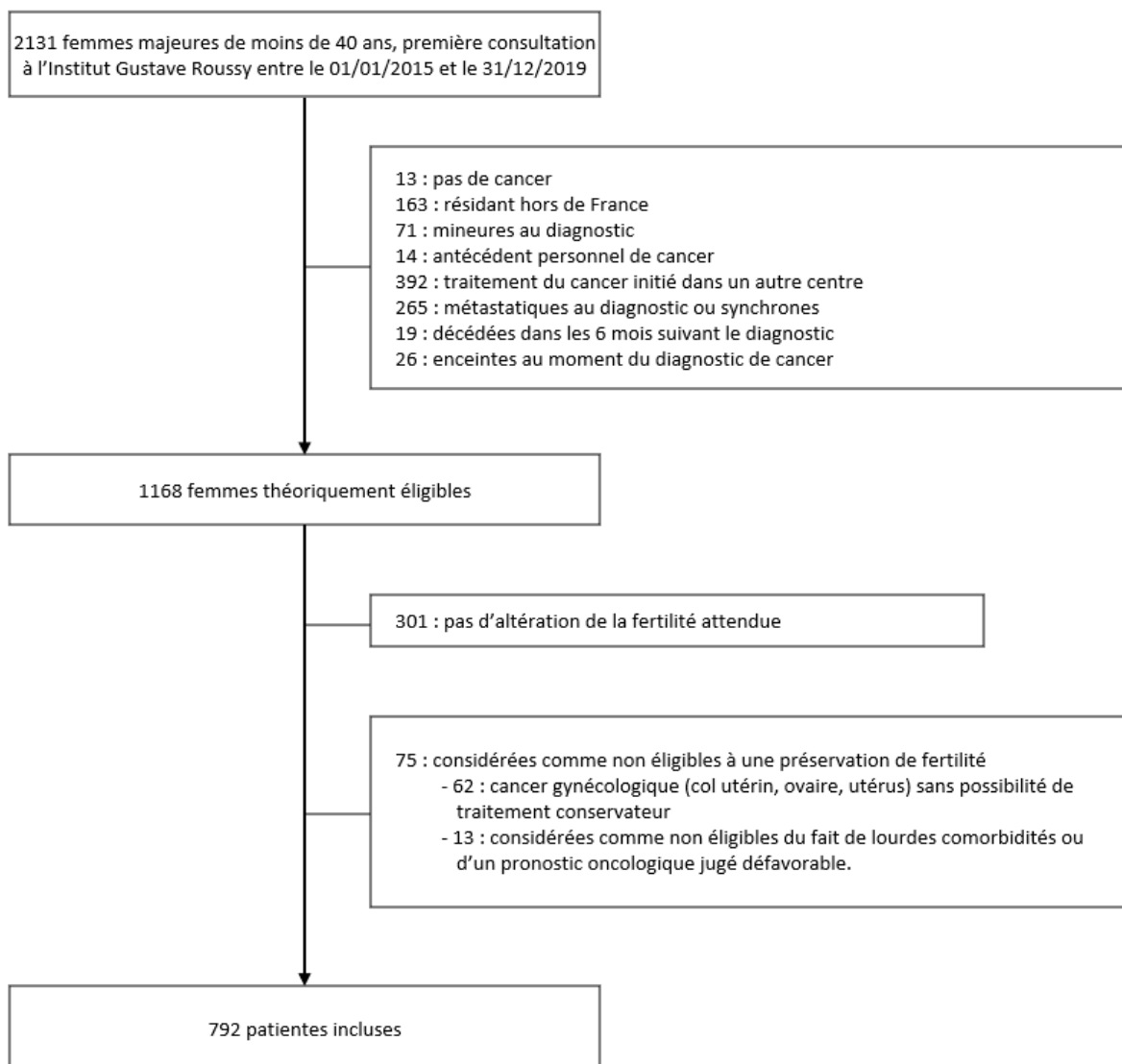
83. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 2018;51(1):77-86.
84. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2018;36(19):1981-90.
85. Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(1):59-61.
86. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. août 2019;30(8):1194-220.
87. INSERM CépiDc - France - Répartition de l'indice de défavorisation sociale FDep15 à l'échelle communale - 2015 [Internet]. geo.data.gouv.fr. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://geo.data.gouv.fr/fr/datasets/4db7e21edb3c4c0aef6e2149d9988b15f7d4fdb5>
88. Jegaden M, Bouhnik A-D, Préau M, Bendiane M-K, Peretti-Watel P, Mancini J, et al. Fertility status perception, fertility preservation and desire to have children in cancer survivors: French VICAN survey. *Future Sci OA*. déc 2018;4(10):FSO343.
89. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5952-7.
90. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CCM, Braat DDM, Nelen WLDM. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 10 oct 2014;29(10):2228-37.
91. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. déc 2013;100(6):1673-80.
92. D'Hondt C, Vanhoeij M, Van Moer E, Segers I, Fontaine C, Tournaye H, et al. Fertility preservation does not delay the initiation of chemotherapy in breast cancer patients treated with adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2020;184(2):433-44.
93. Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, Kennedy P, Thomas AM, Partridge AH, et al. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 23 juin 2021;
94. Letourneau JM, Wald K, Sinha N, Juarez-Hernandez F, Harris E, Cedars MI, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer*. 1 févr 2020;126(3):487-95.

