



HAL
open science

Évaluation de la baisse de l'hormone anti-müllérienne à distance des traitements anti-cancéreux des patientes adressées au Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine

Sébastien Jaëck

► **To cite this version:**

Sébastien Jaëck. Évaluation de la baisse de l'hormone anti-müllérienne à distance des traitements anti-cancéreux des patientes adressées au Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04770001

HAL Id: dumas-04770001

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04770001v1>

Submitted on 6 Nov 2024

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 MÉDICALES

Année 2024

Thèse n°3115

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2024

Par JAËCK Sébastien

Né le 5 mars 1996 à Dole

**ÉVALUATION DE LA BAISSÉ DE L'HORMONE ANTI-MÜLLÉRIENNE À
DISTANCE DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX DES PATIENTES
ADRESSÉES AU CENTRE DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ
D'AQUITAINE**

Sous la direction du Docteur Chloé DEPUYDT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur HOCHE Claude
Madame le Docteur CHANSEL-DEBORDEAUX Lucie
Monsieur le Docteur JIMENEZ Clément
Madame le Docteur CARRIERE Jennifer
Madame le Docteur DEPUYDT Chloé

Président
Examinateur
Examinateur
Examinateur
Examinateur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude HOCKE,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX,

Merci pour ta disponibilité et tes conseils précieux tout au long de ces semestres passés dans le service. Ta passion et ton enthousiasme ont su me transmettre le goût de la biologie de la reproduction, et je te suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris. Ta rigueur et ton engagement constant sont pour moi une véritable source d'inspiration et un exemple à suivre.

A Monsieur le Docteur Clément JIMENEZ,

C'est un honneur de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury. Votre expérience et votre ouverture d'esprit sont une source d'inspiration, j'ai énormément apprécié nos échanges ces derniers mois. Votre retour dans le service témoigne de votre dévouement, et c'est un réel plaisir de pouvoir travailler à vos côtés. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect.

A Madame le Docteur Jennifer CARRIERE,

Merci pour ton aide précieuse et ton implication dans ce projet. Ta disponibilité et ton soutien ont été essentiels pour mener ce travail à bien. Je te suis très reconnaissant pour ta collaboration, et je tiens à te témoigner toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Chloé DEPUYDT,

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en acceptant de diriger cette thèse. Merci pour ton soutien, ta présence et ton engagement tout au long de ce projet. Ta bonne humeur et ton sens de l'humour ont accompagné ce travail jusqu'à son aboutissement.

A mes parents,

Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien dans chaque moment de ma vie. Papa tu as su me transmettre le goût du dépassement de soi, de l'effort, mais aussi celui du sucre. Maman ta douceur et tes tendres attentions ont toujours su me reconforter. Je vous aime !

A Alice,

Pour nos carrières ratées de ménestrels, nos longues discussions du soir au Falgouët, nos cheat meals sans huile en coloc, mais aussi pour tout le reste, merci d'être une petite sœur si parfaite. Il y aura toujours une place pour toi sur mon canapé.

A Max,

Cher confrère, merci de m'avoir montré la voie pendant cette colocation en PACES. Voilà le bout de ces études que l'on avait imaginées ensemble au lycée... Sans toutes ces jongleries et ces vitres cassées je n'en serais pas là aujourd'hui.

A Sam,

Merci pour ton précieux soutien quand tu étais en première année et que je préparais l'internat, tu étais toujours là pour bosser à fond du matin au soir ! Les glangoustes iront loin j'en suis sûr.

A Juliette,

Ma biche, merci de me soutenir dans toutes mes folies, je sais la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Tu as été présente à chaque étape de ces longues études pour m'aider à aller de l'avant. Tu es une femme incroyable, et ensemble nous avons découvert le bonheur infini de fonder une famille. Avec toi, la vie est tellement plus belle, il me tarde de découvrir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime ma Juliette.

A mes fils,

Camille, mon grand bébé, merci de m'avoir soutenu pendant ce travail. Tes « café papa » et « papa travail » sont si mignons et réconfortants. Quel bonheur de te voir grandir chaque jour. Tu es encore tellement petit, et pourtant tu es déjà si doux, attentionné et gentil, je t'aime profondément mon Nini.

Sacha, mon tout petit, tu es encore au chaud dans le ventre de ta maman, mais j'ai hâte de te tenir dans mes bras, de découvrir ton visage et de partager avec toi tous ces moments qui nous attendent. Je suis impatient de te rencontrer.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES ANNEXES	17
INTRODUCTION	18
I. Ovogenèse et réserve ovarienne	18
II. Indications de préservation de la fertilité	22
III. Traitements du cancer	24
A. Chimiothérapies	24
1. Classification	24
2. Gonadotoxicité	27
B. Autres classes d'anticancéreux	28
C. La radiothérapie	29
IV. Techniques de préservation de la fertilité	31
A. Vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne	32
B. Congélation embryonnaire	35
C. Maturation <i>in vitro</i>	36
D. Congélation de tissu ovarien	38
E. Combinaison de différentes techniques de PF	40
F. Techniques chirurgicales de PF	41
1. Transposition ovarienne	41
2. Chirurgie conservatrice	41
G. Agonistes de la GnRH	42
V. Cancers de la femme jeune	43

A. Cancer du sein.....	43
1. Épidémiologie.....	43
2. Diagnostic.....	44
3. Particularités chez les patientes jeunes	46
4. Consultation d'oncogénétique.....	47
5. Patientes mutées <i>BRCA</i>	48
6. Traitements.....	49
a. Chirurgie.....	49
b. Radiothérapie.....	49
c. Chimiothérapies	50
d. Hormonothérapie	51
e. Thérapies ciblées.....	51
7. Préservation de la fertilité.....	52
a. Cryopréservation ovocytaire.....	52
b. Maturation <i>in vitro</i>	53
c. Cryopréservation de tissu ovarien	53
B. Thyroïde	54
1. Épidémiologie.....	54
2. Physiopathologie.....	54
3. Diagnostic.....	55
4. Traitement	55
5. Préservation de la fertilité.....	55
C. Cancer du col de l'utérus	56
1. Épidémiologie.....	56
2. Physiopathologie.....	56

3. Diagnostic.....	57
4. Traitement	57
5. Préservation de la fertilité.....	57
D. Lymphome de Hodgkin	58
1. Épidémiologie.....	58
2. Physiopathologie.....	58
3. Diagnostic.....	58
4. Traitement	59
5. Préservation de la fertilité.....	60
E. Lymphome non-Hodgkinien.....	61
1. Épidémiologie.....	61
2. Physiopathologie.....	61
3. Diagnostic.....	62
4. Traitement	62
5. Préservation de la fertilité.....	63
F. Cancer de l’ovaire	63
1. Définitions	63
2. Tumeurs malignes	63
a. Épidémiologie.....	63
b. Types histologiques.....	64
c. Clinique	64
d. Diagnostic.....	64
e. Traitements.....	65
f. Préservation de la fertilité.....	66
g. Tumeurs germinales ovariennes	67

h. Tumeurs malignes des cordons sexuels et du stroma de l'ovaire.....	67
G. Leucémies aiguës	68
1. Épidémiologie.....	68
2. Physiopathologie.....	69
3. Diagnostic.....	69
4. Traitement	70
5. Préservation de la fertilité.....	70
H. Mélanome.....	71
1. Épidémiologie.....	71
2. Physiopathologie.....	71
3. Dépistage	72
4. Diagnostic.....	72
5. Traitement	72
6. Préservation de la fertilité.....	73
I. Tumeurs cérébrales	73
1. Épidémiologie.....	73
2. Classification	74
3. Diagnostic.....	74
4. Traitement	74
5. Préservation de la fertilité.....	75
J. Tumeurs osseuses malignes primitives.....	75
1. Épidémiologie.....	75
2. Physiopathologie.....	76
3. Diagnostic.....	76
4. Traitement	77

5. Préservation de la fertilité.....	77
K. Cancers digestifs	78
1. Épidémiologie.....	78
2. Traitements	78
3. Préservation de la fertilité.....	78
MATERIEL ET METHODE	80
I. Objectifs	80
A. Objectif principal.....	80
B. Objectifs secondaires	80
II. Caractéristiques de l'étude	81
III. Population étudiée.....	81
A. Critères d'inclusion	81
B. Critères d'exclusion.....	81
C. Collecte des données	82
D. Diagramme de flux.....	84
E. Critères d'évaluations	85
F. Méthodes statistiques	85
G. Analyse en sous-groupes	86
RESULTATS	87
I. Caractéristiques générales des patientes adressées au CPFA entre 2020 et 2023 dans un contexte oncologique.....	87
II. Etude des patientes avec un dosage d'AMH avant et après les traitements anti-cancéreux	91
A. Caractéristiques générales des patientes	91
B. Analyse univariée de la diminution de l'AMH.....	97
C. Analyse univariée de la diminution du CFA.....	98
D. Lien entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA	99
E. Lien entre la diminution de l'AMH et le CED.....	100
III. Analyse en sous-groupes	102

A. Cancer du sein.....	102
1. Caractéristiques générales.....	102
2. Analyse univariée de la diminution de l'AMH.....	103
3. Analyse univariée de la diminution du CFA.....	104
4. Lien entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA	105
5. Lien entre la diminution de l'AMH et le CED.....	107
B. Lymphome de Hodgkin	108
C. Autres cancers.....	108
DISCUSSION	109
ANNEXES	117
BIBLIOGRAPHIE	120
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	135

LISTE DES ABREVIATIONS

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

ACR : *American College of Radiology*

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMH : Hormone Antimüllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BEACOPDac : Bléomycine, Étoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Prednisone, Dacarbazine

BEACOPP : Bléomycine, Étoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Procarbazine, Prednisone

BEAM : carmustine (ou BCNU), étoposide, cytosine arabinoside, melphalan

BEP : Bléomycine, Etoposide, Cisplatine

BI-RADS : *Breast Imaging Reporting and Data System*

CAR T cells : *Chimeric Antigen Receptor T cells* (Lymphocytes T à Récepteurs Antigénique Chimérique)

CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme Humain

CED : *Cyclophosphamide Equivalent Dose* (Dose Équivalente en Cyclophosphamide)

CFA : Compte des Follicules Antraux

CGP : Cellules Germinales Primordiales

CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicine), Oncovin (Vincristine), Prednisone

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPFA : Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine

CTO : Cryopréservation de Tissu Ovarien

DMSO : Diméthylsulfoxyde

EBV : *Epstein-Barr Virus* (Virus d'Epstein-Barr)

EC : Epirubicine, Cyclophosphamide

EG : Éthylène Glycol

EU-TIRADS : *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*

FDA : *Food and Drug Administration*

FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization* (Hybridation *in situ* en Fluorescence)

FIV : Fécondation *In Vitro*

FOLFIRINOX : Acide Folinique, 5-FU, Irinotécan, Oxaliplatine

FOLFOX : Acide Folinique, 5-FU, Oxaliplatine

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone* (Hormone de Libération des Gonadotrophines)

Gy : Gray

hCG : *Human Chorionic Gonadotropin* (Hormone Gonadotrophine Chorionique Humaine)

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HPV : *Human Papillomavirus* (Papillomavirus Humain)

HSA : *Human Serum Albumin* (Albumine Sérique Humaine)

HTIC : Hypertension Intracrânienne

HTLV : *Human T-cell Lymphotropic Virus* (Virus T-Lymphotrope Humain)

ICSI : *Intracytoplasmic Sperm Injection* (Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes)

INCA : Institut National du Cancer

IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LH : Hormone Lutéinisante

LNH : Lymphome Non-Hodgkinien

MIV : Maturation *In Vitro*

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

NGS : *Next Generation Sequencing* (Séquençage de nouvelle génération)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : *Polymerase Chain Reaction* (Réaction en chaîne par polymérase)

PF : Préservation de la Fertilité

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs aux Estrogènes

RO : Réserve Ovarienne

RP : Récepteurs à la Progestérone

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TNVC : Taux de Naissance Vivante Cumulé

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone* (Hormone Thyroïdienne Stimulante)

VO : Vitriification Ovocytaire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Gonadotoxicité des différentes chimiothérapies (17,18).....	27
Tableau 2 : Risque de métastases ovariennes selon le type de cancer (51)	39
Tableau 3 : Classification BI-RADS de l'ACR	45
Tableau 4 : Scores de Deauville et Lugano (109)	59
Tableau 5 : Moyennes et écarts-types des ovocytes vitrifiés pour les patientes prises en charge au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023.....	89
Tableau 6 : Traitements reçus après adressage au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 chez les patientes avec un dosage d'AMH avant et après les traitements	94
Tableau 7 : Moyennes et écarts-types des ovocytes vitrifiés pour les patientes prises en charge au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont un dosage d'AMH avant et après les traitements	96
Tableau 8 : Valeurs d'AMH et de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023	99
Tableau 9 : Valeurs d'AMH et de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes de différenciation ovocytaire, passant de CGP à l'ovocyte I et d'un follicule primaire à un follicule ovulatoire (6).....	19
Figure 2 : Évolution de la quantité des follicules de réserve en fonction de l'âge (7)	20
Figure 3 : Rôle de l'AMH (5)	21
Figure 4 : Cibles et modes d'action des différentes molécules de chimiothérapies (15).....	24
Figure 5 : Techniques de PF dans un contexte oncologique chez la femme (31)	31
Figure 6 : Ponction ovocytaire (35).....	33
Figure 7 : Taux de naissance vivante cumulé (TNVC) en fonction de l'âge et du nombre d'ovocytes utilisés (42).....	35
Figure 8 : Procédures de la MIV (38).....	37
Figure 9 : images de CTO réalisée au CECOS du CHU de Bordeaux	38
Figure 10 : Diagramme de flux.....	84
Figure 11 : Distribution de l'âge des patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 dans un contexte oncologique.....	87
Figure 12 : Distribution des cancers parmi les 280 patientes adressées au CPFA de janvier 2020 à décembre 2023 dans un contexte oncologique.....	88
Figure 13 : Les différentes issues de la RCP du CPFA concernant les patientes adressées de janvier 2020 à décembre 2023 dans un contexte oncologique.....	89
Figure 14 : Distribution des cancers chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023 et qui ont bénéficié d'un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques.....	92
Figure 15 : Différentes issues de la RCP du CPFA chez les patientes qui ont un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques entre janvier 2020 et décembre 2023.....	93

Figure 16 : Désir de grossesse parmi les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques.....	95
Figure 17 : AMH avant et après mise en place des traitements gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique de janvier 2020 à décembre 2023, qui ont réalisé les deux dosages.....	97
Figure 18 : Valeurs de CFA avant et après les traitements potentiellement gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont également réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements.....	98
Figure 19 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, avec un dosage d'AMH et un CFA avant et après les traitements gonadotoxiques	100
Figure 20 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et la valeur de CED chez les patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, avec un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques	101
Figure 21 : Différentes issues de la RCP du CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein et avec un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques	103
Figure 22 : AMH avant et après mise en place des traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, adressées au CPFA de janvier 2020 à décembre 2023, qui ont réalisé les deux dosages	104
Figure 23 : Valeurs de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont également réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements	105
Figure 24 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques	106
Figure 25 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et le CED chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques	107

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : courrier envoyé aux patientes qui ont bénéficié d'une prise en charge en PF au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023.....	117
Annexe 2 : courrier envoyé aux patientes qui n'ont pas bénéficié d'une prise en charge en PF suite à leur adressage au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023.....	118
Annexe 3 : récapitulatif des données des 26 patientes d'intérêt avec une AMH avant et après traitements anti-cancéreux sur la période allant de janvier 2020 à décembre 2023.....	119

INTRODUCTION

Le cancer est une problématique de santé publique. En 2020, l'incidence mondiale du cancer était de 19,3 millions, et il était responsable de 10 millions de décès selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1,2). En France, il représentait la première cause de mortalité en 2018 avec 157 400 décès (3).

Cependant, ces dernières années, la survie des patientes atteintes de cancer a considérablement augmenté grâce aux avancées diagnostiques et thérapeutiques (4). Les traitements anti-cancéreux tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie présentent des effets secondaires importants, notamment sur la fonction ovarienne, pouvant induire une ménopause précoce et des troubles de la fertilité. La préservation de la fertilité (PF) est, de ce fait, devenue un enjeu majeur de la prise en charge de ces patientes en âge de procréer lorsqu'elles sont atteintes d'un cancer. En effet, l'Institut National du Cancer (InCA) recommande chez la femme en âge de procréer un « suivi longitudinal de l'AMH avant et un an après traitement [afin] d'évaluer la perte folliculaire et la toxicité ovarienne des différents protocoles de chimiothérapie » (5).

Pour mieux comprendre l'impact des traitements anti-cancéreux sur la fertilité, il est essentiel de comprendre les mécanismes de l'ovogenèse et la notion de réserve ovarienne.

I. Ovogenèse et réserve ovarienne

Les ovaires sont entourés d'une albuginée qui contient en périphérie un stroma conjonctif contenant les ovocytes et les cellules folliculaires que l'on appelle la corticale, et au centre un tissu conjonctif lâche vascularisé appelé médullaire.

L'ovogenèse a donc lieu dans la corticale de l'ovaire, et elle est composée de deux étapes : la différenciation de cellules germinales primordiales (CGP) en ovocytes lors de la vie *in utero*, puis le développement de l'ovocyte au sein du follicule à partir de la puberté (figure 1) (6).

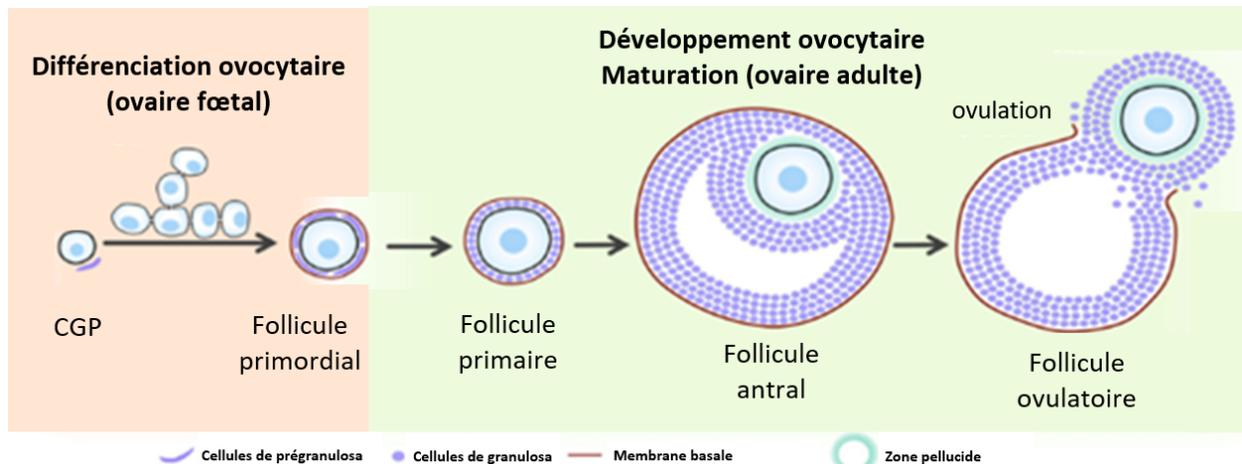


Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes de différenciation ovocytaire, passant de CGP à l'ovocyte I et d'un follicule primaire à un follicule ovulatoire (6)

Lors de l'étape *in utero* de l'ovogénèse, les ovogonies (qui sont les CGP féminins) vont s'entourer d'une simple couche de cellules de pré-granulosa pour donner les follicules primordiaux (6). Ces derniers restent quiescents jusqu'à la puberté.

Au moment de la puberté, les follicules primordiaux commencent à être recrutés pour donner des follicules primaires : l'ovocyte est entouré de cellules de granulosa. Le développement folliculaire basal débute pour donner les follicules pré-antraux sous la dépendance de facteurs de croissance. L'ovocyte est transcriptionnellement actif et il augmente de taille (6). A ce stade, les cellules de la granulosa deviennent cuboïdes et prolifèrent. L'ovocyte est alors entouré de la zone pellucide et de couches de cellules squameuses constituant la thèque (6). Ensuite, sous la dépendance d'une hormone produite par l'hypophyse antérieure, la FSH (*Folliculo-Stimulating Hormone*), le follicule antral se forme avec l'apparition de l'antrum qui est une cavité remplie de liquide, et du *cumulus oophorus* (couche de granulosa entourant l'ovocyte).

Enfin, à chaque cycle, parmi tous les follicules antraux en croissance, celui qui est le plus sensible à la FSH est sélectionné pour être ovulé sous l'action d'un pic de LH (*Luteinizing Hormone*). Les autres follicules entrent en atrophie (6).

Chaque femme a donc un stock défini de follicules constitué *in utero*. Ce capital va diminuer tout au long de la vie, jusqu'à la ménopause, par des phénomènes physiologiques d'atrésie et d'ovulation, mais aussi par des évènements intercurrents comme l'exposition à des traitements gonadotoxiques. Ainsi chaque femme naît avec environ un million de follicules, pour qu'il ne reste à la puberté plus que 300 000 à 400 000 follicules, puis quelques centaines à la ménopause (figure 2) (7). Finalement, au cours de la vie génitale d'une femme, moins de 500 follicules seront ovulés (7).