95. Moravek MB, Confino R, Lawson AK, Smith KN, Kazer RR, Klock SC, et al. Predictors and outcomes in breast cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2021;186(2):429-37.
96. Dahhan T, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 nov 2013;(11):CD010240.
97. Hudson JN, Stanley NB, Nahata L, Bowman-Curci M, Quinn GP. New Promising Strategies in Oncofertility. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017;2(2):67-78.
98. Sallem A, Shore J, Ray-Coquard I, Ferreux L, Bourdon M, Maignien C, et al. Fertility preservation in women with cancer: a national study about French oncologists awareness, experience, and feelings. *J Assist Reprod Genet.* oct 2018;35(10):1843-50.
99. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. [Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* mai 2013;42(3):246-51.
100. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2012;30(17):2147-53.
101. Hershberger PE, Sipsma H, Finnegan L, Hirshfeld-Cytron J. Reasons Why Young Women Accept or Decline Fertility Preservation After Cancer Diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN.* févr 2016;45(1):123-34.
102. Benoit A, Grynberg M, Morello R, Sermondade N, Grandazzi G, Moutel G. Does a web-based decision aid improve informed choice for fertility preservation in women with breast cancer (DECISIF)? Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 10 févr 2020;10(2):e031739.
103. Goodman LR, Balthazar U, Kim J, Mersereau JE. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2012;27(7):2076-81.
104. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 15 mars 2012;118(6):1710-7.
105. 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. *Breast Edinb Scotl.* oct 2019;47:85-92.
106. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer.* 15 nov 2015;121(22):3938-47.
107. Geue K, Richter D, Schmidt R, Sender A, Siedentopf F, Brähler E, et al. The desire for children and fertility issues among young German cancer survivors. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* mai 2014;54(5):527-35.

108. Armuand GM, Wettergren L, Rodriguez-Wallberg KA, Lampic C. Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2014;22(10):2805-12.
109. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 1 sept 2011;129(5):1225-36.
110. Armuand GM, Wettergren L, Rodriguez-Wallberg KA, Lampic C. Women more vulnerable than men when facing risk for treatment-induced infertility: a qualitative study of young adults newly diagnosed with cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. févr 2015;54(2):243-52.
111. Elies A, Salakos E, Rouzier R. [Desire for pregnancy and breast cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2019;106(12S1):S53-9.
112. Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast Edinb Scotl*. déc 2009;18(6):345-50.
113. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC, Madlensky L, Pierce JP. Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast Cancer Res Treat*. sept 2010;123(2):477-85.