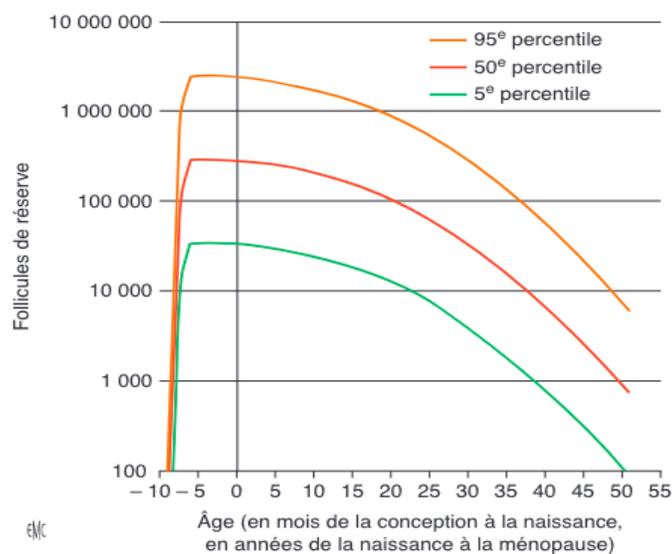


Figure 2 : Évolution de la quantité des follicules de réserve en fonction de l'âge (7)

La réserve ovarienne (RO) représente alors le stock de follicules présents dans les ovaires d'une femme à un moment donné de sa vie. C'est un marqueur quantitatif prédictif de réponse à une stimulation ovarienne par gonadotrophines. Il y a deux manières d'évaluer la RO : le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH), et une échographie pelvienne afin de compter le nombre de follicules antraux (CFA) sur les ovaires (8).

L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux (figure 3). Elle permet d'inhiber le recrutement des follicules primordiaux par rétrocontrôle négatif et régule

l'effet de la FSH sur les follicules en croissance pour sélectionner un follicule dominant. Son dosage peut être impacté par certains médicaments ou habitudes de vie : la prise de pilule contraceptive et le tabagisme actif sont associés à une diminution de l'AMH, réversible à l'arrêt de la pilule ou du tabac (8,9).

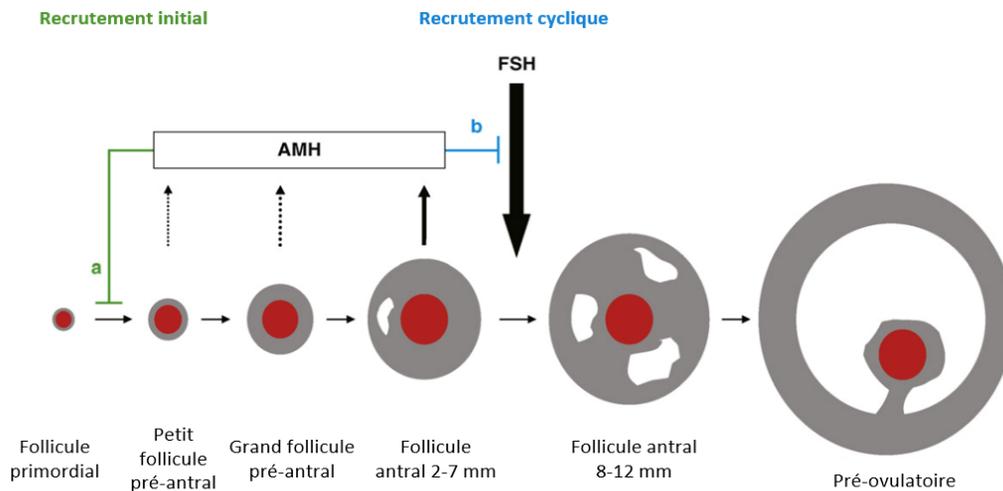


Figure 3 : Rôle de l'AMH (5)

Le compte des follicules antraux se fait par une échographie pelvienne, sur les deux ovaires, et ne prend en compte que les follicules ayant un diamètre compris entre 2 et 10 mm (10). Cette échographie est préférentiellement réalisée en début de cycle, pendant la phase folliculaire, entre le 2^{ème} et le 8^{ème} jour du cycle. C'est une technique qui subit une variabilité inter-cycles et inter-opérateur (11).

Il est important de noter que l'AMH et le CFA ne sont pas le reflet de la fertilité spontanée, mais uniquement des marqueurs quantitatifs permettant de prédire la réponse ovarienne à un traitement de stimulation en vue de réaliser une PF ou des techniques d'AMP (assistance médicale à la procréation) (11).

Ces marqueurs de la RO sont essentiels pour orienter les décisions de stratégies de PF.

II. Indications de préservation de la fertilité

La loi de bioéthique de 2021 prévoit 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 ou du prélèvement 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, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale. » (12).

Ainsi, toute personne susceptible de recevoir un traitement à risque gonadotoxique doit recevoir une information éclairée par un spécialiste de la fertilité qui doit alors proposer une préservation de la fertilité lorsque c'est indiqué.

Il existe des indications oncologiques à réaliser une PF telles que :

- Des risques liés à la gonadotoxicité des traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) (13).
- La nécessité de décaler le projet parental avec le risque d'observer une baisse de la RO (13).
- Des risques liés aux cancers, comme par exemple une mutation des gènes *BRCA* entraînant un risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et pouvant nécessiter une ovariectomie préventive (14).

Il existe également des indications non oncologiques telles que :

- Des maladies immunologiques qui nécessitent des traitements potentiellement gonadotoxiques (lupus, maladie de Behçet, Churg-Strauss syndrome, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque) (13).
- Des maladies qui provoquent des IOP (Syndrome de Turner, beta-thalassémie...) (13).
- Des pathologies gynécologiques (endométriose, kystes ovariens bénins...) (13).

Depuis la révision de la loi de bioéthique en août 2021, il est également possible de faire de la préservation de la fertilité pour raison non médicale. En effet, l'article L 2141-11, modifié par la loi 2021-1017 du 2 août 2021 stipule que : « une personne majeure qui répond à des conditions d'âge (...), peut bénéficier, après une prise en charge médicale par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire, du recueil, du prélèvement et de la conservation de ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation. ». Ceci s'applique de 29 ans au 37^{ème} anniversaire pour les femmes, et de 29 ans au 45^{ème} anniversaire pour les hommes (12).

Ce travail s'intéresse aux indications oncologiques de la préservation de la fertilité. En effet, les différents traitements du cancer ont des impacts variables sur la fertilité.

III. Traitements du cancer

Le traitement du cancer repose sur une prise en charge multidisciplinaire, combinant plusieurs modalités thérapeutiques. Parmi les principaux traitements figurent la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, avec plus récemment l'ajout des thérapies ciblées et hormonales.

A. Chimiothérapies

1. Classification

Les chimiothérapies peuvent être classées selon leur mode d'action (figure 4).

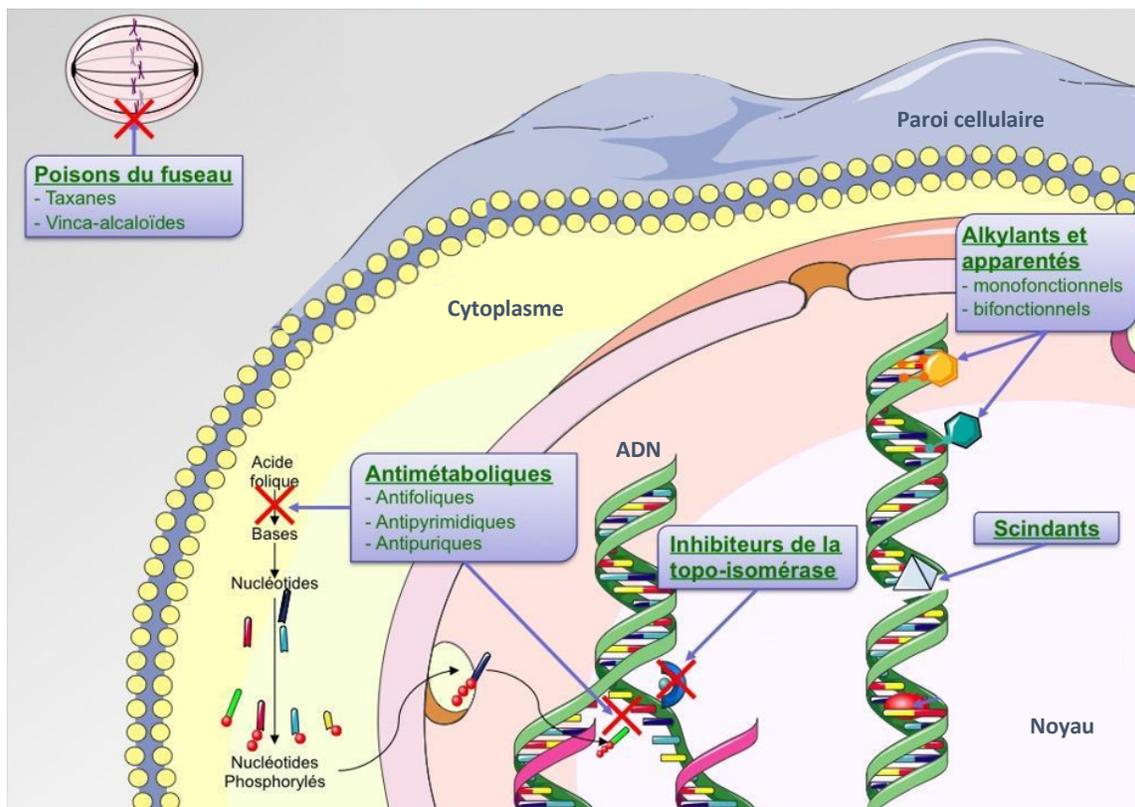


Figure 4 : Cibles et modes d'action des différentes molécules de chimiothérapies (15)

Action directe sur l'ADN

- Agents alkylants : c'est la plus ancienne classe d'agents anticancéreux, la mise sur le marché par la FDA (*Food and Drug Administration*) du premier alkylant date de 1949 (16). Ils forment des liaisons covalentes (alkylation) avec l'ADN, entraînant une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. Cette classe de chimiothérapie est la plus gonadotoxique (17–19). Il existe plusieurs agents alkylants tels que le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le busulfan ou la procarbazine qui ont chacun un impact plus ou moins important sur la RO et la fertilité. Afin de normaliser les doses cumulatives des différents agents alkylants, il a été mis au point une formule permettant de calculer la dose équivalente en cyclophosphamide (CED) en mg/m^2 (20).

La formule pour calculer le CED est la suivante :

$$\begin{aligned} & 1 \times (\text{dose cumulée de cyclophosphamide en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 0,244 \times (\text{dose cumulée ifosfamide en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 0,857 \times (\text{dose cumulée de procarbazine en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 8,823 \times (\text{dose cumulée de busulfan en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 14,286 \times (\text{dose cumulée de chlorambucil en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 15 \times (\text{dose cumulée de carmustine en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 16 \times (\text{dose cumulée de lomustine en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 40 \times (\text{dose cumulée de melphalan en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 50 \times (\text{dose cumulée de thiotepa en } \text{mg}/\text{m}^2) \\ & + 100 \times (\text{dose cumulée de chlorméthine en } \text{mg}/\text{m}^2) \end{aligned}$$

Cette formule est utilisée afin d'évaluer la gonadotoxicité des chimiothérapies. C'est un argument important lors de la décision d'une prise en charge en PF, la dose de CED entraînant un risque d'IOP variable selon l'âge. Les doses moyennes entraînant une aménorrhée à 40 ans, à 30 ans et à 20 ans sont 5,2 g, 9,3 g et 20,4 g respectivement (21). D'autres auteurs ont retrouvé un risque significatif d'infertilité uniquement chez les patientes recevant des doses d'alkylants supérieures à $7121 \text{ mg}/\text{m}^2$ (22).

- Sels de platine : leur mode d'action est similaire à celui des alkylants, ils se lient de manière covalente à l'ADN pour former des liaisons intra- et interbrins, entraînant des ruptures de l'ADN pendant la réplication. Le risque sur la fertilité de cette classe de chimiothérapie est intermédiaire (17). La cisplatine et la carboplatine sont des sels de platines dont les indications sont très larges.
- Agents scindants : les cassures de l'ADN entraînent l'inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN. On peut citer la bléomycine par exemple. Cette classe de chimiothérapie est considérée à risque faible d'infertilité (17).
- Inhibiteurs des topo-isomérases : ces molécules assurent la création ou le retrait des super-tours de l'ADN. L'irinotécan et le topotécan sont inhibiteurs de la topo-isomérase I, ils sont à faible risque d'infertilité. Tandis que l'étoposide et les anthracyclines (adriamycine, épirubicine) sont inhibiteurs de la topo-isomérase II. L'étoposide est à faible risque d'infertilité et l'adriamycine est à risque intermédiaire d'infertilité (17).

Action indirecte sur l'ADN

- Poisons du fuseau : ils agissent sur la tubuline du fuseau mitotique. Les taxanes représentés par le docetaxel et le paclitaxel inhibent la dépolymérisation, tandis que les vinca-alcaloïdes représentés par la vincristine et la vinblastine inhibent la polymérisation en microtubules avec l'alpha-tubuline entraînant un blocage des cellules en métaphase et donc l'inhibition de la mitose. Ces molécules sont à risque intermédiaire sur la fertilité (17,18).
- Antimétabolites : ils agissent en inhibant des processus métaboliques par compétition avec des composés endogènes auxquels ils ressemblent, interrompant secondairement la synthèse des acides nucléiques. Cette classe de chimiothérapie regroupe les anti-pyrimidiques (5-fluoro-uracile), les antifoliques (méthotrexate), les antipuriques (mercaptopurine) ou encore l'hydroxyurée. Ce sont des molécules à bas risque pour la fertilité (17).

La gonadotoxicité des différentes molécules est résumée dans le tableau 1.

Haut risque d'infertilité	Risque intermédiaire d'infertilité	Risque faible d'infertilité
Agents alkylants	Sels de platine Poisons du fuseau	Agents scindants Inhibiteurs des topo-isomérases Antimétabolites
<u>Molécules</u> : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, car- mustine, lomustine, melpha- lan, thiotepa, chlormethine, busulfan, procarbazine	<u>Molécules</u> : cisplatine, carboplatine paclitaxel, docétaxel, vincristine, vinblastine adriamycine	<u>Molécules</u> : bléomycine irinotécan, topotécan, etoposide, epiru- bicine méthotrexate, 5-fluoro-uracile, mercap- topurine, hydroxyurée

Tableau 1 : Gonadotoxicité des différentes chimiothérapies (17,18)

2. Gonadotoxicité

La gonadotoxicité de la chimiothérapie dépend de la classe de chimiothérapie et de la dose utilisée, mais aussi de l'âge de la patiente et de sa RO avant le début des traitements (17).

A court terme, ce sont les follicules en croissance (follicules pré-antraux et antraux) qui sont détruits par la chimiothérapie. Cela entraîne une chute de l'AMH (étant sécrétée par ces follicules, comme illustré par la figure 3), ayant pour conséquence une aménorrhée chimio-induite transitoire, et ce même pour les chimiothérapies peu toxiques (17). Les taux d'AMH remontent à l'arrêt des chimiothérapies, en même temps que les follicules reprennent leur croissance, pour atteindre un plateau à 12 mois de la fin des traitements (23). Il n'est donc pas indiqué de réévaluer la RO avant le cap des 12 mois après la fin des traitements.

En revanche, la destruction des follicules de réserve va impacter la RO sur le plus long terme. Une des théories pouvant expliquer l'impact de la chimiothérapie sur les follicules de réserve est l'« effet *burn-out* » (17). La chimiothérapie activerait la voie PI3K, activant le recrutement de follicules primordiaux, et empêchant l'AMH sécrétée par les follicules en croissance de jouer son rôle de rétrocontrôle négatif sur l'activation de la croissance folliculaire. Cela a donc pour conséquence d'augmenter le nombre de follicules en croissance, qui vont entrer en apoptose sous l'effet de la chimiothérapie (24).

Si tous les follicules de réserve sont détruits, cela provoque une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). En revanche, si la destruction des follicules de réserve n'est pas complète, une ménopause précoce pourra survenir quelques années plus tard (17).

La chimiothérapie impacte la fonction ovarienne par d'autres mécanismes : l'inflammation créée au niveau du stroma ovarien entraîne une fibrose corticale et une apoptose des cellules interstitielles et le stress oxydatif induit par les traitements entraîne un épaissement et une hyalinisation des vaisseaux sanguins ovariens pouvant mener à un rétrécissement voire à une oblitération des vaisseaux ovariens (17).

B. Autres classes d'anticancéreux

Il existe d'autres classes d'anticancéreux, parmi lesquels on retrouve les thérapies ciblées, l'immunothérapie et l'hormonothérapie.

Les thérapies ciblées peuvent agir sur les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou sur des éléments intra-cellulaires. On peut citer par exemple les anticorps monoclonaux (avec le suffixe -mab). Leur impact sur la fertilité n'est pas connu (18).

L'immunothérapie agit directement sur le système immunitaire du patient et ce sont les cellules immunitaires activées qui vont attaquer les cellules cancéreuses. Le risque d'infertilité n'est pas connu (18).

L'hormonothérapie est utilisée lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs aux hormones en empêchant la stimulation hormonale de la tumeur. Dans le cancer du sein par exemple il existe les anti-œstrogènes (tamoxifène) et les inhibiteurs des aromatasés. Ces traitements ne sont pas gonadotoxiques mais, du fait de leur fœtotoxicité, une grossesse est contre-indiquée pendant toute la prise du traitement, ce qui va repousser le projet de grossesse de plusieurs années et entraîner le déclin physiologique de la réserve ovarienne pendant la durée du traitement (25,26).

C. La radiothérapie

Les radiations ionisantes sont capables de créer des ionisations dans la matière qu'elles traversent par arrachement d'électrons aux atomes des molécules du milieu. On distingue 4 phases successives d'action des radiations ionisantes : physique, chimique, cellulaire puis tissulaire. Le gray (Gy) est l'unité de dose en radiothérapie (27).

L'impact de la radiothérapie sur la fertilité dépend de l'âge de la patiente, de la dose délivrée aux organes reproducteurs (ovaires, utérus), de la localisation de l'irradiation (pelvienne, abdominale, cérébrale) et des traitements associés (28). Elle va avoir un impact sur la réserve ovarienne mais également sur l'utérus et sur la fonction endocrine ovarienne selon sa localisation.

- Dysfonction ovarienne : plus l'ovaire est éloigné de la zone irradiée, moins la dose reçue est importante. Cependant, le seuil de radiosensibilité ovarienne est bas, 2 Gy suffisent à réduire le stock de follicules de réserve de moitié (28). La diminution du nombre d'ovocytes primordiaux est proportionnelle à la taille du pool ovocytaire. Ainsi pour une dose de radiations donnée, plus les patientes sont jeunes au moment de la radiothérapie et

plus l'apparition d'une ménopause précoce est tardive. Les doses provoquant une IOP dans 97,5% des cas immédiatement après traitement sont de 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans (28). Cependant, dès 6 Gy administrés au niveau des ovaires, les patientes sont considérées à haut risque d'infertilité (18,28).

- Utérus : la radiothérapie peut avoir des effets délétères sur la fonction utérine. Une fibrose du myomètre, une altération de la vascularisation utérine ainsi qu'une diminution du volume utérin sont observées dès 14 Gy reçus au niveau de l'utérus. Cela entraîne une augmentation des risques obstétricaux notamment sur les taux de fausses couches spontanées, le nombre de retard de croissance intra-utérin ou le nombre d'accouchements prématurés (28,29).

- Fonction endocrine ovarienne : en cas d'irradiation hypothalamo-hypophysaire, cela entraîne un déficit hormonal d'origine centrale qui sera fonction de la dose reçue et du temps écoulé depuis l'irradiation, entraînant un risque d'IOP secondaire (30,31). Une irradiation hypothalamo-hypophysaire interviendra dans différents cas. Lors d'une tumeur cérébrale, le traitement comporte une irradiation cérébrale avec des doses allant jusqu'à 60 Gy. Lors de conditionnements avant une greffe de moelle osseuse dans le cadre de rechutes de leucémies ou de leucémies à haut risque de l'enfant, une irradiation corps entier va également toucher la zone hypothalamo-hypophysaire, avec des doses allant de 10 à 14 Gy (28).

En fonction des traitements utilisés pour chaque patiente, plusieurs options de préservation de la fertilité peuvent être envisagées.

IV. Techniques de préservation de la fertilité

Il existe différentes techniques de PF chez la femme (figure 5). Le choix de la prise en charge en PF et de la technique utilisée dépend de plusieurs critères : l'âge de la patiente, sa RO avant traitements, l'indication de la PF, les traitements qui ont déjà été reçus et ceux à venir, et le temps disponible avant de débiter les traitements (18). D'autres éléments peuvent aider à la décision de la prise en charge, tel que le désir de la patiente (qui peut être plus important si elle n'a pas encore d'enfant), selon si le cancer est à fort risque de rechuter, ce qui pourrait nécessiter de potentiels traitements plus toxiques, ou encore, si les traitements anti-cancéreux sont susceptibles de retarder le projet parental (entraînant une diminution physiologique de la réserve ovarienne).

Les différentes options de PF féminine sont la vitrification d'ovocytes après stimulation ovarienne ou après maturation *in vitro*, la congélation d'embryons et la congélation de cortex ovarien (avec la possibilité de réaliser une maturation *ex vivo* des ovocytes).