ANNEXES

ANNEXE 1 - Diagramme de sélection des femmes incluses dans l'étude



ANNEXE 2 - Caractéristiques des patientes dans chaque population

| | Population 1 <i>Indication reconnue</i> N = 507 | Population 2 <i>Indication potentielle</i> N = 107 | Population 3 <i>Pas d'indication à priori</i> N = 178 |
|--|---|--|---|
| Age médian (IC95) | 35 (18-40) | 32 (19-40) | 33 (18-40) |
| ➤ Parité | | | |
| 0 | n=196 (38,7 %) | n=54 (50,5 %) | n=56 (31,5 %) |
| 1 | n=97 (19,1 %) | n=23 (21,5 %) | n=47 (26,4 %) |
| 2 | n=151 (29,8 %) | n=23 (21,5 %) | n=45 (25,3 %) |
| 3 ou + | n=63 (12,4 %) | n=7 (6,5 %) | n=30 (16,9 %) |
| Comorbidité majeure | n=1 (0,2 %) Antécédent de transplantation rénale | n=1 (0,9 %) Pathologie psychiatrique majeure | n=0 (0 %) |
| Prise en charge antérieure en infertilité | n=23 (4,5 %) | n=3 (2,8 %) | n=2 (1,1 %) |
| ➤ Statut marital | | | |
| En couple ou mariée | n=337 (66,5 %) | n=70 (65,4 %) | n=104 (58,4 %) |
| Célibataire ou séparée | n=170 (33,5 %) | n=37 (34,6 %) | n=74 (41,6 %) |
| ➤ Catégorie socio-professionnelle | | | |
| Agriculteurs exploitants | n=4 (0,8 %) | n=0 (0 %) | n=2 (1,1 %) |
| Artisans, commerçants et chefs d'entreprise | n=12 (2,4 %) | n=3 (2,8 %) | n=1 (0,6 %) |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures | n=125 (24,7 %) | n=32 (29,9 %) | n=35 (19,7 %) |
| Professions intermédiaires | n=81 (16 %) | n=10 (9,3 %) | n=18 (10,1 %) |
| Employés | n=123 (24,3 %) | n=27 (25,2 %) | n=44 (24,7 %) |
| Ouvriers | n=7 (1,4 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| Retraités | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| Autres, personnes sans activité professionnelle | n=155 (30,6 %) | n=35 (32,7 %) | n=78 (43,8 %) |
| ➤ Zone rurale / urbaine | | | |
| Rurale | n=73 (14,4 %) | n=24 (15 %) | n=7 (8,4 %) |
| Quasi-rurale | n=103 (20,3 %) | n=43 (16,8 %) | n=10 (8,4 %) |
| Quasi-urbaine | n=294 (58 %) | n=112 (53,3 %) | n=55 (61,8 %) |
| Urbaine | n=37 (7,3 %) | n=28 (15 %) | n=6 (10,1 %) |
| ➤ Anomalie génétique prédisposante identifiée | | | |
| BRCA1 | n=22 (4,3 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| BRCA2 | n=19 (3,7 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| TP53 | n=7 (1,4 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| PALB2 | n=4 (0,8 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| Lynch | n=1 (0,2 %) | n=3 (2,8 %) | n=0 (0 %) |

ANNEXE 3 - Caractéristiques des cancers dans chaque population

(NB : les types de cancers sont présentés dans le Tableau 3)