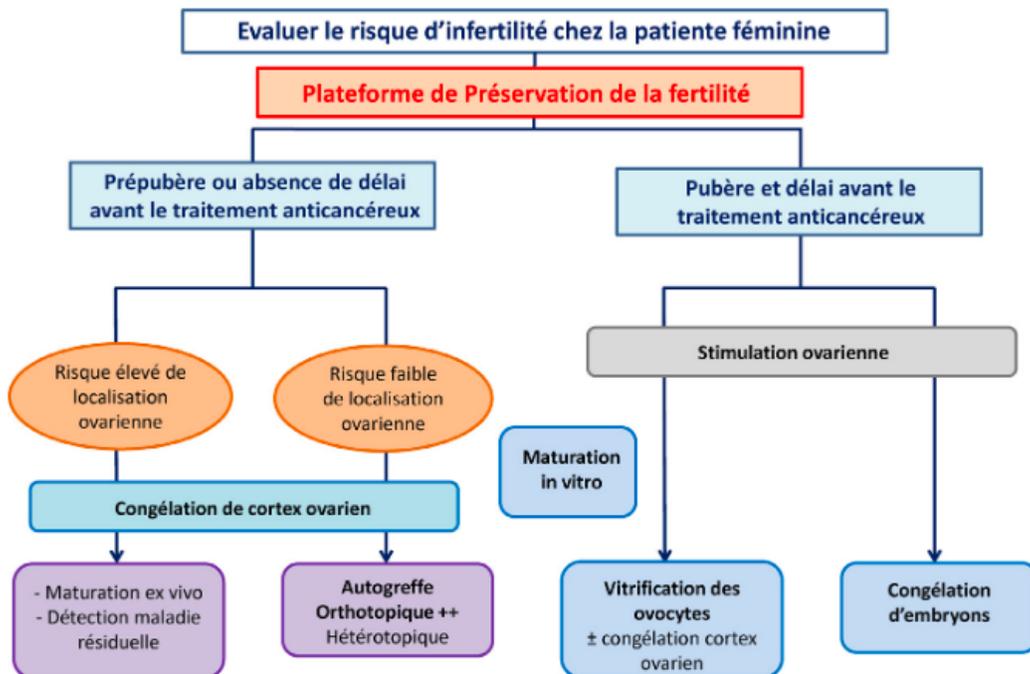


Figure 5 : Techniques de PF dans un contexte oncologique chez la femme (32)

A. Vitriification ovocytaire après stimulation ovarienne

La vitriification ovocytaire (VO) a été autorisée en France par la loi de bioéthique de 2011. Elle est depuis devenue la technique de PF la plus couramment utilisée. En effet, les résultats de taux de grossesse sont équivalents que l'on ait recourt à des ovocytes vitrifiés ou frais, et la littérature est rassurante concernant les risques pour les enfants nés suite à l'utilisation de ces ovocytes (33,34). En effet, il n'a pas été mis en évidence de risque de malformations congénitales pour les enfants nés de ce processus comparativement à ceux issus de l'utilisation d'ovocytes frais (33).

Néanmoins, pour pouvoir proposer la vitriification ovocytaire après stimulation ovarienne, un certain nombre de conditions sont nécessaires : il faut que les patientes soient pubères (afin qu'elles aient des cycles et donc des follicules sensibles aux traitements de stimulation ovarienne), que la RO ne soit pas trop basse pour pouvoir répondre aux traitements de stimulation ovarienne, que le traitement gonadotoxique n'ait pas débuté (ou que l'on soit suffisamment à distance), et que les traitements du cancer puissent être décalés si besoin, sans impacter le pronostic de la patiente, pour avoir le délai nécessaire à la stimulation ovarienne (18,34).

La stimulation ovarienne va durer 12 à 15 jours avec des injections de FSH exogène quotidiennes. Une surveillance échographique et biologique de la maturation folliculaire permet d'adapter les doses de FSH à la réponse ovarienne de chaque patiente. Lorsque les follicules sont matures, un déclenchement de l'ovulation est réalisé à l'aide d'agoniste de la GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) ou d'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine) recombinante. 36h après le déclenchement de l'ovulation, la patiente passe au bloc opératoire afin de prélever les follicules par aspiration, grâce à une ponction ovarienne transvaginale échoguidée (figure 6), sous anesthésie locale ou générale (35).

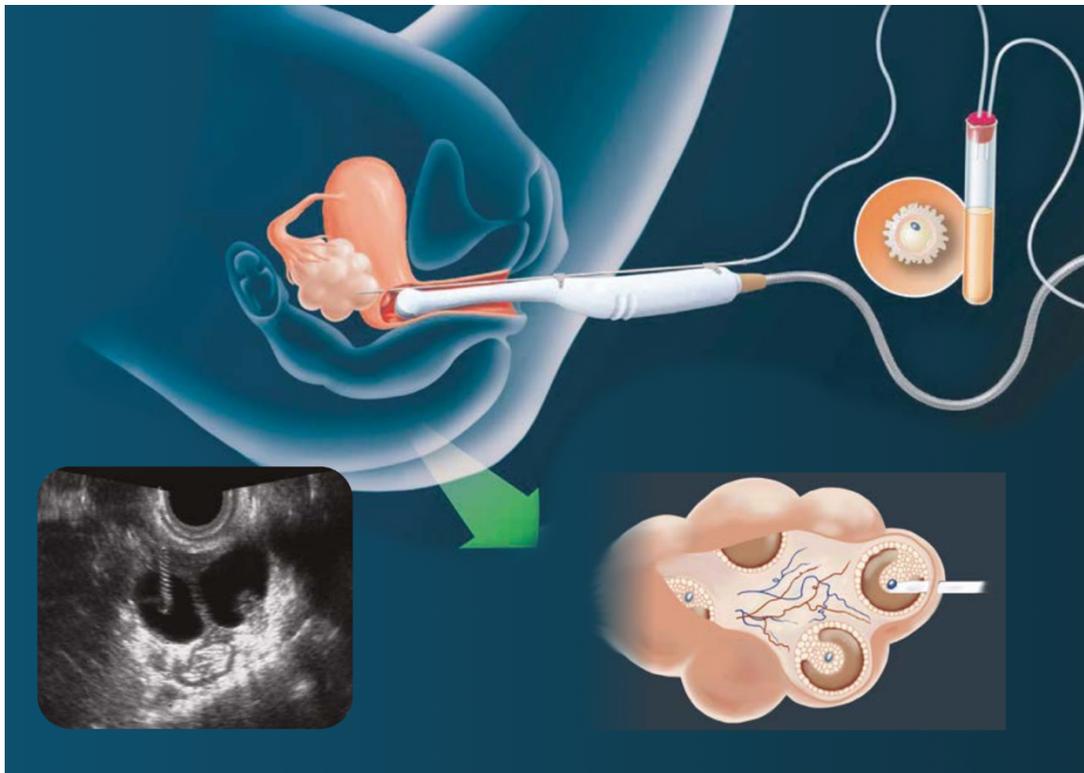


Figure 6 : Ponction ovocytaire (36)

Les tubes sont récupérés au laboratoire pour rechercher dans le liquide folliculaire les complexes cumulo-ovocytaires, qui sont ensuite décoronisés (retrait des cellules de la granulosa) afin de ne conserver que les ovocytes matures. En effet, seuls les ovocytes matures pourront être fécondés ultérieurement par un spermatozoïde d'un conjoint ou d'un donneur (33).

Les ovocytes matures sont mis en contact avec des cryoprotecteurs afin de déshydrater les cellules. Le DMSO (Diméthyl sulfoxyde) et l'EG (Ethylène glycol) sont habituellement utilisés à des faibles concentrations, mais en association, car cela améliore la qualité morphologique et fonctionnelle des ovocytes vitrifiés (37). Les ovocytes sont ensuite déposés dans une paillette à système ouvert ou fermé, pour être ensuite plongés dans de l'azote liquide à -196°C (38,39). En système ouvert, les ovocytes sont directement exposés à l'azote liquide, permettant un refroidissement très rapide des ovocytes et minimisant ainsi la formation de cristaux de glace (38). Cependant, la manipulation des ovocytes en système ouvert peut exposer à des risques de contamination. En système fermé, les ovocytes sont mis dans un dispositif hermétique avant d'être

immergés dans l'azote liquide (38). Le taux de survie des ovocytes ayant subis ce processus de vitrification – dévitrification est élevé, allant de 80 à 90% selon les équipes (40,41).

C'est après guérison ou rémission de la patiente, et avec l'accord de l'oncologue, que les ovocytes pourront être dévitrifiés, pour être injectés avec un spermatozoïde d'un conjoint ou d'un donneur, afin d'obtenir des embryons qui pourront être transférés *in utero* 2 à 5 jours plus tard. Il s'agit de la suite d'une prise en charge en AMP par fécondation *in vitro*.

Le nombre d'ovocytes ponctionnés et vitrifiés dans un contexte de PF médicale varie selon les auteurs entre 5,9 et 9,5 ovocytes vitrifiés (42). Les résultats lors de la réutilisation des ovocytes sont dépendant de plusieurs facteurs, dont l'âge de la patiente au moment de la PF, et le nombre d'ovocytes recueillis. D'après Cobo *et al.* (figure 7) les patientes de moins de 35 ans avec 5 ovocytes vitrifiés présentent un taux de naissance vivante de 15,8% alors qu'avec 10 ovocytes vitrifiés ce taux est à 42,8%. Pour les patientes de plus de 35 ans, avec 5 ovocytes vitrifiés, le taux de naissance vivante est de 5,9% alors qu'avec 10 ovocytes vitrifiés ce taux est à 25,2%. Dans un contexte de PF oncologique les résultats sont différents : chez les patientes de moins de 35 ans avec 5 ovocytes vitrifiés le taux de naissance vivante est de 9,1% alors qu'avec 10 ovocytes vitrifiés le taux de naissance vivante est de 42,9%. Chez les patientes de plus de 35 ans dans un contexte de PF oncologique, le taux de naissance vivante est de 11,1% avec 4 ovocytes vitrifiés et de 43,4% avec 10 ovocytes vitrifiés (43). Le taux de naissance vivante moyen, suite à une vitrification ovocytaire dans un contexte de PF oncologique est de 32% d'après la méta-analyse de Fraison *et al.* (42).

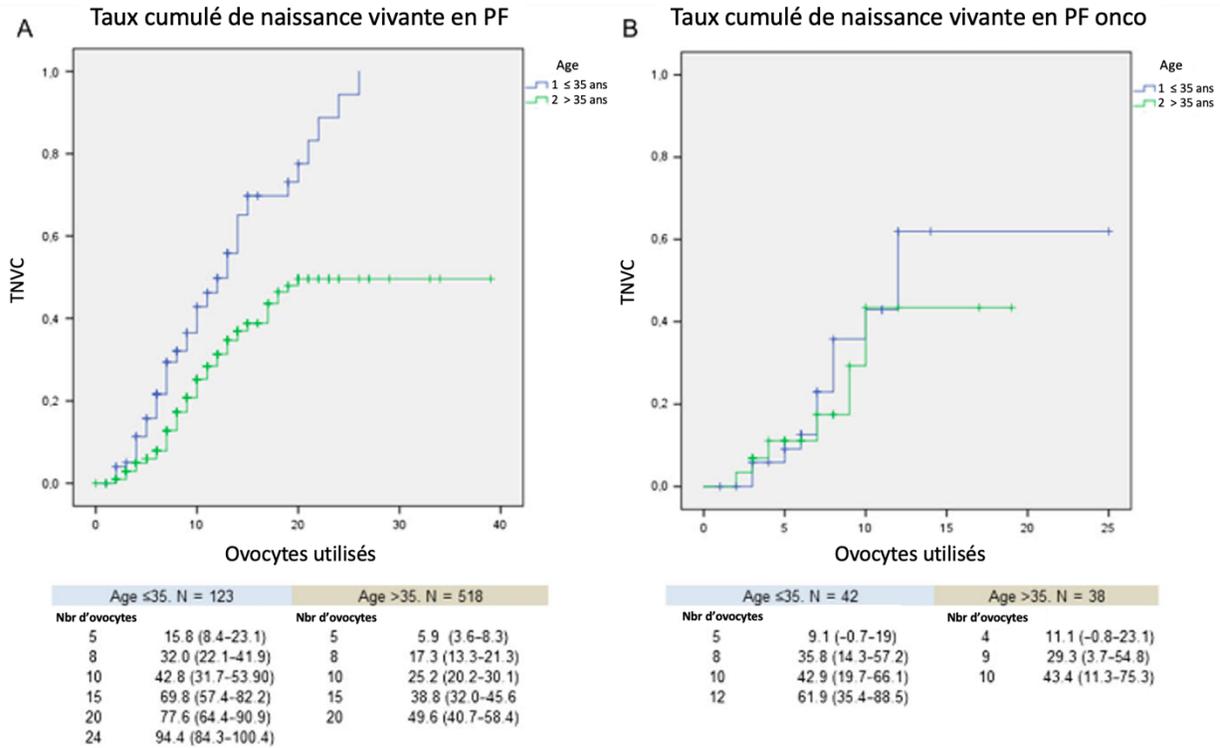


Figure 7 : Taux de naissance vivante cumulé (TNVC) en fonction de l'âge et du nombre d'ovocytes utilisés (43)

B. Congélation embryonnaire

La vitrification embryonnaire était un processus fréquemment utilisé à l'époque où la vitrification ovocytaire n'était pas encore autorisée en France et que la congélation lente des ovocytes présentait des résultats insatisfaisants. Le taux de naissance vivante suite à une vitrification embryonnaire dans un contexte de PF oncologique est de 41% d'après la méta-analyse de Fraison *et al.* (42). En effet, cette technique assure des résultats similaires à ceux obtenus dans le cadre de prise en charge de couples infertiles en AMP, avec de meilleurs taux de survie à la décongélation et de meilleures chances de grossesse que lors de PF par vitrification d'ovocytes (44). Cependant, depuis la loi de bioéthique de 2011 autorisant la vitrification ovocytaire, la vitrification embryonnaire ne constitue plus une technique de PF de première intention. En effet, elle ne peut pas être réellement considérée comme une technique de préservation de la fertilité de la

femme mais plutôt de la fertilité du couple. En cas de décès du conjoint ou de séparation du couple, les embryons ne pourraient pas être utilisés et la PF de la femme est alors perdue (44).

C. Maturation *in vitro*

La maturation *in vitro* (MIV) est une technique qui peut être proposée en cas d'indication urgente de PF (sans délai pour une stimulation ovarienne) ou en cas de contre-indication à la stimulation ovarienne. Cette technique implique la collecte d'ovocytes provenant de petits follicules antraux en croissance, sans aucune stimulation ovarienne. Elle doit nécessairement être réalisée avant le début de la chimiothérapie (45).

Au laboratoire, les ovocytes recueillis sont mis dans un milieu de culture enrichi comprenant du milieu IVM (*In Vitro* Maturation) avec du sérum de patients ou de l'HSA (*Human Serum Albumin*) avec de la FSH et de la LH à 37°C pendant environ 36 heures afin de les faire maturer (figure 8). Entre 24 et 48h plus tard, on évalue la maturation ovocytaire. Tous les ovocytes matures sont vitrifiés (46,47). Des ovocytes peuvent parfois être matures dès le jour de la ponction et être vitrifiés le jour même.

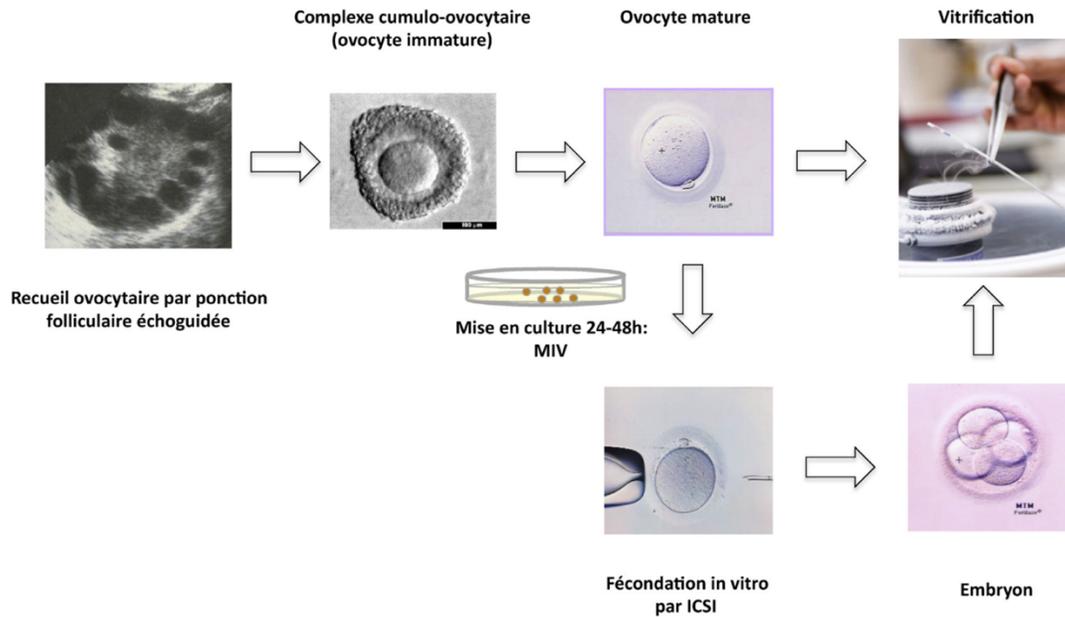


Figure 8 : Procédures de la MIV (38)

Cependant, pour espérer obtenir un nombre raisonnable d'ovocytes, au moins 8 ovocytes matures par exemple, les patientes doivent présenter une RO suffisante, avec un CFA > 19 et une AMH > 3,5 ng/mL (48).

Cette technique est de moins en moins utilisée car les résultats sont souvent peu satisfaisants (48). Elle était initialement indiquée dans le cadre du cancer du sein hormonodépendant nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante, du fait de mesures de précaution quant au risque d'aggraver le pronostic en raison de l'hyperœstrogénie provoquée par la stimulation ovarienne (49–51). Or, la littérature montre qu'il est possible de réaliser une stimulation ovarienne sans augmentation du risque de rechute précoce ni d'augmentation du taux de mortalité (49–51).

D. Congélation de tissu ovarien

La congélation de tissu ovarien (CTO) consiste en une ovariectomie unilatérale (parfois bilatérale si l'ovariectomie est partielle), totale ou partielle, pour congeler le cortex ovarien dans lequel se trouve les follicules immatures primordiaux et primaires (52). La corticale de l'ovaire est isolée au laboratoire, puis découpée en fragments qui sont déposés dans des cryotubes pour être ensuite congelés après exposition à un cryoprotecteur (figure 9). Actuellement, la technique de référence est la congélation lente, mais il semblerait que la vitrification de tissu ovarien donne des résultats au moins équivalents à ceux obtenus en congélation lente, même si cela reste encore une méthode expérimentale (53).



Figure 9 : images de CTO réalisée au CECOS du CHU de Bordeaux

La CTO peut être réalisée en urgence, à n'importe quel moment du cycle. Elle est indiquée dans les cas où des traitements à haut risque gonadotoxique sont envisagés chez l'adulte de moins de 36 ans et pour qui on ne peut pas décaler le début des traitements, mais aussi dans les cas où un traitement gonadotoxique a déjà débuté (54). C'est aussi la seule technique de PF que l'on peut proposer chez l'enfant prépubère (55). En effet, la croissance folliculaire n'ayant pas été initiée, il ne sera pas possible de stimuler une jeune fille prépubère.

Cependant, cette technique présente quelques inconvénients. Cela implique une intervention chirurgicale avec une anesthésie générale dans un parcours déjà très lourd. Et au moment de greffer le tissu prélevé, il existe un risque de réintroduction de la maladie par la présence de cellules tumorales dans le greffon, notamment dans le cas de certaines pathologies qui sont à haut risque de métastase ovarienne comme les leucémies, les neuroblastomes ou les lymphomes de Burkitt (tableau 2) (54).

Haut risque (>10%)	Risque modéré (2-10%)	Bas risque (0-2%)
Leucémie Neuroblastome Lymphome de Burkitt	Cancer du sein (stade avancé) Cancers gastro-intestinaux Adénocarcinome du col de l'utérus Lymphome non Hodgkinien Sarcome d'Ewing Cancer de l'ovaire Tumeur borderline de l'ovaire	Cancer du sein (stade précoce) Carcinome épidermoïde du col de l'utérus Lymphome de Hodgkin Rhabdomyosarcome Sarcome des tissus mous

Tableau 2 : Risque de métastases ovariennes selon le type de cancer (51)

Ainsi, pour chaque CTO, des prélèvements de corticale et de médullaire de l'ovaire sont mis de côté pour évaluer le risque de contamination par des cellules cancéreuses. Pour détecter des traces de la maladie, différentes techniques sont utilisées selon le type de pathologie : histologie, immunohistochimie, PCR (*Polymerase Chain Reaction*), FISH (*Fluorescence in situ hybridization*), cytométrie en flux, NGS (*Next-Generation Sequencing*), ou encore xénotransplantation chez des souris immunodéprimées. Cependant, ces techniques de détection de maladie résiduelle étant encore trop incertaines, la décision de greffer du tissu ovarien est prise lors d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) spécialisée.

Après guérison de la patiente et accord de la RCP, il est possible de réaliser une autogreffe de son tissu ovarien préalablement congelé. Cela permet de restaurer la fonction endocrine, et la fertilité

(52,56,57). La greffe peut être réalisée en position orthotopique ou hétérotopique (58). Elle se fait en un temps, ou en deux temps afin de préparer le site de greffe par une pré-greffe de quelques fragments de tissu ovarien quelques jours avant, pour induire une angiogenèse et une néovascularisation (59).

Le taux de restauration de la fonction ovarienne varie entre 85,2% et 95% selon les auteurs (56), avec un retour des menstruations dans les $4,5 \pm 2,2$ mois après la greffe (55). De plus, de récentes méta-analyses de Ramirez *et al.* et Khattak *et al.* ont montré une augmentation de l'oestradiol passant de 101,6 pmol/L à 522,4 pmol/L après la greffe de tissu ovarien et une diminution de la FSH de 66,4 UI/L avant greffe à 14,1 UI/L après greffe. La durée moyenne de fonctionnement du greffon est de 2,5 ans, allant de 0,7 à 5 ans (57,60). Fraison *et al.* retrouvent un taux de naissance vivante après autogreffe par grossesse spontanée de 33% et un taux de naissance vivante après autogreffe puis fécondation *in vitro* (FIV) de 19% (42).

Toutes ces techniques de PF peuvent être combinées afin d'augmenter les chances de réussite de PF.

E. Combinaison de différentes techniques de PF

Plusieurs manières de combiner des techniques de PF ont été décrites. Une stimulation ovarienne pour vitrification ovocytaire suivie d'une coelioscopie le jour de la ponction pour une CTO est un procédé qui a été rapporté par certains auteurs (61). La stratégie inverse, avec une CTO dans un premier temps suivie d'une stimulation ovarienne pour vitrification ovocytaire peut également être envisagée, avec la stimulation qui est débutée un ou deux jours avant la coelioscopie (62). Il est également possible de prélever du tissu ovarien afin de ponctionner des ovocytes immatures *ex vivo* pour faire de la MIV, puis de cryoconserver le tissu ovarien restant (63,64).