| | | Population 1 <i>Indication reconnue</i> N = 507 | Population 2 <i>Indication potentielle</i> N = 107 | Population 3 <i>Pas d'indication à priori</i> N = 178 | |
|--|--|---|--|---|----|
| Stade | Stade I | n=163 (32,1 %) | n=1 (0,9 %) | n=166 (93,2 %) | |
| | Stade II | n=220 (43,4 %) | n=9 (8,4 %) | n=0 (0 %) | |
| | Stade III | n=92 (18,1 %) | n=16 (15 %) | n=12 (6,7 %) | |
| | Stade IV | n=24 (4,7 %) | n=6 (5,6 %) | n=0 (0 %) | |
| Traitement reçu | ➤ Traitement urgent | n=14 (2,8 %) | n=3 (2,8 %) | n=0 (0 %) | |
| | ➤ Chimiothérapie | n=408 (80,5 %) | n=93 (86,9 %) | n=0 (0 %) | |
| | | Néo-adjuvante | n=166 (32,7 %) | n=29 (27,1 %) | -- |
| | | Adjuvante | n=242 (47,7 %) | n=64 (59,8 %) | -- |
| | ➤ Radiothérapie impliquant la sphère gynécologique | n=21 (4,1 %) | n=4 (3,7 %) | n=0 (0 %) | |
| | | Pelvienne externe | n=1 (0,2 %) | n=4 (3,7 %) | -- |
| | | Curiothérapie gynécologique | n=5 (1 %) | n=0 (0 %) | -- |
| | | Radiothérapie pelvienne + curiothérapie | n=4 (0,8 %) | n=0 (0 %) | -- |
| | | Irradiation corporelle totale | n=11 (2,2 %) | n=0 (0 %) | -- |
| | ➤ Chirurgie pelvienne | n= 61 (12 %) | n=6 (5,6 %) | n=0 (0 %) | |
| | | Hystérectomie | n=7 (1,3 %) | n=0 (0 %) | -- |
| | | Trachélectomie | n=25 (4,9 %) | n=0 (0 %) | -- |
| | | Annexectomie unilatérale ou kystectomie | n=13 (2,6 %) | n=4 (3,7 %) | -- |
| | | Hystérectomie + annexectomie bilatérale | n=16 (3,1 %) | n=2 (1,9 %) | -- |
| ➤ Hormonothérapie (durée prévisionnelle) | n=237 (46,7 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | | |
| | 5 ans | n=126 (24,9 %) | -- | -- | |
| | 5 à 10 ans | n=73 (14,4 %) | -- | -- | |
| | 10 ans | n=38 (7,5 %) | -- | -- | |
| ➤ Thérapies ciblées | n=76 (15 %) | n=5 (4,7 %) | n=1 (0,6 %) | | |
| ➤ Immunothérapie | n=1 (0,2 %) | n=2 (1,9 %) | n=11 (6,2 %) | | |
| ➤ Iode radioactif | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=166 (93,2 %) | | |

ANNEXE 4 - Facteurs associés à la proposition de PF, analyse univariée

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|---|-----------------------------|-------|
| Age (par année) | 0,91 (0,86-0,96) | 0,001 |
| ATCD de prise en charge en infertilité | | |
| Oui n=23 | 0,93 (0,31-2,80) | 0,892 |
| Non n=484 | Référence | |
| Parité au diagnostic | | |
| 0 | Référence | 0,007 |
| 1 | 1,04 (0,48-2,23) | |
| 2 | 0,49 (0,28-0,89) | |
| 3 ou + | 0,36 (0,18-0,73) | |
| Statut marital | | |
| Célibataire / divorcée n=170 | Référence | 0,642 |
| Mariée / en couple n=337 | 0,89 (0,54-1,470) | |
| Catégorie socio-professionnelle | | |
| Autres n=155 | Référence | 0,212 |
| Artisans, commerçant et chefs entreprises n=12 | 0,91 (0,23-3,53) | |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures n=125 | 2,06 (1,08-3,92) | |
| Professions intermédiaires n=81 | 1,93 (0,92-4,02) | |
| Employés n=123 | 2,02 (1,06-3,85) | |
| Ouvriers n=7 | 1,82 (0,21-15,58) | |
| Zone rurale/urbaine | | |
| Urbaine n=37 | Référence | 0,494 |
| Rurale n=73 | 0,76 (0,22-2,62) | |
| Quasi-rurale n=103 | 0,47 (0,15-1,48) | |
| Quasi-urbaine n=294 | 0,62 (0,21-1,83) | |
| Indice de défaveur sociale (FDEP15) | | |
| Q4 n=122 | Référence | 0,690 |
| Q1 n=123 | 0,95 (0,48-1,88) | |
| Q2 n=140 | 1,11 (0,56-2,19) | |
| Q3 n=122 | 0,75 (0,39-1,46) | |
| Cancers du sein | | |
| Oui n=352 | 0,85 (0,50-1,43) | 0,536 |
| Non n=155 | Référence | |
| Cancers gynécologiques | | |
| Oui n=78 | 5,73 (1,76-18,64) | 0,004 |
| Non n=429 | Référence | |
| Hémopathies malignes | | |
| Oui n=77 | 0,49 (0,28-0,87) | 0,015 |
| Non n=430 | Référence | |

⇒ Suite

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|---------------------|-----------------------------|---------|
| Stade de la maladie | | |
| Stade I n=163 | Référence | 0,416 |
| Stade II n=220 | 1,61 (0,92-2,81) | |
| Stade III n=92 | 1,31 (0,66-2,61) | |
| Stade IV n=24 | 1,17 (0,38-3,68) | |
| Chimiothérapie | | |
| Oui n=408 | 1,76 (1,02-3,02) | 0,042 |
| Non n=99 | Référence | |
| Radiothérapie | | |
| Oui n=21 | 0,61 (0,22-1,72) | 0,351 |
| Non n=486 | Référence | |
| Chirurgie pelvienne | | |
| Oui n=62 | 13,78 (1,88-100,85) | 0,010 |
| Non n=445 | Référence | |
| Hormonothérapie | | |
| Oui n=237 | 0,70 (0,44-1,12) | 0,137 |
| Non n=270 | Référence | |
| Traitement urgent | | |
| Oui n=14 | 0,14 (0,05-0,40) | < 0,001 |
| Non n=493 | Référence | |

ANNEXE 5 - Facteurs associés à l'acceptation de PF, analyse univariée

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|--|-----------------------------|---------|
| Age (par année) | 0,76 (0,71-0,81) | < 0,001 |
| ATCD de prise en charge en infertilité | | |
| Oui n=16 | 2,53 (0,71-9,06) | 0,153 |
| Non n=347 | Référence | |
| Parité au diagnostic | | |
| 0 | Référence | < 0,001 |
| 1 | 0,42 (0,20-0,89) | |
| 2 | 0,04 (0,02-0,07) | |
| 3 ou + | 0,04 (0,02-0,11) | |
| Statut marital | | |
| Célibataire / divorcée n=126 | Référence | < 0,001 |
| Mariée / en couple n=237 | 0,23 (0,14-0,39) | |
| Catégorie socio-professionnelle | | |
| Autres n=102 | Référence | 0,777 |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures n=90 | 1,08 (0,60-1,94) | |
| Professions intermédiaires n=58 | 1,32 (0,66-2,62) | |
| Employés n=96 | 0,91 (0,51-1,61) | |
| Zone rurale/urbaine | | |
| Urbaine n=30 | Référence | 0,120 |
| Rurale n=56 | 0,42 (0,14-1,28) | |
| Quasi-rurale n=69 | 0,31 (0,11-0,91) | |
| Quasi-urbaine n=208 | 0,31 (0,12-0,85) | |
| Indice de défaveur sociale (FDEP15) | | |
| Q4 n=86 | Référence | 0,515 |
| Q1 n=84 | 1,33 (0,70-2,53) | |
| Q2 n=112 | 0,84 (0,47-1,50) | |
| Q3 n=81 | 0,96 (0,51-1,80) | |
| Cancers du sein | | |
| Oui n=235 | 0,30 (0,18-0,49) | < 0,001 |
| Non n=128 | Référence | |
| Cancers gynécologiques | | |
| Oui n=74 | 5,28 (2,53-11,0) | < 0,001 |
| Non n=289 | Référence | |
| Hémopathies malignes | | |
| Oui n=54 | 1,41 (0,75-2,64) | 0,286 |
| Non n=309 | Référence | |

⇒ Suite

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Stade de la maladie | | |
| Stade I n=117 | Référence | 0,400 |
| Stade II n=158 | 0,41 (0,25-0,69) | |
| Stade III n=68 | 0,59 (0,31-1,13) | |
| Stade IV n=19 | 1,29 (0,40-4,20) | |
| Chimiothérapie | | |
| Oui n=291 | 0,26 (0,13-0,51) | < 0,001 |
| Non n=72 | Référence | |
| Radiothérapie | | |
| Oui n=15 | 1,14 (0,38-3,40) | 0,821 |
| Non n=348 | Référence | |
| Chirurgie pelvienne | | |
| Oui n=61 | 5,374 (2,37-12,20) | < 0,001 |
| Non n=302 | Référence | |
| Hormonothérapie | | |
| Oui n=156 | 0,60 (0,39-0,92) | 0,019 |
| Non n=207 | Référence | |
| Traitement urgent | | |
| Oui n=4 | 1,70 (0,18-16,54) | 0,646 |
| Non n=359 | Référence | |