Il existe des techniques chirurgicales permettant de préserver la fertilité des patientes.

F. Techniques chirurgicales de PF

1. Transposition ovarienne

La transposition ovarienne consiste à déplacer les ovaires hors du champ d'irradiation afin de réduire l'impact gonadotoxique de la radiothérapie. Le but est de transposer les ovaires le plus haut possible dans les gouttières pariétocoliques, en dehors de leur situation anatomique, par voie coelioscopique ou laparoscopique. Des clips métalliques sont disposés au niveau des ovaires afin de pouvoir les identifier radiologiquement et calculer la dose délivrée aux ovaires.

Cette technique est proposée aux patientes qui doivent recevoir une irradiation pelvienne sans chimiothérapie. Elle permet de préserver la fonction ovarienne dans 90% des cas (65,66).

On ne peut donc pas considérer la transposition ovarienne comme une méthode de préservation de la fertilité à proprement parler, c'est pour cela qu'une CTO peut être discutée en parallèle afin d'optimiser les chances de préservation de la fertilité.

2. Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice concerne les cancers de l'appareil gynécologique et est définie par la préservation du corps utérin et d'au moins une annexe après stadification complète, afin de confirmer que la tumeur est bien localisée et non disséminée. Les patientes qui ont une chirurgie conservatrice doivent être suivies régulièrement, et sur le long terme, afin de prévenir les récurrences. Une fois le projet parental aboutit, une chirurgie radicale est préconisée (67).

Ce type de chirurgie est proposée pour les tumeurs de l'ovaire, du col de l'utérus, ou encore de l'endomètre qui sont à des stades précoces et localisés.

G. Agonistes de la GnRH

Il existe plusieurs hypothèses de mécanismes d'action des agonistes de la GnRH. L'état d'hypogonadisme hypogonadotrope induit par la prise d'agoniste de la GnRH pourrait rendre les ovaires moins sensibles à la chimiothérapie. L'hypo-oestrogénie et l'augmentation des résistances utérines entraînerait une diminution de la perfusion vasculaire des ovaires et donc une diffusion moindre de la chimiothérapie au niveau des ovaires. Ils permettraient une diminution du recrutement folliculaire par diminution de la FSH. Ou encore une stimulation de la synthèse intra-ovarienne de molécules anti apoptotiques comme la sphingosine-1-phosphate pourrait protéger les ovaires (68).

Cependant, le recours aux agonistes de la GnRH est très controversé car les études retrouvées dans la littérature ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique des agonistes de la GnRH que ce soit sur la réserve ovarienne ou sur la fertilité (69). L'InCA confirme dans ses dernières recommandations que « les agonistes de la GnRH ne peuvent pas être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité » (69).

Les techniques de PF proposées pourront être adaptées selon le type de cancer.

V. Cancers de la femme jeune

L'incidence des cancers chez les femmes entre 15 et 39 ans dans le monde est de 56,2 pour 100 000 (70). Ce taux est 2 fois plus élevé que chez l'homme au même âge. Les 3 cancers les plus fréquents sont le cancer du sein, de la thyroïde et du col de l'utérus. On retrouve ensuite les lymphomes, les cancers de l'ovaire et les leucémies (4,70). L'incidence des cancers dépend principalement de l'âge des patientes et de leur situation socioéconomique et démographique (70).

A. Cancer du sein

1. Épidémiologie

Le cancer du sein est le premier cancer en termes d'incidence et de mortalité dans le monde avec 2,3 millions de nouveaux cas et 685 000 décès (71). En France entre 1990 et 2023, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein a doublé, passant de 30 000 à 61 000 nouveaux cas annuels en 2023 (72).

D'après un rapport de 2023 de l'InCA concernant le cancer du sein, 61 214 nouveaux cas étaient dépistés en France en 2023, soit une augmentation de 0.3% cas par an. Aussi, 12 100 décès étaient à déplorer en 2018, avec néanmoins une baisse de 1.6% par an de la mortalité entre 2010 et 2018 (73). En France, le cancer du sein représente 33% des cas de cancers féminins avec une prévalence de 913 089 en 2017.

L'âge médian au diagnostic est de 64 ans. Cependant, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer, avec 7% des cancers du sein qui sont diagnostiqués chez des patientes de moins de 40 ans (74).

Avec les progrès des techniques médicales dans le dépistage et le traitement des cancers, le pronostic est désormais plus favorable, car les cancers sont diagnostiqués et traités plus tôt. Le taux de survie relative à 5 ans a atteint 99% pour les cancer du sein à un stade localisé (25).

Les principaux facteurs de risque pour le cancer du sein sont l'âge, les antécédents personnels de pathologies mammaires, les antécédents familiaux de cancer du sein dont les prédispositions génétiques (*BRCA1* ou *2* principalement) et les antécédents de radiothérapie thoracique à haute dose (dans le cadre du traitement du lymphome de Hodgkin par exemple) (75). D'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que le surpoids, le tabac, la consommation d'alcool ou encore la sédentarité (75).

2. Diagnostic

Le diagnostic peut être fait grâce à une mammographie de dépistage lorsque le cancer est encore asymptomatique (76). Des éléments cliniques peuvent aussi être révélateurs : un nodule fixé à la peau ou à la paroi thoracique, dur et de consistance irrégulière, sensible à la palpation, une rétraction ou inflammation de la peau, un écoulement spontané au niveau du mamelon, ou encore une adénopathie axillaire. Aussi, dans de rares cas ce sont des métastases (osseuses, hépatiques, pulmonaires ou cérébrales) qui sont révélatrices du cancer (71).

Lorsqu'un cancer du sein est suspecté, un interrogatoire doit apprécier le potentiel évolutif de la tumeur et les antécédents personnels et familiaux de cancer. L'examen clinique caractérise la tumeur : palpable ou non, topographie, taille, mobilité, examen du revêtement cutané, de l'aréole et du mamelon, aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, recherche de signes d'appel de localisation métastatique (71).

Le bilan initial devant une suspicion de cancer du sein doit comporter (71) :

- Mammographie bilatérale systématique : la classification BI-RADS de l'ACR (*American College of Radiology*) (77) permet de classer l'anomalie observée en fonction du degré de suspicion du caractère pathologique sur une échelle allant de ACRO à ACR6 (tableau 3), établissant une conduite à tenir standardisée (78).

ACR 0	Lors d'un dépistage, classification d'attente d'un second avis
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Mammographie montrant des images sûrement bénignes, ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire
ACR 3	Mammographie montrant des images probablement bénignes, pour lesquelles une surveillance à court terme est conseillée
ACR 4	Mammographie montrant des images suspectes correspondant à la présence d'une anomalie indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique
ACR 5	Mammographie montrant des images évocatrices d'un cancer
ACR 6	Anomalie dont la malignité a été prouvée par des prélèvements

Tableau 3 : Classification BI-RADS de l'ACR

- Échographie mammaire bilatérale en cas de mammographie non informative ou d'image douteuse ou de seins denses.
- L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) mammaire est à pratiquer d'emblée si (71) :
 - o Antécédent familial associé à *BRCA1/2* ou autre mutation à risque
 - o Cancer lobulaire
 - o Suspicion de lésion multifocale et ou multicentrique
 - o Discordance entre clinique et imagerie
 - o Implants mammaires
- Biopsie percutanée mammaire pour réaliser un examen histologique (78). Une microbiopsie est réalisée pour des masses ou opacités suspectes, et une macrobiopsie pour des foyers de microcalcifications. La biopsie est systématique en cas d'image classée ACR 4 ou ACR 5 pour confirmer le diagnostic, et doit être discutée en cas d'image classée ACR3. Cela permet également de savoir si la tumeur exprime des récepteurs hormonaux et s'il y a une surexpression du gène *HER2* (la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses entraîne une prolifération cellulaire excessive et une résistance à l'apoptose).

Des critères pronostiques cliniques (âge, taille tumorale, signes inflammatoires locaux, adénopathies axillaire ou sus-claviculaire, présence de métastases) et anatomopathologiques (type histologique, caractère invasif, expression des récepteurs) sont évalués pour apprécier le risque de rechute et sont pris en compte pour la mise en place du traitement systémique (78).

Des critères prédictifs de réponse aux traitements sont précisés par l'examen anatomopathologique une fois le diagnostic confirmé : expression des récepteurs hormonaux (récepteurs à l'estradiol (RE) et à la progestérone (RP)) pour la sensibilité à l'hormonothérapie, récepteurs de l'HER2 pour la sensibilité à une thérapie ciblant le récepteur HER2 (78).

L'identification de ces caractéristiques moléculaires permet de classer les cancers du sein en plusieurs catégories afin d'adapter les traitements (78) :

- Luminal A ou B (70% des cas) :
 - o Luminal A : RE et/ou RP mais absence de récepteurs HER2
 - o Luminal B : RE et/ou RP et parfois présence de récepteurs HER2
- HER2 (15% des cas) : RE et RP négatifs avec présence de récepteurs HER2
- Triple négatif (15% des cas) : RE et RP négatifs, HER2 négatif

3. Particularités chez les patientes jeunes

Dans le cas des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes jeunes de moins de 40 ans, on retrouve des cancers avec des phénotypes plus agressifs, de moins bon pronostic et à risque accru de rechute précoce (79).

4. Consultation d'oncogénétique

Des prédispositions génétiques peuvent être retrouvées dans certains cancers du sein. Les mutations *BRCA 1* et *2* sont les mutations les plus fréquentes, et concernent 15% des patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans 5% des cas, d'autres gènes sont impliqués, tels que *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *FANC*, *ATM*, *CHEK2*. En revanche, dans 80% des cas aucun gène n'est identifié. Ainsi, lorsqu'une cause génétique est suspectée, un panel de gènes peut être testé : *BRCA1* et *2*, *PALB2*, *PTEN*, *CDH1*, *TP53* (80).

Une consultation oncogénétique est indiquée dans les cas suivants (75) :

- Selon des critères personnels : cancer du sein diagnostiqué avant le 41^{ème} anniversaire, cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant le 61^{ème} anniversaire, cancer du sein bilatéral dont le cas le plus précoce est diagnostiqué avant le 51^{ème} anniversaire, cancer du sein isolé chez l'homme quel que soit l'âge, cancer de l'ovaire isolé de haut grade quel que soit l'âge ou dans le cas où il y a identification d'une mutation tumorale.
- Selon des critères familiaux : si une personne dans la famille est porteur d'une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition aux cancers du sein et des ovaires, si il y a 3 cas de cancers du sein dans la même branche parentale au 1^{er} ou au 2^{ème} degré quel que soit l'âge de survenue, si il y a 2 cas de cancers du sein dans la même branche parentale au 1^{er} ou 2^{ème} degré dont 1 bilatéral ou 1 diagnostiqué avant 40 ans ou 1 diagnostiqué avant 50 ans et le second avant 70 ans, ou si il y a 1 cas de cancer épithélial de l'ovaire (quel que soit le grade) avec un antécédent familial de cancer du sein ou des ovaires chez une apparentée au 1^{er} ou au 2^{ème} degré.

5. Patientes mutées *BRCA*

Les patientes avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sont plus à risque de développer un cancer du sein, souvent à un âge précoce. Elles sont également plus à risque de développer un cancer controlatéral et un cancer des ovaires. Le risque cumulé de développer un cancer du sein à 70 ans est de 51 à 75% avec un âge médian de survenue à 40 ans pour les patientes porteuses de la mutation *BRCA1*, et de 33 à 55% avec un âge médian de survenue à 43 ans pour les patientes porteuses de la mutation *BRCA2*. Cela implique une surveillance importante, une prévention par chirurgie prophylactique, et donc des stratégies de PF spécifiques à cette population de patientes (81).

Pour réduire le risque de cancer des ovaires, une annexectomie bilatérale prophylactique est fortement recommandée chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* avant l'âge de 40 ans, et peut être différée jusqu'à 45 ans pour les femmes porteuses de mutations *BRCA2* (81). Cette intervention réduit considérablement le risque de cancer des ovaires, mais impacte la RO et entraîne une ménopause précoce. De plus, ce sont des patientes qui vont potentiellement recevoir des chimiothérapies à haut risque gonadotoxique si le cancer se déclare, et elles peuvent également recevoir de l'hormonothérapie. Tout cela va avoir pour conséquence de décaler leur projet de grossesse et donc d'augmenter le risque d'IOP. C'est pour ces raisons qu'une PF doit être envisagée chez toute patiente mutée *BRCA*, même si elle n'a pas encore développé de cancer. La vitrification ovocytaire est la technique de PF la plus souvent proposée dans ce contexte (82).

De plus, les mutations *BRCA* sont associées à une réduction de la RO. Wang *et al.* retrouvent un taux statistiquement plus bas d'AMH chez les patientes mutées *BRCA1* (83), et Lin *et al.* montrent que l'âge de la ménopause chez les patientes mutées *BRCA1/2* est plus précoce (84). Aussi, Oktay *et al.* ont observés que les patientes mutées *BRCA1* ont moins d'ovocytes à la ponction ovocytaire après stimulation ovarienne par rapport à des patientes non mutées *BRCA1* (85). Enfin, Grynberg *et al.* ont mis en évidence que les femmes porteuses de mutations *BRCA* sans cancer présentent une densité en follicules primordiaux significativement plus faible que les femmes non mutées,

ainsi qu'un taux plus élevé de cassures double brin de l'ADN dans les ovocytes des follicules primordiaux (82).

6. Traitements

Le traitement du cancer du sein va dépendre du stade du cancer et du statut en récepteurs hormonaux et HER2 (71).

a. Chirurgie

La chirurgie conservatrice du sein est adaptée pour la plupart des patientes atteintes de cancer du sein. Souvent suivie de radiothérapie, cette technique est généralement accompagnée d'une chirurgie de reconstruction (71).

Dans les cas où une conservation primaire du sein n'est pas possible, la mastectomie avec préservation du mamelon et la mastectomie avec préservation de la peau présentent de bons résultats tant sur le plan oncologique qu'esthétique (71).

b. Radiothérapie

Après une chirurgie conservatrice du sein, la radiothérapie réduit significativement les risques de récurrence et de mortalité liée au cancer du sein (71). Selon le pronostic et l'agressivité de la tumeur, la radiothérapie peut être complète ou partielle avec des résultats équivalents (71). Généralement, les doses utilisées pour l'irradiation adjuvante locale et/ou régionale sont de 45 à 50 Gy en 25 à 28 fractions avec une dose de renforcement de 10 à 16 Gy (71).

c. Chimiothérapies

Pour les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif (luminal A ou B), plusieurs approches sont possibles. Le sous-type luminal A est plus souvent de bas grade et de bon pronostic, dans ce cas la chimiothérapie n'est pas systématique et est discutée en fonction de la réponse à l'hormonothérapie. Le sous-type luminal B est plus souvent de haut grade avec une moins bonne réponse à l'hormonothérapie et nécessite donc l'utilisation de chimiothérapies. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée pour réduire la masse tumorale avant la chirurgie afin de faciliter l'intervention chirurgicale. Une chimiothérapie adjuvante est le plus souvent nécessaire pour réduire le risque de récurrence après chirurgie (71).

Pour les cancers du sein HER2 positif, c'est l'ajout d'une thérapie ciblée à la chimiothérapie qui a révolutionné le pronostic, notamment le trastuzumab. Cela a permis de réduire la mortalité d'environ un tiers. Une chimiothérapie néoadjuvante est souvent indiquée pour les patientes atteintes d'un cancer de stade II-III afin de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie. La chimiothérapie adjuvante est systématiquement associée à une thérapie ciblée contre HER2 (71).

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, le traitement repose principalement sur l'utilisation de chimiothérapie néoadjuvante. Cela permet de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie et d'évaluer la réponse thérapeutique (facteur pronostic) (71).

Les chimiothérapies utilisées dans les protocoles pour le cancer du sein sont principalement à base d'anthracyclines et de taxanes associées à du cyclophosphamide (le plus souvent protocole EC, épirubicine et cyclophosphamide) (71).

d. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est systématiquement administrée aux patientes avec des récepteurs hormonaux positifs, pendant 5 à 10 ans après la chimiothérapie selon l'agressivité de la tumeur. Le Tamoxifène est prescrit seul ou associé à un inhibiteur d'aromatase (exemestane, letrozole ou anastrozole) en fonction du type de tumeur (79). Ces traitements ne sont pas à risque pour la fonction ovarienne, mais étant toxiques pour le fœtus, leur administration contre-indique toute grossesse et décale de ce fait le projet de grossesse (25,26). On observe donc une baisse physiologique de la RO du fait de l'âge qui avance. Dans certains cas, notamment pour les patientes à haut risque de récurrence, un analogue de la GnRH peut être associé au traitement (86). Cela induit une suppression temporaire de la fonction ovarienne, mais peut également entraîner un léger biais dans le dosage de l'AMH (diminution moyenne de 0,26 ng/mL retrouvée par Yin *et al.* après 3 mois de traitement par analogue de la GnRH) (26).

e. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont fréquemment utilisées dans le traitement du cancer du sein (71) :

- Inhibiteurs de HER2 : trastuzumab, pertuzumab : utilisés pour les cancers à récepteurs HER2.
- Inhibiteurs de PARP : olaparib : utilisé pour les cancers du sein métastatiques *BRCA1/2* muté et HER2 négatif.
- Inhibiteurs de CDK4 et 6 : abemaciclib : utilisé dans les cancers du sein localement avancés ou métastatiques avec des récepteurs hormonaux et HER2 négatif.
- Inhibiteurs de PD-1/PD-L1 : pembrolizumab : utilisé dans les cancers du sein localement avancés ou métastatiques triple négatifs.

Ces différents traitements impactent plus ou moins la fertilité et nécessitent une prise en charge adaptée de préservation de la fertilité.

7. Préservation de la fertilité

a. Cryopréservation ovocytaire

La cryopréservation d'ovocytes après stimulation ovarienne est la technique de PF la plus utilisée pour prendre en charge les patientes atteintes d'un cancer du sein (87). Pour pouvoir la proposer, plusieurs critères doivent être réunis : un délai suffisant pour réaliser la stimulation ovarienne et que l'état clinique de la patiente le permette. Mais il faut également l'accord de l'équipe d'oncologie pour réaliser une stimulation ovarienne en raison de l'hyperœstrogénie induite par celle-ci et du potentiel risque que cela pourrait avoir, notamment pour les tumeurs avec récepteurs hormonaux.

L'ajout d'inhibiteurs de l'aromatase (létrozole) aux protocoles de stimulations permet de diminuer le pic d'œstradiol (88,89). Le létrozole est utilisé dans beaucoup de pays mais n'a pas l'AMM en France dans cette indication. Le tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) peut être utilisé à la place du létrozole afin de diminuer le pic d'œstradiol (90). Pour ces mêmes raisons, des agonistes de la GnRH sont utilisés pour le déclenchement de l'ovulation plutôt que de l'hCG (87,91).

L'urgence thérapeutique ne permet pas toujours de débiter la stimulation ovarienne en phase folliculaire. Le protocole « *random start* » permet de pouvoir démarrer la stimulation à n'importe quel moment du cycle ovarien. Comparativement aux stimulations conventionnelles, le *random start* a tendance à nécessiter des doses de gonadotrophines plus importantes et pendant un temps plus long, mais aucune différence significative n'a été observée concernant la quantité d'ovocytes ponctionnés ou vitrifiés par rapport aux techniques conventionnelles (87).

Afin d'obtenir un plus grand nombre d'ovocytes sur une période courte, il est possible d'enchaîner deux stimulations et deux ponctions ovariennes sur un même cycle menstruel pendant les phases folliculaire et lutéale (92). Ainsi la première ponction ovocytaire est effectuée après la première

phase de stimulation, puis la deuxième stimulation commence le lendemain de la première ponction. Le nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes matures et d'embryons provenant de la méthode de double stimulation sont significativement supérieurs par rapport à un cycle conventionnel avec une seule stimulation (92).

b. Maturation *in vitro*

La MIV est utilisée en cas d'une urgence thérapeutique et de délai insuffisant pour réaliser une stimulation ovarienne. Face au faible rendement de cette technique, une RO importante est nécessaire afin d'obtenir un nombre d'ovocytes raisonnable (48).

c. Cryopréservation de tissu ovarien

Cette technique de PF est principalement utilisée chez des patientes avec une urgence thérapeutique, ne laissant pas le temps de faire une stimulation ovarienne (93,94). Dans le contexte du cancer du sein, elle était peu proposée jusqu'alors, mais l'est de plus en plus en raison du faible rendement en ovocytes matures vitrifiés de la MIV. La CTO a également l'avantage de pouvoir restaurer la fonction endocrine après la greffe du tissu congelé, et d'offrir la possibilité d'obtenir des grossesses spontanées (93,94).

B. Thyroïde

1. Épidémiologie

Le cancer de la thyroïde touche 3 fois plus les femmes que les hommes et peut survenir à tous les âges. La médiane d'âge au diagnostic est à 50 ans, et c'est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes entre 25 et 45 ans (95). Les principaux facteurs de risque sont l'exposition aux rayonnements ionisants (particulièrement pendant l'enfance) et la carence en iode (95). Des ménarches à un âge tardif ou une ménopause précoce sont également des facteurs de risque de carcinome papillaire de la thyroïde. Au contraire, l'utilisation d'un contraceptif oral, d'un traitement hormonal substitutif ou l'allaitement ont été retrouvés comme étant des facteurs protecteurs (96,97).

2. Physiopathologie

On distingue les tumeurs épithéliales des autres types de tumeurs qui sont bien plus rares (lymphomes, sarcomes, métastases) (98). Parmi les tumeurs épithéliales il existe les tumeurs qui se développent à partir des cellules parafolliculaires, les cellules C qui sécrètent la calcitonine (cancer médullaire 5% des cancers de la thyroïde) et les tumeurs qui se développent à partir de cellules folliculaires qui sont les plus fréquentes (95% des cancers de la thyroïde). Parmi elles, il existe les adénomes, qui sont des tumeurs bénignes, et les tumeurs malignes ou carcinomes thyroïdiens, qui sont les carcinomes papillaire, folliculaire (ou vésiculaire), les carcinomes peu différenciés et les carcinomes indifférenciés (anaplasiques, qui représentent 2% des cancers de la thyroïde, plutôt chez des sujets âgés, et qui est de mauvais pronostic) (95,98).

3. Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant la présence d'un nodule thyroïdien palpable. On peut également l'évoquer devant une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée. Les nodules thyroïdiens sont fréquents, mais dans la majorité des cas bénins. Les nodules malins ont plutôt tendance à être durs, fixes et indolores (95).

L'échographie cervicale est l'examen de première intention pour évaluer les nodules thyroïdiens (95). Il existe des signes de forte suspicion de malignité : un nodule avec une forme non ovale, des contours irréguliers, des microcalcifications ou une hypoéchogénéicité. Cela va permettre de classer le nodule suspect selon la classification européenne EU-TIRADS 2017 pour savoir s'il y a une indication à ponctionner le nodule (95). La cytoponction à l'aiguille fine est réalisée sous guidage échographique et permet d'obtenir un résultat cytologique selon la classification de Bethesda (99). Un bilan biologique est également réalisé et comprend la TSH, la calcémie et la calcitoninémie (95).

4. Traitement

La chirurgie est le traitement de première ligne pour le cancer de la thyroïde (95). La thyroïdectomie peut être totale ou partielle (lobectomie) selon la taille de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire ou métastatique.

L'irathérapie, ou radiothérapie interne par iode-131, est indiquée selon le risque de récurrence pour les tumeurs bien différenciées. Dans de rares cas la radiothérapie externe peut être indiquée (97).

5. Préservation de la fertilité

Les traitements du cancer de la thyroïde ne sont pas à risque pour la fertilité, il n'est donc pas recommandé de réaliser de PF (18,96,100).

C. Cancer du col de l'utérus

1. Épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers féminins les plus fréquents dans le monde, il est surtout présent en Afrique subsaharienne, en Amérique latine, dans les Antilles et en Asie du Sud-Est. Au cours des dernières décennies, l'incidence et la mortalité de ce cancer ont considérablement diminué dans les pays industrialisés grâce à la mise en place du dépistage par frottis cervico-utérin et d'un vaccin (101). En France il y a 2850 nouveaux cas par an et 46% des patientes ont moins de 40 ans au diagnostic (102).

L'infection persistante par un HPV (papillomavirus humain) à haut risque représente le facteur de risque principal de cancer du col de l'utérus. Il en existe plusieurs, mais les plus fréquents sont les HPV-16 et HPV-18 qui sont responsables de plus de 80% des cancer du col de l'utérus (102).

D'autres facteurs de risque ont été identifiés tels que le fait d'avoir des rapports sexuels précocement, des partenaires multiples, le tabac, la multiparité, la prise d'une contraception orale ou encore un faible niveau socio-économique (101).

2. Physiopathologie

Après plusieurs années d'infection par un HPV, des lésions précancéreuses appelées « dysplasies malpighiennes » apparaissent, pour donner ensuite un cancer invasif du col de l'utérus (101). Il en existe plusieurs types histologiques.

Le carcinome épidermoïde est le plus fréquent, représentant 80% des cancers du col de l'utérus. Il se développe à partir des cellules squameuses de l'épithélium cervical. L'adénocarcinome infiltrant représente environ 10 à 15 % des cancers du col de l'utérus et se développe à partir des cellules glandulaires de l'endocol. Il est souvent diagnostiqué à un stade plus avancé du fait de sa localisation endocervicale. Il existe d'autres types histologiques comme le carcinome à cellules

claires ou le carcinome neuroendocrine, qui sont plus rares mais plus agressifs et de pronostic défavorable (102,103).

3. Diagnostic

Le dépistage de lésions précancéreuses du col de l'utérus se fait par frottis cervico-vaginal, soit par examen cytologique, soit par test HPV-HR qui détecte la présence de virus HPV à haut risque.

Le diagnostic de cancer du col de l'utérus est évoqué devant toutes métrorragies ou leucorrhées purulentes, et nécessite un toucher vaginal puis des biopsies cervicales des lésions suspectes. L'examen anatomopathologique permet d'identifier le type histologique de la tumeur (101).

4. Traitement

Le traitement va dépendre du stade du cancer. Le traitement standard est l'hystérectomie avec lymphadénectomie (103). Cependant, une conisation peut être proposée pour les stades précoces IA1 et IA2, et une trachélectomie pour les stades IB1 sans atteinte ganglionnaire (consiste à enlever le col de l'utérus en préservant l'utérus. Pour les stades plus avancés, l'hystérectomie avec lymphadénectomie doit être accompagnée de curiethérapie et de chimiothérapie (cisplatine) selon les cas (104).

5. Préservation de la fertilité

Une PF ne peut être proposée que pour les stades précoces avec des tumeurs de moins de 2cm et localisées, sans atteinte ganglionnaire. Dans ces cas, une chirurgie conservatrice peut

être réalisée comme décrit précédemment, par conisation ou trachélectomie selon le stade, permettant de préserver une fertilité spontanée. Dans tous les autres cas une hystérectomie est indiquée et ne permet pas de proposer de technique de PF (104).

D. Lymphome de Hodgkin

1. Épidémiologie

Le lymphome de Hodgkin a une incidence de 3,2 pour 100 000 habitants par an en France. Il existe 2 pics d'apparition de la maladie : chez l'adulte jeune de moins de 30 ans, puis chez les individus plus âgés, vers 70 ans. La médiane d'âge est de 27 ans au diagnostic (105,106).

2. Physiopathologie

Les cellules tumorales de Hodgkin et de Reed-Sternberg sont responsables de la maladie. Ce sont des cellules de grande taille avec un noyau mono- ou multinucléé, et elles possèdent un phénotype aberrant : perte de l'antigène CD20 et l'acquisition d'autres marqueurs tels que le CD15 ou le CD30 (antigènes de surface) (107).

3. Diagnostic

Il existe plusieurs formes de lymphome de Hodgkin, la plus fréquente étant la forme classique. Cliniquement, des adénopathies superficielles sont retrouvées, le plus souvent sus-diaphragmatiques, avec des symptômes B : fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement, fatigue (106).

Le diagnostic de certitude se fait par l'anatomopathologie sur biopsie-exérèse d'une adénopathie. La classification d'Ann Arbor permet de classer le lymphome de Hodgkin en stade localisé ou avancé et ainsi d'adapter la stratégie thérapeutique (108).

4. Traitement

Il existe plusieurs protocoles de polychimiothérapies selon le stade du lymphome et la réponse thérapeutique (108,109).

- Le protocole « ABVD » : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine.
- Le protocole « BEACOPP » : bléomycine, vincristine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, procarbazine, prednisolone.
- Le protocole « BEACOPDac » : bléomycine, vincristine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, prednisolone. La dacarbazine a remplacé la procarbazine, avec des résultats équivalents mais moins gonadotoxiques (109,110)

Les patientes avec un lymphome de Hodgkin de stade localisé (Ann Arbor I ou IIa) reçoivent 2 cycles d'ABVD. Une TEP (Tomographie par émission de positons) permet d'évaluer la réponse au traitement grâce aux scores de Deauville et Lugano (tableau 4) (108).

Score de Deauville	Définition : score de Deauville	Score de Lugano
1	Pas d'hyperfixation significative	Réponse métabolique complète
2	Hyperfixation résiduelle inférieure au bruit de fond médiastinal	
3	Hyperfixation résiduelle inférieure au bruit de fond hépatique	
4	Hyperfixation résiduelle supérieure au bruit de fond hépatique	Suivant la comparaison au TEP de <i>baseline</i> : <ul style="list-style-type: none"> - Réponse métabolique partielle - Absence de réponse métabolique - Progression métabolique de la maladie
5	Hyperfixation résiduelle nettement supérieure au bruit de fond hépatique (plus de 2 fois)	

Tableau 4 : Scores de Deauville et Lugano (111)

- En cas de TEP négative (score de Deauville 1 à 3), les patientes reçoivent 2 cycles d'ABVD supplémentaires avant une radiothérapie de clôture.
- En cas de TEP positive (score de Deauville 4 à 5), les patientes reçoivent une chimiothérapie intensifiée avec 2 cycles de BEACOPP ou BEACOPDac (106,108).

Les patientes avec un lymphome de Hodgkin de stade avancé (Ann Arbor IIB à IV), reçoivent d'emblée 2 cycles de BEACOPP ou BEACOPDac (106,108,109). Une TEP permet d'évaluer la réponse au traitement :

- En cas de TEP négative, une stratégie de désescalade thérapeutique est adoptée avec 2 cycles d'ABVD, puis une nouvelle TEP de contrôle. Si la TEP est toujours négative, 2 ABVD clôturent la séquence thérapeutique.
- En cas de TEP positive, 2 autres cycles de BEACOPP ou BEACOPDac sont nécessaires. Si la TEP est négative, 2 BEACOPP ou BEACOPDac supplémentaires sont administrés. Cependant si la TEP est toujours positive, seuls des essais thérapeutiques peuvent être proposés (106,108).

Si cette stratégie thérapeutique ne permet pas de contrôler la maladie, ou en cas de rechutes (concernent 10 à 15% des stades localisés et 20-30% des stades avancés), il existe une indication d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement qui nécessite des protocoles extrêmement gonadotoxiques comme le BEAM (carmustine, étoposide, cytosine araboside, melphalan) (106).

5. Préservation de la fertilité

La stratégie de préservation de la fertilité dépend du protocole de chimiothérapie envisagé, mais aussi de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne, de son état clinique, de sa motivation personnelle, et de l'urgence à démarrer les traitements anti-cancéreux.

Dans le cas où la patiente reçoit des cures d'ABVD ou de BEACOPDac, comme ce sont des traitements peu gonadotoxiques, il n'y a pas d'indication à réaliser de PF (112,113).

Dans le cas où la patiente reçoit du BEACOPP, une PF est indiquée devant l'importante gonadotoxicité du protocole (112,114,115). Une vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne ou une CTO peuvent être discutées selon le temps disponible avant le début des traitements, l'état clinique de la patiente et sa motivation personnelle.

Dans le cas où la patiente doit bénéficier d'une allogreffe, une CTO doit être proposée devant l'importante gonadotoxicité des traitements pour le conditionnement et l'urgence thérapeutique (55,112).

E. Lymphome non-Hodgkinien

1. Épidémiologie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène de néoplasies malignes. Leur incidence a augmenté au cours des dernières décennies, surtout dans les pays industriels. En 2020, environ 545 000 nouveaux cas de LNH ont été diagnostiqués dans le monde (116). La fréquence des différents sous-types de lymphomes varie selon les zones géographiques. Par exemple le lymphome T est beaucoup plus fréquent en Asie de l'Est (association au virus HTLV) (117). En France, l'incidence du LNH est de 27 000 nouveaux cas par an en 2018 avec une médiane d'âge à 60 ans (118). Les facteurs de risque des LNH ne sont pas encore clairs. Cependant il semble que l'infection par VHC ou EBV, ou le fait d'être immunodéprimé soient des facteurs de risque (119).

2. Physiopathologie

Les LNH se développent généralement dans les ganglions lymphatiques, mais on peut les retrouver dans n'importe quel tissu. Ils sont dus à une prolifération anormale de lymphocytes B, T ou NK :

- Les lymphomes B dérivent des lymphocytes B, et sont les plus fréquents, représentant 85 à 90% des LNH (117). Il en existe différents sous-types, classés selon leur présentation clinique, immunophénotypique et moléculaire (120).
- Les lymphomes T/NK dérivent des lymphocytes T ou NK et sont moins fréquents (15% des LNH) mais plus agressifs (117,120). Ils sont également classés selon leur présentation clinique, immunophénotypique et moléculaire (120).

3. Diagnostic

Les circonstances de découverte sont le plus souvent *via* la présence d'adénopathies tumorales périphériques, avec une hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde qui est ferme, non inflammatoire, non adhérente et indolore. Parfois on peut retrouver une splénomégalie, une hépatomégalie ou à l'extrême, un syndrome compressif par atteinte de ganglions médiastinaux ou abdominaux. Des symptômes B peuvent aussi être retrouvés (117).

Le diagnostic est porté sur le prélèvement chirurgical d'un ganglion lymphatique après analyse histologique, cytologique, immunophénotypique, cytogénétique ou encore moléculaire (117).

Des examens d'imagerie et de biologie doivent également être réalisés pour le bilan d'extension.

4. Traitement

Le traitement utilisé pour la plupart des sous-types de LNH est le R-CHOP, une association entre la polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) et des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab).

Selon les sous-types de LNH le Brentuximab-Vedotin, des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou de BCL-2, l'immunothérapie, la radiothérapie ou l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (LNH réfractaire ou en rechute) peuvent être utilisés (117,121).

5. Préservation de la fertilité

La prise en charge en PF dépend des traitements envisagés, du délai avant le début des traitements, de l'âge de la patiente, de sa RO ou encore de son état clinique. Si des cures de R-CHOP sont envisagées, une VO après stimulation ovarienne peut être proposée en raison du risque intermédiaire d'infertilité (18,121). Dans le cas d'une autogreffe, les protocoles de conditionnement sont très gonadotoxiques (18,121), et une CTO peut être proposée. Concernant les autres traitements, il n'existe pas de données sur leur gonadotoxicité, et aucune prise en charge en PF n'est recommandée (121).

F. Cancer de l'ovaire

1. Définitions

Les tumeurs de l'ovaire représentent tous les processus prolifératifs bénins ou malins, d'aspect kystique, solide ou végétant, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal. Il existe trois types de tumeurs de l'ovaire : les tumeurs bénignes, les tumeurs malignes et les tumeurs borderlines (122,123).

2. Tumeurs malignes

a. Épidémiologie

Ce sont des tumeurs rares, qui représentent 3% des cancers féminins. Deuxième cancer gynécologique après le cancer de l'endomètre en terme de fréquence, ce cancer présente un mauvais pronostic avec seulement 43% de survie à 5 ans en France (124). Ceci s'explique en partie

par le fait que dans 75% des cas, le diagnostic est porté à un stade avancé. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans, avec seulement 3 à 17 % des patientes qui ont moins de 40 ans. Chez ces patientes jeunes, le taux de survie à 5 ans est de 94 à 98 % (125–127).

Les facteurs de risque établis pour les tumeurs de l'ovaire sont la nulliparité, des ménarches précoces ou encore une ménopause tardive. On considère comme étant des facteurs protecteurs la grossesse, l'allaitement ainsi que les contraceptions œstro-progestatives (122).

b. Types histologiques

Les carcinomes épithéliaux représentent 90% des tumeurs malignes de l'ovaire avec différents sous-types histologiques : carcinomes épithéliaux séreux, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires. Les tumeurs germinales (5% des tumeurs malignes de l'ovaire) et les tumeurs des cordons sexuels et du stroma (5% des tumeurs malignes de l'ovaire) sont des types histologiques plus rares mais plus fréquemment retrouvés chez la femme jeune (122).

c. Clinique

Le plus souvent, les tumeurs malignes de l'ovaire sont asymptomatiques, ce qui explique leur découverte tardive et leur mauvais pronostic. Il est également possible de retrouver une dyspepsie, des ballonnements, des douleurs pelviennes, une anémie, une cachexie ou encore une augmentation du volume abdominal (126).

d. Diagnostic

En première intention, c'est l'échographie qui pourra évoquer la malignité de la masse ovarienne, avec une composante solide, des végétations, une forme irrégulière ou encore une

taille supérieure à 6 cm. Un scanner ou une IRM abdominopelvienne sera nécessaire avant la chirurgie pour évaluer la masse et faire le bilan d'extension. Des marqueurs tumoraux sont habituellement dosés tels que l'hCG, l'alphafoetoprotéine et le CA125 (augmenté dans 80% des cancers épithéliaux avancés). Le diagnostic sera définitivement posé à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire (126).

La chirurgie se fait par laparotomie xyphopubienne et comprend une omentectomie infra-colique, la dissection des ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortiques, des biopsies péritonéales et le prélèvement de tout liquide péritonéal ou ascite (122).

C'est la chirurgie qui permet la stadification du cancer ovarien d'après la classification FIGO (122,126).

e. Traitements

Les traitements varient selon le stade FIGO :

- Pour les stades IA ou IB, la chirurgie seule est la règle. Elle comprend une omentectomie infra-colique, la dissection des ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortiques, des biopsies péritonéales, le prélèvement de tout liquide péritonéal ou ascite et enfin l'hystérectomie totale et la salpingo-ovariectomie bilatérale. Pour ces stades localisés le pronostic est excellent avec plus de 90 % de survie à 5 ans et une rechute controlatérale rare (0 à 2,5% des cas) (122,127,128).
- Pour les stades plus avancés IC, II, III et IV, la chirurgie est la même mais une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel doit être ajoutée (122,127).

f. Préservation de la fertilité

La PF dans le cancer malin de l'ovaire ne concerne que très peu de patientes. En effet, seulement 9,8% des femmes atteintes d'un cancer malin de l'ovaire ont moins de 45 ans et 1,2% sont éligibles à un traitement chirurgical dit conservateur (129).

Concernant le stade IA de bas grade des tumeurs séreuses, mucineuses ou endométrioides, le traitement chirurgical conservateur peut être proposé après une stadification complète, comprenant un curetage pour les sous-types endométrioides et mucineux. Il consiste en l'annexectomie unilatérale avec conservation de l'utérus et de l'annexe controlatérale (127,130–132). Les patientes doivent être informées du risque de récurrence compris entre 6 et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral, ce qui implique un suivi régulier des patientes traitées de manière conservatrice (130). Le pronostic reste excellent avec une survie à 5 ans supérieure à 90%. Les patientes doivent également être informées qu'une annexectomie unilatérale entraîne une diminution de la réserve ovarienne et donc un risque d'insuffisance ovarienne prématurée (128).

Concernant les stades IA de bas grade des carcinomes épithéliaux à cellules claires, la chirurgie conservatrice est discutée au cas par cas. Pour les stades IA de haut grade, IC1 ou IC2 de bas grade une annexectomie bilatérale avec conservation de l'utérus peut être proposée (127).

Une chirurgie conservatrice de l'utérus n'est pas recommandée pour un cancer épithélial étendu au-delà des ovaires quel que soit le type histologique.

A ce jour, il n'existe aucune recommandation pour une cryoconservation de tissu ovarien ou stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral ou MIV ou analogue de la GnRH (125,127,132).

Tout antécédent de tumeur séreuse, endométriode, mucineuse, ou à cellules claires contre indique définitivement une stimulation ovarienne devant le manque de données dans la littérature (125,127). Seules les tumeurs mucineuses de bas grade pourront bénéficier d'une stimulation ovarienne après discussion en RCP.

g. Tumeurs germinales ovariennes

Les tumeurs germinales ovariennes sont des tumeurs malignes rares (5% des tumeurs malignes de l'ovaire). Elles présentent quelques différences notables par rapport aux tumeurs épithéliales.

Le tératome mature (95 % des tumeurs germinales) constitue la tumeur bénigne unilatérale la plus fréquente chez la jeune fille. Il existe d'autres types histologiques, mais ils sont également très rares (133). Ces tumeurs sont presque toujours unilatérales au moment du diagnostic et se manifestent généralement à l'adolescence par des douleurs abdominales, une masse pelvienne, de la fièvre ou des métrorragies. Le diagnostic est donc porté plus précocement et le pronostic est excellent.

Dans tous les cas, une chirurgie conservatrice par ovariectomie unilatérale pourra être proposée aux patientes en âge de procréer, suivi d'une chimiothérapie adjuvante suivant le protocole BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) (134).

Une PF par stimulation ovarienne avant traitement n'est pas recommandée, mais il est préconisé de réaliser une PF après traitement de la tumeur, en raison du haut risque de rechute contralatérale (134).

h. Tumeurs malignes des cordons sexuels et du stroma de l'ovaire

Ces tumeurs malignes de l'ovaire sont également des tumeurs rares de l'ovaire. Elles sont issues des cellules de la granulosa, de la thèque, de Sertoli et de Leydig. Elles produisent des stéroïdes sexuels. Leur survenue arrive à n'importe quel âge mais le plus souvent chez la femme jeune. Étant donné que 70% des patientes sont diagnostiquées à un stade localisé, le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans de 95% (135).

Il existe différentes formes histologiques : les tumeurs malignes de Sertoli-Leydig, les tumeurs malignes de la granulosa, les tumeurs malignes des cellules stéroïdes et le gynandroblastome.

Cliniquement, on retrouve également des douleurs abdominales et des symptômes gastro-intestinaux. Cependant, la production d'hormones sexuelles virilisantes chez 50% des patientes est caractéristique, entraînant une puberté précoce, une virilisation ou encore une aménorrhée primaire ou secondaire (135).

Le traitement de référence reste la chirurgie avec hystérectomie totale et salpingo-oophorectomie bilatérale.

La chirurgie conservatrice par ovariectomie unilatérale peut être proposée aux patientes ayant une maladie localisée de stade I et désireuses de préserver leur fertilité. La stimulation ovarienne pourra être discutée au cas par cas en RCP, uniquement chez les patientes présentant une infertilité (134).

G. Leucémies aiguës

1. Épidémiologie

Les leucémies aiguës (LA) sont des hémopathies malignes caractérisées par une expansion clonale de cellules de la moelle osseuse bloquées à un stade précoce (136). Ce sont des pathologies rares avec environ 2000 nouveaux cas par an en France (137).

On distingue deux types de LA. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), plus fréquentes chez les personnes âgées avec une médiane d'âge au diagnostic à 65 ans et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) plus fréquentes chez l'enfant (elles représentent un tiers des cancers chez l'enfant), mais retrouvées à tous les âges (136).