ANNEXE 6 - Facteurs associés à la réalisation de PF, analyse univariée

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|--|-----------------------------|-------|
| Age (par année) | 0,87 (0,79-0,96) | 0,004 |
| ATCD de prise en charge en infertilité | | |
| Oui n=12 | 0,65 (0,14-3,14) | 0,593 |
| Non n=217 | Référence | |
| Parité au diagnostic | | |
| 0 n=143 | Référence | 0,004 |
| 1 n=55 | 0,75 (0,27-2,10) | |
| 2 n=22 | 0,41 (0,12-1,42) | |
| 3 ou + n=9 | 0,07 (0,02-0,31) | |
| Statut marital | | |
| Célibataire / divorcée n=104 | Référence | 0,085 |
| Mariée / en couple n=125 | 0,47 (0,20-1,11) | |
| Catégorie socio-professionnelle | | |
| Autres n=63 | Référence | 0,891 |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures n=57 | 2,20 (0,71-6,78) | |
| Professions intermédiaires n=40 | 1,48 (0,47-4,63) | |
| Employés n=57 | 1,80 (0,62-5,23) | |
| Zone rurale/urbaine | | |
| Urbaine n=25 | Référence | 0,389 |
| Rurale n=36 | 0 (-) | |
| Quasi-rurale n=42 | 0 (-) | |
| Quasi-urbaine n=126 | 0 (-) | |
| Indice de défaveur sociale (FDEP15) | | |
| Q4 n=85 | Référence | 0,134 |
| Q1 n=85 | 0,32 (0,11-0,92) | |
| Q2 n=43 | 0,61 (0,16-2,40) | |
| Q3 n=15 | 0,25 (0,05-1,18) | |
| Cancers du sein | | |
| Oui n=126 | 0,31 (0,12-0,80) | 0,015 |
| Non n=103 | Référence | |
| Cancers gynécologiques | | |
| Oui n=65 | 12,06 (1,61-90,82) | 0,016 |
| Non n=164 | Référence | |
| Hémopathies malignes | | |
| Oui n=38 | 0,86 (0,30-2,43) | 0,775 |
| Non n=191 | Référence | |

⇒ Suite

| | Analyse univariée OR (IC95) | p |
|----------------------------|-----------------------------|-------|
| Stade de la maladie | | |
| Stade I n=163 | Référence | 0,961 |
| Stade II n=220 | 1,61 (0,92-2,81) | |
| Stade III n=92 | 1,31 (0,66-2,61) | |
| Stade IV n=24 | 1,17 (0,38-3,68) | |
| Chimiothérapie | | |
| Oui n= 169 | 0 (-) | 0,997 |
| Non n=60 | Référence | |
| Radiothérapie | | |
| Oui n=10 | 0,29 (0,07-1,19) | 0,084 |
| Non n=219 | Référence | |
| Chirurgie pelvienne | | |
| Oui n=54 | 294715005,1 (0-) | 0,997 |
| Non n=175 | Référence | |
| Hormonothérapie | | |
| Oui n=86 | 0,43 (0,19-0,98) | 0,044 |
| Non n=143 | Référence | |
| Traitement urgent | | |
| Oui n=3 | 0,26 (0,02-2,97) | 0,278 |
| Non n=226 | Référence | |