Dans la majorité des cas, aucune étiologie n'est mise en évidence. Rarement, des facteurs prédisposants peuvent être retrouvés : antécédents de chimiothérapie ou d'irradiations, utilisation de solvants, virus EBV (*Epstein-Barr Virus*) ou HTLV (*Human T-cell Lymphotropic Virus*), susceptibilité génétique, ou encore maladie hématologique (136).

2. Physiopathologie

Une prolifération clonale de cellules hématopoïétiques immatures anormales (blastes), dont la différenciation est bloquée ou altérée, va envahir la moelle hématopoïétique. Cela entraîne un envahissement médullaire de blastes et ainsi, une insuffisance médullaire aiguë. Ces blastes peuvent également avoir une diffusion extra-médullaire, dans le sang, au niveau de différents organes hématopoïétiques, ou d'autres localisations (peau, système nerveux central) (138).

3. Diagnostic

Les signes cliniques sont aspécifiques. Plusieurs symptômes peuvent être révélateurs, tels que la fatigue, la fièvre, des infections à répétition, une perte de poids ou encore des hémorragies. Des signes tumoraux peuvent être révélateurs, avec une hypertrophie des organes hématopoïétiques, une hépatomégalie, des signes neurologiques ou des douleurs osseuses selon la localisation et l'avancée de la maladie (138).

Pour poser le diagnostic, l'hémogramme et la ponction médullaire sont des examens clés. L'hémogramme est toujours anormal, retrouvant une anémie, une thrombopénie, une leucocytose ou une neutropénie. La ponction médullaire permet une étude morphologique des blastes grâce au myélogramme, orientant souvent le diagnostic. L'immunophénotypage par cytométrie en flux confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde ou myéloïde des blastes. La cytogénétique et la biologie moléculaire sont parfois utiles pour confirmer le diagnostic (136,138).

Ces examens permettent de classer les LAM selon la classification FAB (il existe 8 types de LAM) et les LAL selon la classification OMS. Cela permet de pouvoir adapter le traitement, et parfois de démarrer les traitements en urgence, comme pour la LAM3 par exemple, qui est une urgence diagnostic et thérapeutique du fait du risque de syndrome de lyse et de coagulopathie de consommation (136,138,139).

4. Traitement

Le traitement de la leucémie vise à obtenir une rémission et à éviter une rechute de la maladie. La pierre angulaire du traitement est la chimiothérapie. Pour les LAM elle est à base d'anthracyclines et de cytosine-arabinoside. Pour les LAL, la vincristine, l'asparaginase et le méthotrexate sont utilisés (136).

Le traitement commence par une phase d'induction, qui dure 7 jours, visant à éradiquer les cellules cancéreuses et restaurer une hématopoïèse physiologique. Ensuite, une phase de consolidation d'environ 12 semaines puis une phase d'intensification tardive clôturent les traitements. Une phase de maintenance de 2 à 3 ans est nécessaire pour les LAL et LA promyélocytaires (136). Il existe de nouvelles thérapies ciblées qui se développent actuellement, ainsi que des thérapies immunes (CAR T cells) qui semblent être prometteuses (136,138,139).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement est habituellement réservée aux patients en rechute. En raison d'une mortalité toxique élevée, elle n'est pas proposée aux patients âgés. Le conditionnement se fait par irradiation corporelle totale ou par chimiothérapie (contenant des alkylants) (136,138,139).

5. Préservation de la fertilité

Lors des traitements de première intention des LA, une prise en charge en PF peut être discutée selon les traitements envisagés, le délai avant le début des traitements, l'âge de la patiente, sa RO ou encore son état clinique (140).

Lorsqu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée, un conditionnement myéloablatif est nécessaire, le plus souvent à haut risque gonadotoxique. Une CTO peut alors être envisagée (141). Cependant les LA sont à haut risque d'infiltration tumorale ovarienne, et même dans le cas de tests de détection de la maladie résiduelle favorables, il y a toujours un risque de rechute de la maladie à prendre en considération (141).

H. Mélanome

1. Épidémiologie

L'incidence du mélanome varie selon la latitude et les caractéristiques pigmentaires de la population. En effet, le phénotype caucasien avec une peau claire est plus à risque de développer un mélanome. L'incidence est donc plus importante en Australie, et minimale dans les pays asiatiques et d'Afrique (142).

En France en 2023, 17 922 nouveaux cas de mélanomes cutanés ont été diagnostiqués, responsables de 1980 décès en 2018 (143). Cela représente 4% de l'ensemble des cancers incidents et 1,2% des décès par cancers en France. L'âge médian au diagnostic est de 55 ans.

La survie va dépendre du stade au moment du diagnostic, avec une survie à 5 ans de 98% au stade localisé, 62% au stade d'extension locorégionale et de 15% au stade métastatique (143,144).

Le principal facteur de risque est l'exposition aux rayons ultraviolets (UV), notamment les antécédents de coups de soleil dans l'enfance. Le tabac et le cancer du poumon sont également des facteurs de risque (142). Une prédisposition familiale est retrouvée dans 5 à 12 % des cas (142).

2. Physiopathologie

L'exposition aux UV cause des dommages au niveau de l'ADN des cellules de la peau, entraînant des mutations dans les mélanocytes. Plusieurs gènes ont été identifiés chez les patients présentant des mélanomes. La mutation de *CDKN2A* est la plus fréquente, retrouvée pour environ 40% des mélanomes avec une prédisposition héréditaire (142). D'autres gènes ont été mis en évidence mais sont plus rarement retrouvés, tels que *CDK4*, *TERT*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *MITF*, *MC1R* ou encore *BAP1* (142).

3. Dépistage

Le dépistage repose sur l'analyse clinique des lésions pigmentées. Il est facilité par les critères de malignité ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur inhomogène, Diamètre supérieur à 6 mm et Évolution récente documentée) (142). L'examen dermatoscopique apporte des éléments complémentaires permettant une analyse plus précise.

4. Diagnostic

Le diagnostic est histologique. L'exérèse de la lésion pigmentée suspecte doit être complète : l'analyse anatomopathologique va confirmer le diagnostic, donner l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow) et préciser la présence ou non d'ulcération, permettant de déterminer le stade du mélanome, et donc la prise en charge thérapeutique optimale. Il existe une corrélation presque linéaire entre l'épaisseur tumorale et la mortalité (145). L'indice de Breslow et l'ulcération vont déterminer la conduite à tenir : éventuel bilan d'extension radiologique (échographie de l'aire de drainage ou imagerie corps entier), reprise systématique de la cicatrice initiale avec des marges adaptées (allant de 0,5 à 2 cm), couplée avec l'éventuelle recherche du ganglion sentinelle selon le stade (142,145,146).

5. Traitement

Pour les mélanomes localisés, le traitement est essentiellement chirurgical et une surveillance dermatologique annuelle à vie est recommandée (142,145). En cas de mélanome avancé ou métastatique, la seule option thérapeutique jusqu'à récemment était la chimiothérapie avec un pronostic sombre. Mais les thérapies ciblées et l'immunothérapie (anti-PD1 ou anti CTLA-4) ont émergées ces dernières années, transformant le pronostic de ces patientes (145).

6. Préservation de la fertilité

Les patientes avec un mélanome ne nécessitant pas de traitement systémique ne sont pas concernées par la PF car la chirurgie n'a aucun impact sur leur fertilité.

Par ailleurs, on ne connaît pas encore l'impact des traitements systémiques (thérapies ciblées ou immunothérapie) sur la fertilité des femmes atteintes de mélanomes métastatiques (18). Une vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne peut être proposée si la patiente est désireuse d'une PF, et si le délai avant le début des traitements le permet (147).

I. Tumeurs cérébrales

1. Épidémiologie

En France, l'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives est d'environ 6 000 nouveaux cas par an. Par ordre décroissant d'incidence, on retrouve le méningiome (40%), les gliomes (30%) et les adénomes hypophysaires (10%) (118). Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes. Les métastases cérébrales représentent plus de 50% des tumeurs intracrâniennes (148).

Les tumeurs cérébrales malignes sont plus fréquentes chez les hommes, tandis que les tumeurs bénignes, telles que les méningiomes, sont plus fréquentes chez les femmes (148).

Le plus souvent, aucune cause n'est retrouvée, mais certains syndromes (syndrome de Li-Fraumeni, NEM 1...) peuvent constituer une prédisposition à l'apparition d'un gliome. Aussi, les patientes ayant reçu de la radiothérapie au niveau cérébral sont plus à risque de développer une tumeur cérébrale (148).

2. Classification

Les différents types de tumeurs cérébrales sont répertoriés par la 5^{ème} classification de l'OMS des tumeurs du système nerveux central (149). On retrouve les gliomes, les tumeurs du plexus choroïde, les tumeurs embryonnaires, les tumeurs de l'épiphyse, les méningiomes, les tumeurs mésenchymateuses et non mésenchymateuses, les tumeurs mélanocytaires, les tumeurs hémato-lymphoïdes, les tumeurs germinales, les tumeurs de la région sellaire, et les métastases cérébrales (149).

3. Diagnostic

Les patients peuvent avoir différentes présentations cliniques selon le type de tumeur, sa localisation et son stade. Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) est le plus fréquent avec des céphalées (classiquement matinales), des vomissements ou une diplopie. Une crise d'épilepsie partielle ou généralisée peut également être révélatrice, ou un déficit focal, des troubles cognitifs, de l'équilibre ou une atteinte des nerfs crâniens (148).

En cas de suspicion de tumeur cérébrale, une IRM cérébrale avec et sans injection de gadolinium doit être réalisée. Le diagnostic définitif est posé en cas de chirurgie, à l'examen histologique, et selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur (148).

4. Traitement

La résection chirurgicale n'est pas toujours possible selon l'étendue de la tumeur. Lorsqu'elle est possible, elle permet de soulager les symptômes immédiatement, et si elle est complète, elle peut être curative pour les tumeurs de bas grade. Pour les tumeurs de haut grade, la radiothérapie est également utilisée. La chimiothérapie est peu utilisée en raison de la barrière

hémato encéphalique qui limite son passage, et donc son efficacité. Elle peut quand même permettre de sensibiliser la tumeur à la radiothérapie (149).

5. Préservation de la fertilité

La PF est rarement évoquée au diagnostic des gliomes malins devant le mauvais pronostic de ces tumeurs. Moins de 30% des patients recevraient une information sur leur fertilité (150). La réticence des oncologues à proposer une PF pourrait aussi s'expliquer du fait de la progression des gliomes observée lors de la grossesse. Cependant, l'utilisation de chimiothérapies à haut risque de gonadotoxicité justifie de proposer une VO après stimulation ovarienne chez les patientes en âge de procréer avec une bonne RO. Si le délai ne le permet pas, une CTO peut également être proposée. Par ailleurs, la radiothérapie au niveau cérébral a un effet néfaste sur l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant un déficit hormonal d'origine centrale et donc une insuffisance ovarienne secondaire, ce qui renforce la nécessité de discuter d'une PF (150,151).

J. Tumeurs osseuses malignes primitives

1. Épidémiologie

Les tumeurs osseuses primitives sont rares et touchent le plus souvent les sujets jeunes. Elles peuvent être bénignes ou malignes.

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente, et touche plutôt le garçon, avec un pic de fréquence entre 15 et 19 ans (152,153). Dans 15 % des cas, des métastases sont retrouvées au diagnostic, le plus souvent au niveau pulmonaire. La survie à 5 ans des formes localisées est de 76 %, et de 24 % pour les formes métastatiques (153,154).

Le sarcome d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente et touche plutôt l'enfant et l'adulte jeune. La survie à 5 ans pour les formes localisées est de 82 %, et elle est de 39 % pour les formes métastatiques (154).

Les principaux facteurs de risque de tumeurs osseuses malignes primitives sont les suivants : une irradiation antérieure, une tumeur bénigne préexistante ou encore la présence de prédispositions génétiques (rétinoblastome, syndrome de Li-Fraumeni) (154).

2. Physiopathologie

L'ostéosarcome se caractérise par la présence de cellules mésenchymateuses malignes qui produisent des cellules immatures et du tissu ostéoïde malin. Il touche préférentiellement la métaphyse des os longs (155).

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse de haut grade, très agressive et métastatique d'emblée dans 30% des cas. Cette tumeur est composée de petites cellules rondes et touche plutôt les os plats, comme le bassin ou la ceinture scapulaire, ainsi que le squelette axial (155).

3. Diagnostic

Cliniquement, les patients présentent une douleur persistante et d'aggravation progressive, prédominante la nuit. Cela peut être associé à des troubles neurologiques selon la localisation de l'atteinte (155).

La radiographie est l'examen de première intention. L'IRM permet de mieux évaluer la tumeur, et doit être réalisée systématiquement. Un scanner thoracique et une scintigraphie osseuse au Technétium 99m permettent de rechercher des métastases. Le diagnostic est confirmé histologiquement grâce à une biopsie chirurgicale ou à l'aiguille (155,156).

4. Traitement

Une chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire la taille de la tumeur. Une chirurgie d'exérèse doit ensuite être réalisée, suivie d'une chimiothérapie adjuvante, afin de prévenir le risque important de rechute. La chirurgie est le plus souvent conservatrice, mais lorsque l'envahissement local est trop important, une amputation peut être nécessaire (cela concerne moins de 10% des patients) (153,155,156).

La radiothérapie peut également être envisagée chez les patients qui ont une tumeur non résécable chirurgicalement, ou comme traitement adjuvant pour les tumeurs à haut risque de rechute (155).

Les protocoles de chimiothérapies dans le traitement des ostéosarcomes comprennent de la doxorubicine, de la cisplatine, du méthotrexate et de l'ifosfamide. Tandis que pour le traitement du sarcome d'Ewing, les chimiothérapies utilisées sont plutôt de la vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et l'étoposide.

5. Préservation de la fertilité

La CTO est souvent la seule option de PF face à l'urgence thérapeutique de débiter la chimiothérapie néoadjuvante. Cependant, le risque de réimplantation de la maladie est important, et les fragments de cortex ovarien doivent être testés pour s'assurer que le risque de réintroduction de la maladie résiduelle est suffisamment bas (154).

Si le délai avant le début de la chimiothérapie et la RO de la patiente le permettent, une VO après stimulation ovarienne peut être proposée en raison du risque intermédiaire d'infertilité de ces polychimiothérapies (18,157–159).

K. Cancers digestifs

1. Épidémiologie

Les cancers digestifs concernent tout le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum, anus), ainsi que les organes en rapport, comme le pancréas ou le foie. Le cancer colorectal est le plus fréquent de ces cancers, représentant 14% des cancers chez la femme. Cependant, ce sont des cancers plus fréquents chez la personne âgée, et plus rares chez la femme en âge de procréer. Il semble néanmoins que l'incidence des cancers colorectaux chez les moins de 50 ans augmente ces dernières années (160).

2. Traitements

La chirurgie d'exérèse est le traitement de référence pour la plupart des cancers digestifs. Des chimiothérapies à base de sels de platine sont utilisées en néoadjuvant ou en adjuvant. Les polychimiothérapies FOLFOX (acide folinique, 5-FU, oxaliplatine) ou FOLFIRINOX (acide folinique, 5-FU, irinotécan, oxaliplatine) sont utilisées pour les cancers colorectaux. La radiothérapie peut également être utile selon le type de cancer et sa localisation (160).

3. Préservation de la fertilité

Les chimiothérapies utilisées pour les cancers digestifs ne contiennent pas d'alkylants et sont à faible risque d'infertilité (18). Il n'y a donc pas d'indication stricte à réaliser une PF lorsque les patientes ne reçoivent que de la chimiothérapie. Cependant, si la patiente est demandeuse, qu'elle a une bonne RO et que le délai avant le début des traitements le permet, il est possible de proposer une VO après stimulation ovarienne. Aussi, dans les cas où une radiothérapie pelvienne est prévue, une transposition ovarienne peut être réalisée (160,161).

Ainsi, selon le type de cancer les protocoles de traitements diffèrent, et de ce fait, l'impact sur la réserve ovarienne varie.

MATERIEL ET METHODE

I. Objectifs

A. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la baisse de l'AMH des patientes adressées, dans un contexte oncologique, au Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine (CPFA) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, à au moins 12 mois de la fin de leurs traitements anti-cancéreux par rapport à l'AMH dosée avant la mise en place de ces traitements.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Observer la distribution des différents types de cancers parmi les patientes adressées au CPFA.
- Évaluer la proportion de patientes qui ont un dosage d'AMH avant le début des traitements anti-cancéreux.
- Évaluer la proportion de patientes qui contrôlent leur AMH au moins un an après la fin des traitements anti-cancéreux.
- Évaluer la proportion de patientes qui contrôlent leur AMH au moins un an après la fin des traitements anti-cancéreux suite à l'envoi d'un courrier leur proposant ce suivi, accompagné d'une ordonnance.
- Évaluer la proportion de patientes qui se présentent pour réutiliser leurs ovocytes vitrifiés ou le cortex ovarien congelé.
- Évaluer la baisse du CFA à au moins 12 mois de la fin des traitements anti-cancéreux par rapport au CFA réalisé avant la mise en place de ces traitements.
- Observer si la diminution du CFA suit celle de l'AMH entre avant et après les traitements potentiellement gonadotoxiques.

- Évaluer s'il existe une corrélation entre la baisse de l'AMH et le CED.

II. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective-prospective, observationnelle, monocentrique, menée au Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine.

III. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Toutes les patientes adressées au CPFA dans le cadre d'une pathologie oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023 ont été incluses. Elles sont toutes affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.

B. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- Absence d'indication de PF oncologique (endométriome, kystes ovariens...);
- Absence de dosage d'AMH avant traitement ;
- Délai entre la fin des traitements potentiellement gonadotoxiques et le dosage d'AMH inférieur à 12 mois ;
- Patientes visées aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement).

C. Collecte des données

Les données clinico-biologiques des patientes ont été recueillies grâce à une extraction du logiciel de travail du service (jFiv). Toutes les patientes présentées au CPFA, entre janvier 2020 et décembre 2023, quelle que soit l'indication, ont été extraites. Ensuite, chaque dossier médical a été examiné pour déterminer l'indication de la demande de PF, et seules les PF pour raison oncologique ont été retenues.

Les données recueillies pour ces patientes sont les suivantes :

- Date de naissance ;
- Décision de la RCP du CPFA ;
- Technique de PF lorsque réalisée ;
- Nombre d'ovocytes vitrifiés ;
- Type de cancer ;
- Traitements du cancer reçus avant la prise en charge en PF ;
- Traitements du cancer reçus après la PF ;
- Doses de chimiothérapies ;
- Calcul du CED ;
- Délai entre la fin des traitements potentiellement gonadotoxiques et le dosage d'AMH post-traitement ;
- AMH avant traitement ;
- AMH après traitement ;
- CFA avant traitement ;
- CFA après traitement ;
- Envoi d'un courrier pour proposition de contrôle de la réserve ovarienne ;
- Désir de grossesse ;
- Réutilisation des ovocytes vitrifiés ou des fragments de cortex ovarien congelés.

Un courrier rappelant aux patientes la nécessité de prendre rendez-vous avec la gynécologue spécialisée en PF dans le service, et de réaliser un bilan de RO à partir de 1 an après la fin des traitements, a été envoyé aux patientes concernées (cette information est également donnée par la gynécologue du service qui reçoit les patientes avant la prise en charge en PF). Un courrier différent était envoyé selon si la patiente avait été prise en charge pour une PF (annexe 1), ou si elle n'avait pas été prise en charge (annexe 2), que ce soit suite à un refus du CPFA ou si la patiente n'avait pas souhaité réaliser de PF. Ce courrier était accompagné d'ordonnances pour un dosage sanguin d'AMH et une échographie pelvienne pour la réalisation du CFA.

Ces données sont illustrées par la figure 10.

D. Diagramme de flux

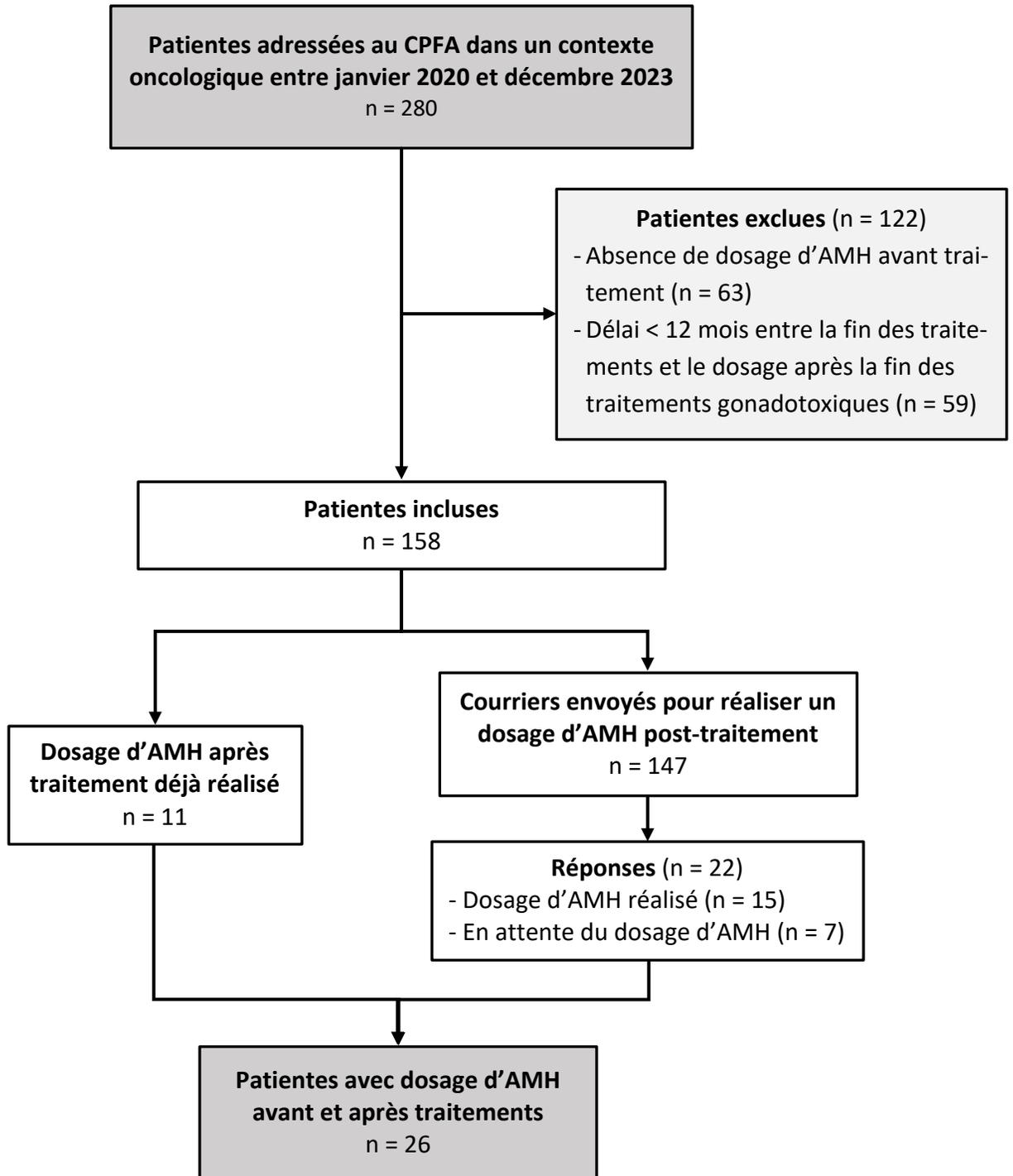


Figure 10 : Diagramme de flux

E. Critères d'évaluations

Le critère de jugement principal est le résultat du dosage de l'AMH au moins un an après la fin des traitements potentiellement gonadotoxiques.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les types de cancers ;
- Le résultat du dosage d'AMH avant le début des traitements anti-cancéreux ;
- Le pourcentage de patientes qui ont un dosage d'AMH avant le début des traitements ;
- Le pourcentage de patientes qui réévaluent leur AMH un an après la fin de leurs traitements ;
- Le pourcentage de patientes qui réévaluent leur AMH à un an de la fin de leurs traitements grâce au courrier d'information associé aux ordonnances ;
- Le pourcentage de patientes qui réutilisent leurs ovocytes vitrifiés ou leurs fragments de tissu ovocytaire congelé ;
- Le CFA à au moins un an après la fin des traitements potentiellement gonadotoxiques ;
- La valeur du CED des chimiothérapies.

F. Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism®.

Des analyses descriptives ont été effectuées sur l'ensemble des patientes adressées au CPFA pour une PF oncologique.

Des tests de Shapiro-Wilk ont été réalisés afin de savoir si les données analysées suivaient une répartition normale. Un test de Wilcoxon a été effectué pour étudier les valeurs quantitatives appariées qui ne suivent pas une répartition normale. Le seuil de significativité statistique retenu est $p < 0,05$.

Des tests de corrélation ont également été réalisés pour les analyses secondaires.

G. Analyse en sous-groupes

Une analyse en sous-groupes a été réalisée en tenant compte des différences de traitements selon le type de cancer et de la prévalence des cancers. Trois sous-groupes ont ainsi été définis : le cancer du sein, le lymphome de Hodgkin et un dernier regroupant les autres cancers, comprenant le lymphome non Hodgkinien et le cancer colorectal.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales des patientes adressées au CPFA entre 2020 et 2023 dans un contexte oncologique

Sur la période de janvier 2020 à décembre 2023, 280 patientes ont été adressées au CPFA dans un contexte oncologique. L'âge moyen des patientes était de $30,09 \pm 6,39$ ans, allant de 3 à 41 ans. La distribution des patientes selon leur âge le jour de la demande de PF est représentée par la figure 11. On observe que la majorité des patientes adressées au CPFA pour un cancer ont entre 30 et 34 ans, suivi des patientes entre 35 et 39 ans, puis des 25 à 29 ans, des 18 à 24 ans, et de manière plus marginale, des moins de 18 ans et plus de 40 ans.

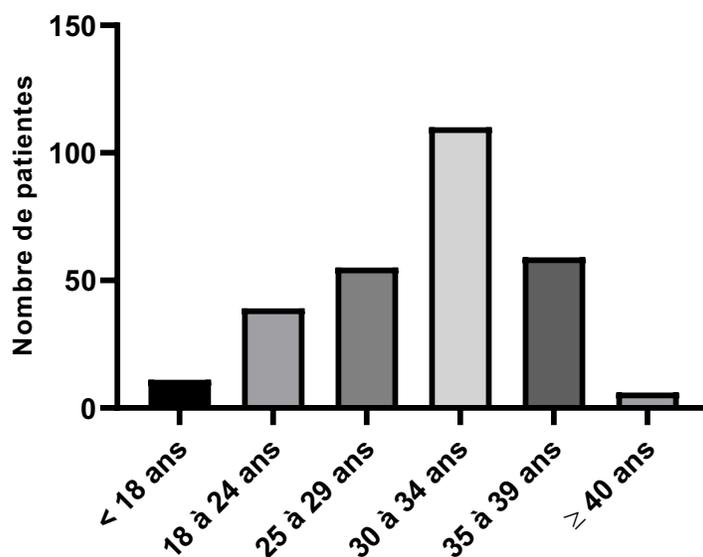


Figure 11 : Distribution de l'âge des patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 dans un contexte oncologique

Dans la population de patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (n = 175, soit 63%), suivi du lymphome de Hodgkin (n = 33, soit 12%). La distribution des cancers est illustrée par la figure 12.

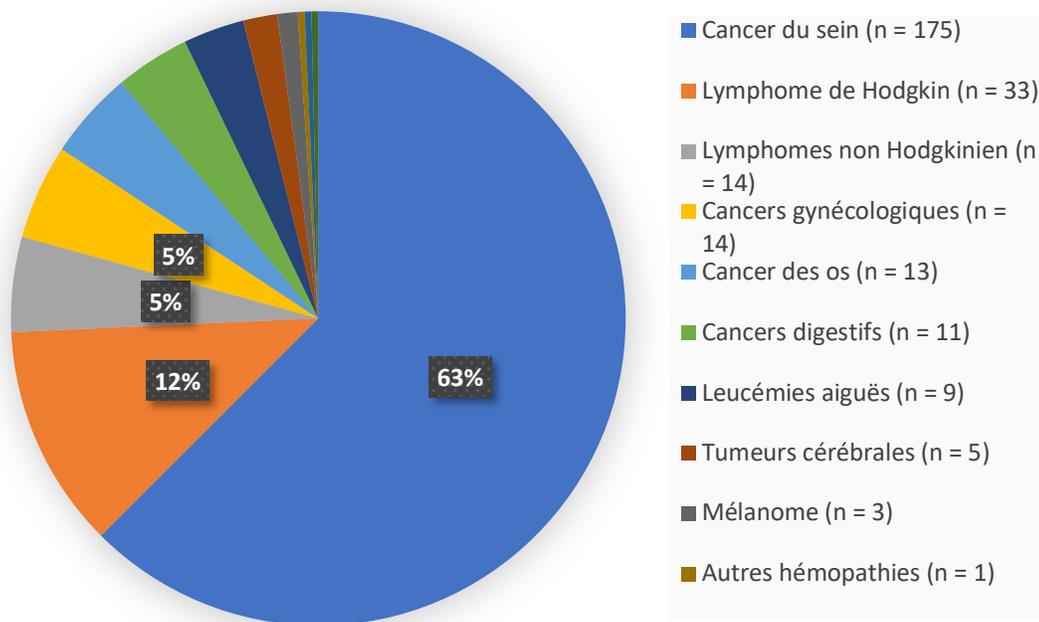


Figure 12 : Distribution des cancers parmi les 280 patientes adressées au CPFA de janvier 2020 à décembre 2023 dans un contexte oncologique

Par ailleurs, de janvier 2020 à décembre 2023, 21% des patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique ont eu recours à une vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne, 18% ont bénéficié d'une MIV et 8% ont eu une CTO. Les patientes restantes ont été déprogrammées en cours de stimulation pour mauvaise réponse (n = 2), ont eu une transposition ovarienne (n = 1), ont bénéficié d'une vitrification embryonnaire (n = 1), et une patiente a été finalement prise en charge dans un autre CECOS. Les différentes issues de la RCP du CPFA sont représentées par la figure 13.

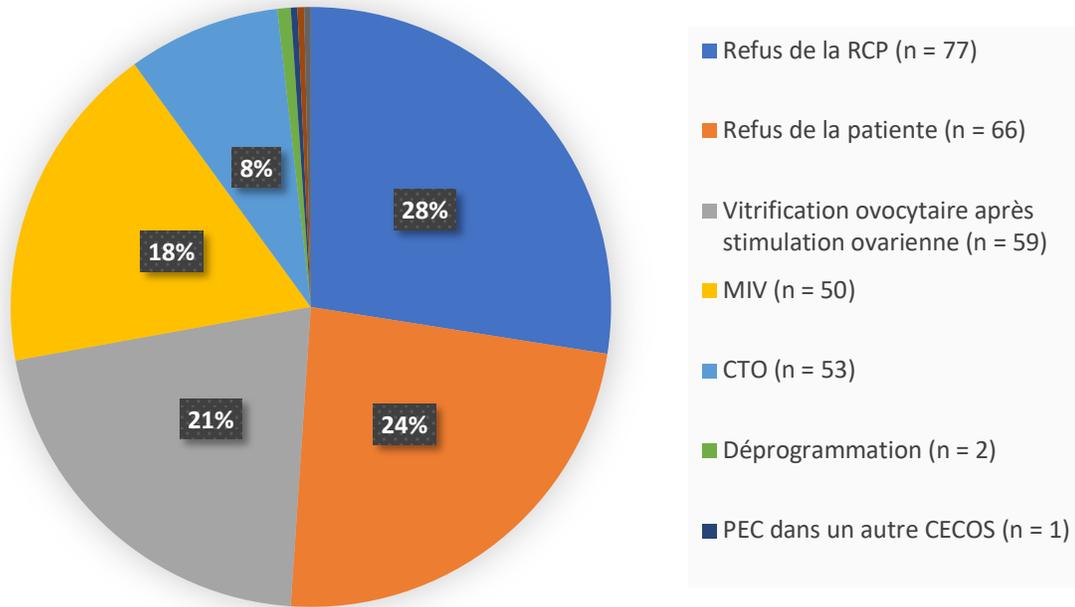


Figure 13 : Les différentes issues de la RCP du CPFA concernant les patientes adressées de janvier 2020 à décembre 2023 dans un contexte oncologique

Concernant les 59 patientes prises en charge par VO après stimulation ovarienne, $9,3 \pm 6,7$ ovocytes ont été vitrifiés en moyenne. Pour les patientes ayant eu recours à de la MIV, $3,9 \pm 3,3$ ovocytes ont été vitrifiés en moyenne (tableau 5). Enfin, pour les patientes qui ont eu une CTO, $21,2 \pm 4,6$ cryotubes ont été congelés en moyenne. Pour la seule patiente qui a eu une PF par vitrification embryonnaire, 5 embryons ont pu être vitrifiés.

VO après stimulation ovarienne	MIV
$9,3 \pm 6,7$ ovocytes	$3,9 \pm 3,3$ ovocytes

Tableau 5 : Moyennes et écarts-types des ovocytes vitrifiés pour les patientes prises en charge au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023

Dans plus de la moitié des cas, les patientes n'ont pas été prises en charge en PF, en raison d'un refus du CPFA (n = 77, soit 28%) ou d'un refus de la patiente elle-même (n = 66, soit 24%) (figure 13).

Les motifs de refus du CPFA pour la prise en charge des patientes en PF sont les suivants :

- Patientes n'ayant pas les critères d'éligibilité pour une prise en charge en MIV (âge < 38 ans et AMH > 3,6 ng/mL et CFA > 20) (n = 20, soit 26%) ;
- Traitements envisagés peu gonadotoxiques (n = 17, soit 22%) ;
- Age > 38 ans (n = 11, soit 14%) ;
- Urgence thérapeutique (n = 9, soit 12%) ;
- Réserve ovarienne altérée (n = 8, soit 10%) ;
- Présence de métastases contre-indiquant une grossesse à vie (n = 5, soit 7%) ;
- Atteinte péritonéale (n = 3, soit 4%) ;
- Chimiothérapies dans les 12 mois précédents la demande (n = 2, soit 3%) ;
- Risque thrombotique majeur (n = 1, soit 1%) ;
- Patiente sous hormonothérapie, contre-indiquant la grossesse (n = 1, soit 1%).

Parmi les 280 patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, 219 patientes ont réalisé un dosage d'AMH avant la mise en place des traitements anti-cancéreux (soit 78,21% des patientes), et seulement 41 patientes ont réalisé un contrôle d'AMH à distance des traitements potentiellement gonadotoxiques (soit 15% des patientes). La moyenne du dosage d'AMH avant les traitements est de $3,1 \pm 2,8$ ng/mL, et la moyenne après les traitements est de $0,72 \pm 0,87$ ng/mL.

Au total, 147 courriers ont été envoyés, et 22 patientes (soit 14.97 %) ont répondu *via* le mail indiqué dans le courrier. Parmi elles, 15 patientes ont été revues en consultation dans le service avec un dosage d'AMH post-traitement. 7 patientes ont une consultation prévue dans les semaines à venir, et 2 patientes ont répondu qu'elles n'étaient pas intéressées.

II. Etude des patientes avec un dosage d'AMH avant et après les traitements anti-cancéreux

A. Caractéristiques générales des patientes

Nous allons maintenant nous intéresser aux patientes qui ont eu un dosage d'AMH avant et après les traitements potentiellement gonadotoxiques. Sur les 280 patientes adressées au CPFA pour raison oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, 26 patientes ont bénéficié d'un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques, soit 9,3% des patientes adressées au CPFA sur cette période. L'âge moyen de ces patientes est de $29,9 \pm 4,4$ ans, allant de 19 à 38 ans. Parmi ces patientes, 15 (57,7%) ont actualisé leur RO à distance des traitements à la suite du courrier qu'elles ont reçu dans le cadre de cette étude. Un tableau récapitulant toutes les données recueillies pour ces 26 patientes se trouve en annexe (annexe 3).

Le délai moyen entre la fin des traitements gonadotoxiques et le dosage de l'AMH après traitement est de $27,9 \pm 20,97$ mois. Au total, 16 patientes (61,5%) ont réalisé leur dosage d'AMH entre 12 et 24 mois après la fin des traitements. Les 10 autres patientes l'ont réalisé à plus de 24 mois d'intervalle, en moyenne à $48 \pm 21,61$ mois avec des délais allant de 25 mois à 7 ans et 6 mois.

Ces patientes sont majoritairement atteintes d'un cancer du sein ($n = 19$). 4 patientes sont atteintes d'un lymphome de Hodgkin, 2 patientes ont un lymphome non Hodgkinien et une patiente a un cancer colorectal. La distribution des cancers est représentée par la figure 14.

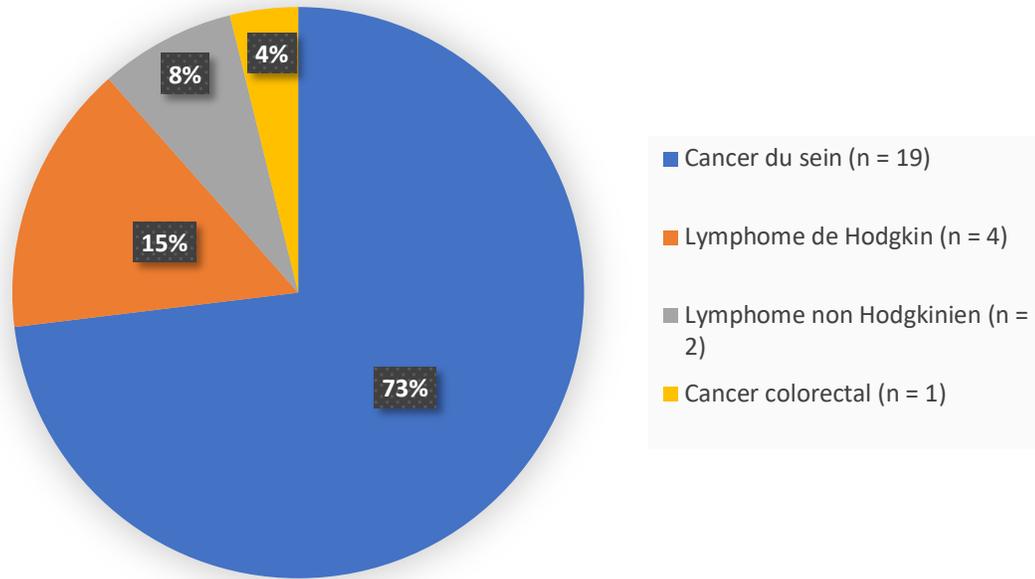


Figure 14 : Distribution des cancers chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023 et qui ont bénéficié d'un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques

Concernant leur prise en charge, les patientes ont bénéficié d'une MIV (n = 12), de vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne (n = 4) et de CTO (n = 4). Trois patientes ont refusé la prise en charge, l'indication de PF n'a pas été retenue par la RCP pour 2 patientes car elles n'avaient pas les critères nécessaires pour réaliser une MIV, et une patiente a été déprogrammée en cours de stimulation ovarienne en raison d'une tumeur trop agressive et donc d'une urgence à débiter les traitements anti-cancéreux.

Les différentes issues de la RCP du CPFA sont détaillées par la figure 15.

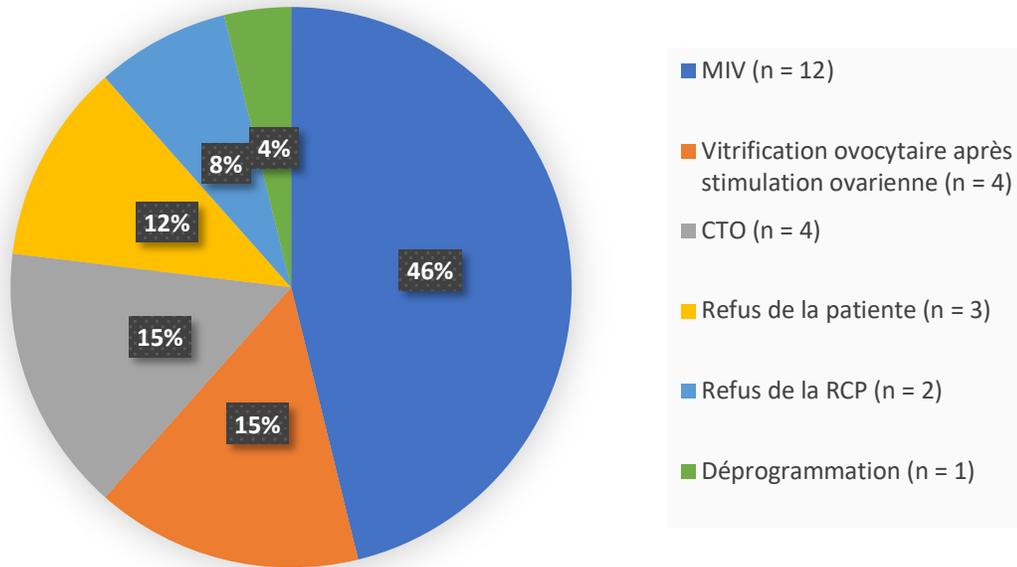


Figure 15 : Différentes issues de la RCP du CPFA chez les patientes qui ont un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques entre janvier 2020 et décembre 2023

Après la prise en charge en PF, une chimiothérapie a systématiquement été administrée, avec 25 patientes sur 26 qui ont eu au moins un agent alkylant dans leur chimiothérapie. Les autres modalités de prise en charge comprenaient de la radiothérapie (12 patientes, une seule a reçu de la radiothérapie au niveau pelvien), et de la chirurgie (5 patientes, aucune au niveau pelvien). Les différentes associations de traitements sont détaillées dans le tableau 6.

Traitements anticancéreux	Nombre de patientes
Chimiothérapie seule (dont alkylant)	12 (12)
Chimiothérapie (dont alkylant) + hormonothérapie	1 (1)
Chimiothérapie (dont alkylant) + chirurgie	1 (1)
Chimiothérapie (dont alkylant) + radiothérapie	4 (3)
Chimiothérapie (dont alkylant) + radiothérapie + hormonothérapie	3 (3)
Chimiothérapie (dont alkylant) + radiothérapie + chirurgie	4 (4)
Chimiothérapie (dont alkylant) + radiothérapie + hormonothérapie + chirurgie	1 (1)

Tableau 6 : Traitements reçus après adressage au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 chez les patientes avec un dosage d'AMH avant et après les traitements

Actuellement, parmi les 26 patientes avec une AMH avant et après les traitements gonadotoxiques adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, 13 patientes (50%) ont un désir de grossesse. La distribution des patientes ayant un désir de grossesse, qu'elles soient revenues dans le service suite au courrier ou de manière spontanée, est présentée dans la figure 16.