ANNEXE 7 - Caractéristiques des patientes avec cancer du sein

| | <i>Cancers du sein</i> | | |
|---|---|---|----------------------------------|
| | <i>RH+ HER2- N = 177</i> | <i>HER2+ N = 89</i> | <i>Triple négatif N = 86</i> |
| Age médian (IC95) | 36 [35-37] | 35 [33-36] | 36 [34-37] |
| ➤ Parité | | | |
| 0 | n=55 (31,1 %) | n=28 (31,5 %) | n=21 (24,4 %) |
| 1 | n=29 (16,4 %) | n=18 (20,2 %) | n=18 (20,9 %) |
| 2 | n=65 (36,7 %) | n=28 (31,5 %) | n=35 (40,7 %) |
| 3 ou + | n=28 (15,8 %) | n=15 (16,9 %) | n=12 (14 %) |
| Comorbidité majeure | n=1 (0,6 %) Antécédent de transplantation rénale | n=0 (0 %) Pathologie psychiatrique majeure | n=0 (0 %) |
| Prise en charge antérieure en infertilité | n=7 (4 %) | n=4 (4,5 %) | n=3 (3,5 %) |
| ➤ Statut marital | | | |
| En couple ou mariée | n=129 (72,9 %) | n=61 (68,5 %) | n=68 (79,1 %) |
| Célibataire ou séparée | n=48 (27,1 %) | n=8 (31,5 %) | n=18 (20,9 %) |
| ➤ Catégorie socio-professionnelle | | | |
| Agriculteurs exploitants | n=1 (0,6 %) | n=1 (1,1 %) | n=1 (1,2 %) |
| Artisans, commerçants et chefs d'entreprise | n=4 (2,3 %) | n=2 (2,2 %) | n=2 (2,3 %) |
| Cadres et professions intellectuelles supérieures | n=50 (28,2 %) | n=25 (28,1 %) | n=24 (27,9 %) |
| Professions intermédiaires | n=29 (16,4 %) | n=12 (13,5 %) | n=14 (16,3 %) |
| Employés | n=45 (25,4 %) | n=21 (23,6 %) | n=24 (27,9 %) |
| Ouvriers | n=3 (1,7 %) | n=1 (1,1 %) | n=2 (2,3 %) |
| Retraités | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| Autres, personnes sans activité professionnelle | n=45 (25,4 %) | n=27 (30,3 %) | n=19 (22,1 %) |
| ➤ Zone rurale / urbaine | | | |
| Rurale | n=23 (13 %) | n=8 (9%) | n=10 (11,6%) |
| Quasi-rurale | n=37 (20,9 %) | n=18 (20,2%) | n=20 (23,3%) |
| Quasi-urbaine | n=103 (58,2 %) | n=55 (61,8%) | n=53 (61,6%) |
| Urbaine | n=14 (7,9 %) | n=8 (9%) | n=3 (3,5%) |
| ➤ Anomalie génétique prédisposante | | | |
| BRCA1 | n=5 (2,8 %) | n=0 (0 %) | n=15 (17,4 %) |
| BRCA2 | n=17 (9,6 %) | n=0 (0 %) | n=2 (2,3 %) |
| TP53 | n=0 (0 %) | n=6 (6,7 %) | n=1 (1,2 %) |
| PALB2 | n=2 (1,1 %) | n=0 (0 %) | n=1 (1,2 %) |
| Lynch | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |

RH : Récepteurs hormonaux

ANNEXE 8 - Caractéristiques des cancers du sein

| | | Cancers du sein | | |
|------------------------|--|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| | | RH+ HER2- N = 177 | HER2+ N = 89 | Triple négatif N = 86 |
| Stade | Stade I | n=53 (29,9 %) | n=25 (28,1 %) | n=16 (18,6 %) |
| | Stade II | n=95 (53,7 %) | n=43 (48,3 %) | n=47 (54,7 %) |
| | Stade III | n=29 (16,4 %) | n=21 (23,6 %) | n=23 (26,7 %) |
| | Stade IV | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |
| Traitement reçu | ➤ Traitement urgent | n=1 (0,6 %) | n=1 (1,1 %) | n=0 (0 %) |
| | ➤ Chimiothérapie | n=142 (80,2 %) | n=88 (98,9 %) | n=86 (100 %) |
| | <i>Néo-adjuvante</i> | n=45 (25,4 %) | n=48 (53,9 %) | n=72 (83,7 %) |
| | <i>Adjuvante</i> | n=97 (54,8 %) | n=40 (44,9 %) | n=14 (16,3 %) |
| | ➤ Hormonothérapie (durée prévisionnelle) | n=177 (100 %) | n=60 (67,4 %) | n=0 (0 %) |
| | <i>5 ans</i> | n=97 (54,8 %) | n=29 (32,6 %) | -- |
| | <i>5 à 10 ans</i> | n=51 (28,8 %) | n=22 (24,7 %) | -- |
| <i>10 ans</i> | n=29 (16,4 %) | n=9 (10,1 %) | -- | |
| | ➤ Thérapies ciblées | n=0 (0 %) | n=88 (98,9 %) | n=0 (0 %) |
| | ➤ Immunothérapie | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) | n=0 (0 %) |

RH : récepteurs hormonaux

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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