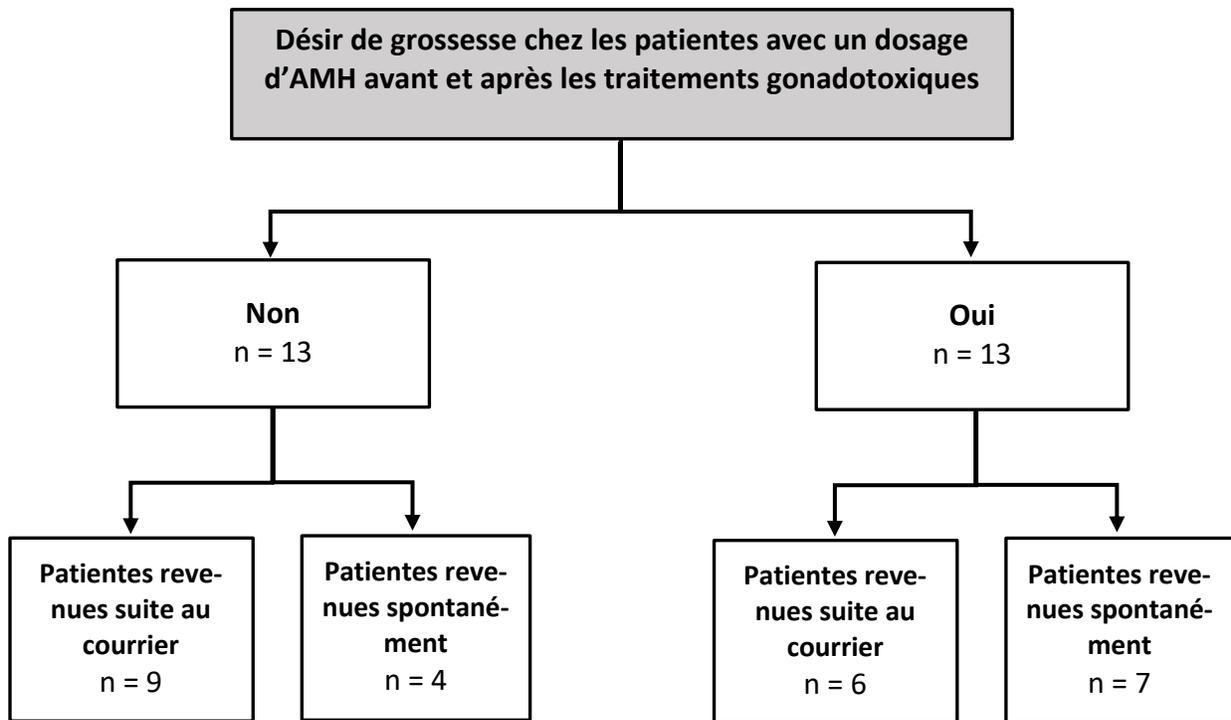


Figure 16 : Désir de grossesse parmi les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont un dosage d'AMH avant et après traitements gonadotoxiques

Parmi les patientes avec un désir de grossesse, le projet de grossesse n'est pas encore abouti pour 11 patientes, mais 2 patientes sont actuellement enceintes : une grossesse spontanée pour une patiente qui avait été prise en charge en MIV, et une grossesse suite à une FIV intraconjugale après autogreffe de tissu ovarien préalablement congelé.

Pour les 12 patientes prises en charge par MIV, $3,9 \pm 3,08$ ovocytes ont été vitrifiés en moyenne. 5 de ces patientes (45,45%) sont revenues consulter dans le service pour utiliser leurs ovocytes vitrifiés dans le cadre d'une prise en charge en AMP. Parmi elles, 2 entament un parcours en tant que femme non mariée avec utilisation de spermatozoïdes de donneurs. Une patiente est en attente de sa date de ponction pour FIV en intraconjugale associée à la dévitrification de ses ovocytes. Les 2 autres patientes ont utilisé leurs ovocytes pour une tentative d'ICSI (Injection Intra-

Cytoplasmique de Spermatozoïde) en intraconjugale, mais aucune n'a obtenu d'embryon transférable. Cependant, une grossesse spontanée est survenue pour une de ces deux patientes, âgée de 43 ans, avec une AMH à 0,1 ng/mL, et un accouchement prévu en novembre 2024.

Concernant les patientes pour qui une VO après stimulation ovarienne avait été décidée, $11,25 \pm 5,3$ ovocytes ont été vitrifiés en moyenne (contre $3,9 \pm 3,08$ ovocytes en moyenne en MIV, tableau 7)

VO après stimulation ovarienne	MIV
$11,25 \pm 5,3$ ovocytes	$3,9 \pm 3,08$ ovocytes

Tableau 7 : Moyennes et écarts-types des ovocytes vitrifiés pour les patientes prises en charge au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont un dosage d'AMH avant et après les traitements

Parmi les quatre patientes ayant bénéficié d'une VO après stimulation ovarienne, deux sont revenues pour utiliser leurs ovocytes vitrifiés dans le cadre d'une prise en charge en AMP (soit 50% des patientes). La première est en attente de sa date de ponction pour FIV avec utilisation de spermatozoïdes de donneur. La deuxième patiente est actuellement en parcours de FIV en intraconjugale ; une première tentative a eu lieu et la dévitrification de 8 ovocytes sur 16 vitrifiés a permis d'obtenir 2 embryons qui ont été transférés sans donner de grossesse. Les 2 autres patientes ont aussi un désir de grossesse mais sont en attente de l'arrêt de leur hormonothérapie.

Enfin, pour les patientes qui ont bénéficié d'une CTO, $23,75 \pm 1,26$ cryotubes ont été congelés en moyenne. Une patiente (25%) est revenue pour une greffe de tissu ovarien en juin 2023. Après un an de tentative de grossesse spontanée infructueuse, la patiente est revenue dans le service pour une prise en charge en AMP avec son conjoint. Une ponction après stimulation ovarienne a eu lieu en juin 2024, permettant de récolter 1 ovocyte mature qui a été injecté avec un spermatozoïde de son conjoint en ICSI, donnant 1 embryon avec les critères nécessaires pour être transféré. Cette patiente est actuellement enceinte.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'impact des traitements potentiellement gonadotoxiques sur la réserve ovarienne en évaluant la diminution de l'AMH chez ces patientes.

B. Analyse univariée de la diminution de l'AMH

Avant la mise en place des traitements potentiellement gonadotoxiques, l'AMH des patientes est en moyenne à $3,58 \pm 2,11$ ng/mL avec des valeurs minimale et maximale à 0,9 ng/mL et 8,73 ng/mL. A distance des traitements potentiellement gonadotoxiques, l'AMH est en moyenne à $0,63 \pm 0,71$ ng/mL avec des valeurs allant de 0,02 ng/mL à 2,98 ng/mL (figure 17).

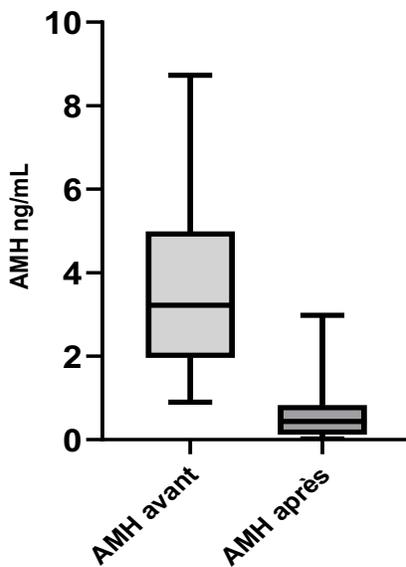


Figure 17 : AMH avant et après mise en place des traitements gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique de janvier 2020 à décembre 2023, qui ont réalisé les deux dosages

Le test de Shapiro-Wilk permet de vérifier si les données suivent une distribution normale. Dans ce cas, le résultat du test indique que les valeurs d'AMH ne sont pas normalement distribuées, justifiant de l'utilisation de tests statistiques non paramétriques. Ainsi, le test de Wilcoxon met

en évidence une baisse statistiquement significative de l'AMH ($p < 0,0001$), avec une diminution moyenne de $79,2 \pm 24,45$ % après les traitements gonadotoxiques.

C. Analyse univariée de la diminution du CFA

Parmi les 26 patientes qui ont un dosage d'AMH avant et après les traitements anti-cancéreux, 15 patientes ont également un CFA avant et après les traitements. Avant la mise en place des traitements potentiellement gonadotoxiques, le CFA des patientes est en moyenne à $20,67 \pm 10,96$ avec des valeurs allant de 9 à 41. A distance des traitements potentiellement gonadotoxiques, le CFA est en moyenne à $5,8 \pm 5,2$ avec des valeurs allant de 1 à 21 (figure 18).

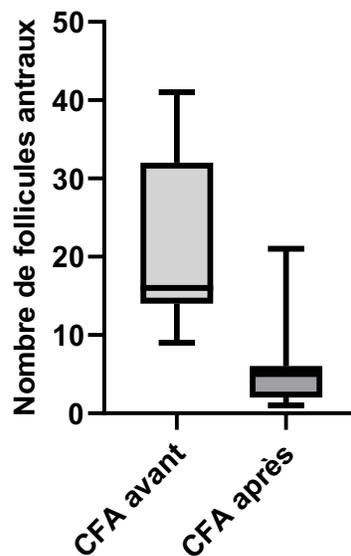


Figure 18 : Valeurs de CFA avant et après les traitements potentiellement gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont également réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements

Un test de Shapiro-Wilk a montré que les valeurs de CFA ne sont pas normalement distribuées. Ainsi, le test de Wilcoxon met en évidence une baisse statistiquement significative du CFA ($p < 0,0001$), avec une diminution moyenne de $67,78 \pm 23,38$ % après les traitements gonadotoxiques.

Des tests complémentaires ont été réalisés afin d'évaluer si la baisse d'AMH est corrélée à celle du CFA, et pour voir s'il existe un lien entre la valeur du CED et la baisse de l'AMH.

D. Lien entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA

Au total, sur les 26 patientes qui ont réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements potentiellement gonadotoxiques, 15 patientes ont aussi bénéficié d'une échographie pour CFA avant et après les traitements. En moyenne, l'AMH a diminué de $81,19 \pm 22$ % et le CFA a diminué de $67,78 \pm 23,38$ %. Le tableau 8 présente les valeurs d'AMH et de CFA avant et après traitements.

	Moyenne (écart-type)
AMH avant traitements	4,42 ($\pm 2,22$)
AMH après traitements	0,69 ($\pm 0,79$)
CFA avant traitements	20,67 ($\pm 10,96$)
CFA après traitements	5,8 ($\pm 5,2$)

Tableau 8 : Valeurs d'AMH et de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023

Un test de Shapiro-Wilk a révélé que les valeurs d'AMH et de CFA ne suivent pas une distribution normale. Par conséquent, un test de corrélation de Spearman a été réalisé. Ce test évalue la relation entre deux variables et permet de dire si les variables tendent à augmenter ou à diminuer

ensemble, même si la relation n'est pas linéaire. Le coefficient de Spearman, noté r , varie de -1 à 1, avec 1 indiquant une corrélation positive parfaite, -1 une corrélation négative parfaite et 0 aucune corrélation. Ici, le test de corrélation de Spearman indique qu'il existe une corrélation positive significative, mais modérée, entre la diminution de l'AMH et celle du CFA, avec un coefficient de corrélation $r = 0,5290$ (IC 95% compris entre 0,01 et 0,82), et $p = 0,0447$ (figure 19).

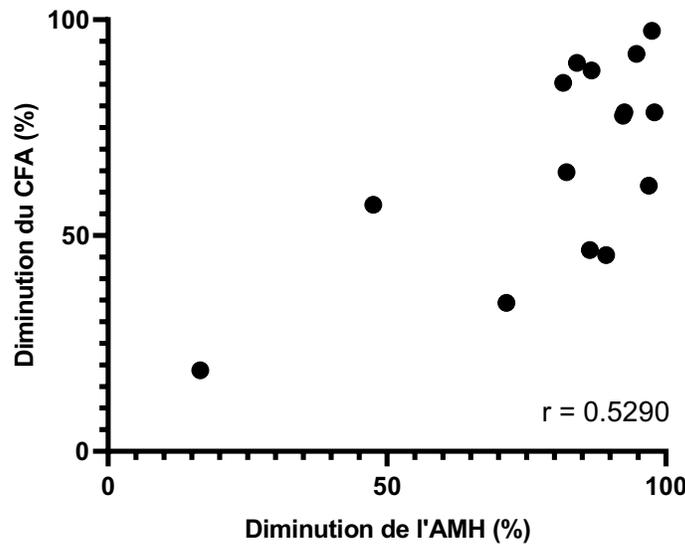


Figure 19 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA chez les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique entre janvier 2020 et décembre 2023, avec un dosage d'AMH et un CFA avant et après les traitements gonadotoxiques

E. Lien entre la diminution de l'AMH et le CED

Compte tenu de l'importance du CED pour discuter de l'indication d'une PF, nous avons voulu déterminer si la baisse de l'AMH est liée à l'augmentation du CED.

En moyenne, le CED est de $2,85 \pm 2,82$ g/m² avec des valeurs minimale et maximale à 0 et 10,1 respectivement. La médiane se trouve à 2,4 g/m² avec un premier quartile à 1,8 g/m² et un troisième quartile à 2,4 g/m².

III. Analyse en sous-groupes

Une analyse en sous-groupes a été réalisée afin de prendre en compte la diversité des traitements administrés selon le type de cancer. Les trois groupes étudiés incluent les patientes atteintes de cancer du sein, d'un lymphome de Hodgkin, et les patientes présentant d'autres types de cancers.

A. Cancer du sein

1. Caractéristiques générales

Parmi les 26 patientes avec un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques, 19 sont atteintes d'un cancer du sein, avec un âge moyen de $31,53 \pm 3,53$ ans. Le délai moyen entre la fin des traitements gonadotoxiques et le dosage d'AMH est de $26,1 \pm 12,84$ mois, avec une médiane à 21 mois, un premier quartile à 13 mois et un troisième quartile à 32,5 mois. 11 patientes (57,9%) ont réalisé ce dosage dans les 12 à 24 mois après la fin de leurs traitements, les 8 autres l'ont fait après 24 mois, allant jusqu'à 5 ans et 11 mois après la fin des traitements.

Concernant la prise en charge de ces patientes, de la MIV a été réalisée pour 11 patientes, une vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne pour 4 patientes, 2 patientes ont refusé la prise en charge en PF et 2 patientes ont été refusées par la RCP PF car elles n'avaient pas les critères nécessaires pour pouvoir réaliser une MIV.

La figure 21 représente les différentes issues de la RCP du CPFA.

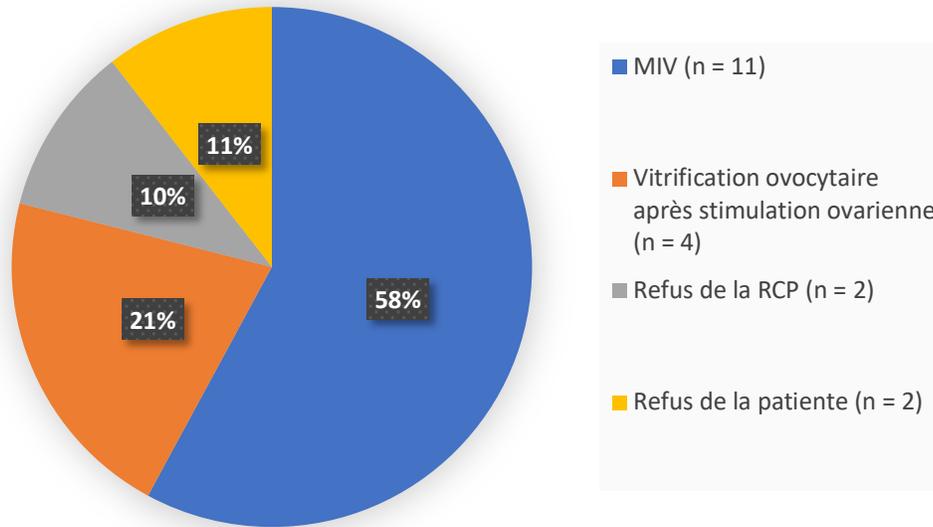


Figure 21 : Différentes issues de la RCP du CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein et avec un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques

Parmi ces patientes, 7 ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 12 ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. Les chimiothérapies reçues étaient, dans la majorité des cas, 3 à 4 cycles d'EC avec l'ajout de taxanes pour 3 à 12 cycles. Une patiente a reçu du trastuzumab et deux patientes ont reçu de la carboplatine.

2. Analyse univariée de la diminution de l'AMH

Avant les traitements potentiellement gonadotoxiques, l'AMH est en moyenne à $3,91 \pm 2,34$ ng/mL avec des valeurs minimale et maximale de 0,9 ng/mL et 8,73 ng/mL. Après les traitements gonadotoxiques, l'AMH est en moyenne à $0,56 \pm 0,5$ ng/mL avec des valeurs allant de 0,1 ng/mL à 2 ng/mL (figure 22).

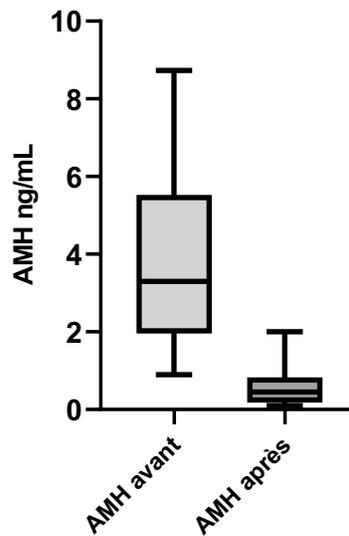


Figure 22 : AMH avant et après mise en place des traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, adressées au CPFA de janvier 2020 à décembre 2023, qui ont réalisé les deux dosages

Un test de Shapiro-Wilk a montré que les valeurs d'AMH ne suivent pas une distribution normale. Le test de Wilcoxon montre une diminution significative de l'AMH après traitements gonadotoxiques ($p < 0,0001$) qui est en moyenne de $82,15 \pm 17,24 \%$.

3. Analyse univariée de la diminution du CFA

Parmi les 19 patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont un dosage d'AMH avant et après les traitements anti-cancéreux, 12 patientes ont également un CFA avant et après les traitements. Avant la mise en place des traitements potentiellement gonadotoxiques, le CFA des patientes est en moyenne à $22 \pm 11,93$ avec une médiane à 16, le premier quartile à 14, le troisième quartile à 33,5 et des valeurs allant de 9 à 41. A distance des traitements potentiellement gonadotoxiques, le CFA est en moyenne à $5,58 \pm 5,5$ avec une médiane à 4,5, le premier quartile à 2,75, le troisième quartile à 6 et avec des valeurs allant de 1 à 21 (figure 23).

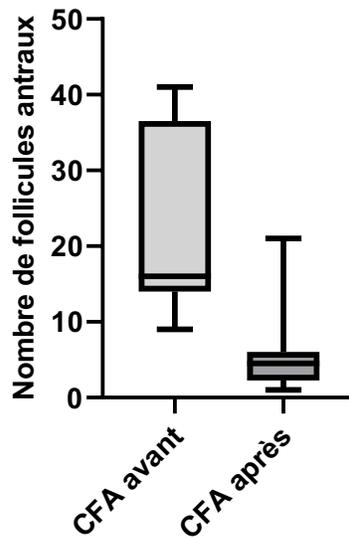


Figure 23 : Valeurs de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont également réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements

Un test de Shapiro-Wilk a montré que les valeurs de CFA ne sont pas normalement distribuées. Le test de Wilcoxon met en évidence une baisse statistiquement significative du CFA ($p = 0,0005$), avec une diminution moyenne de $70,68 \pm 20,65 \%$ après les traitements gonadotoxiques.

Des tests complémentaires ont également été réalisés afin d'évaluer si la baisse d'AMH est corrélée à celle du CFA, et pour voir s'il existe un lien entre la valeur de CED et la baisse de l'AMH dans le sous-groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein.

4. Lien entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA

Concernant les 12 patientes qui ont à la fois un dosage d'AMH et une échographie pour CFA avant et après les traitements gonadotoxiques, en moyenne l'AMH a diminué de $84,8 \pm 14 \%$ et le CFA de $70,68 \pm 20,65 \%$. Le tableau 9 présente les valeurs d'AMH et de CFA avant et après traitements.

	Moyenne (écart-type)
AMH avant traitements	4,63 (± 2,45)
AMH après traitements	0,56 (± 0,5)
CFA avant traitements	22 (± 11,93)
CFA après traitements	5,58 (± 5,32)

Tableau 9 : Valeurs d'AMH et de CFA avant et après les traitements gonadotoxiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023

Un test de Shapiro-Wilk a montré que les valeurs d'AMH et de CFA ne suivent pas une distribution normale. Le test de corrélation de Spearman indique qu'il semblerait y avoir une corrélation positive modérée entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA mais ce n'est pas statistiquement significatif. Le coefficient de corrélation de Spearman est $r = 0,5289$ (IC 95% compris entre -0,08 et 0,85), avec $p = 0,08$ (figure 24).

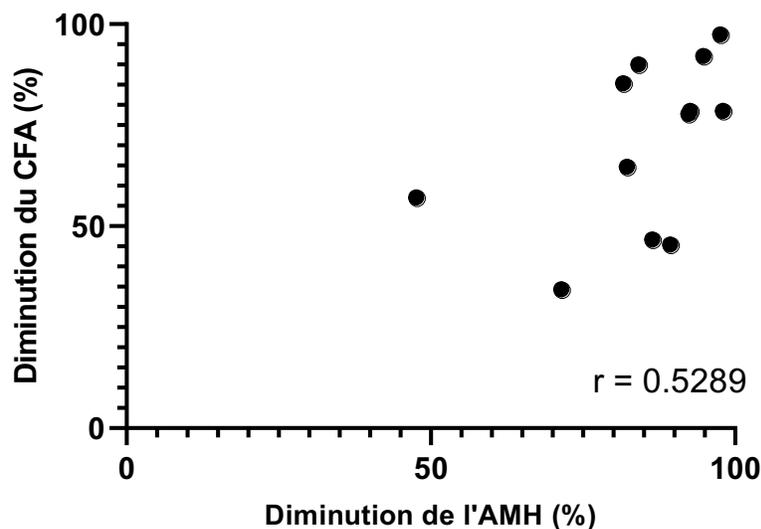


Figure 24 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et la diminution du CFA chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 qui ont réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques

5. Lien entre la diminution de l'AMH et le CED

En moyenne, le CED est de $1,94 \pm 0,59$ g/m² avec des valeurs allant de 0 à 2,4 g/m². La médiane se trouve à 1,8 g/m² avec un premier quartile à 1,8 g/m² et un troisième quartile à 2,4 g/m².

Un test de Shapiro-Wilk a montré que les valeurs d'AMH et de CED des chimiothérapies reçues par les patientes atteintes d'un cancer du sein ne suivent pas une distribution normale. Le test de corrélation de Spearman indique qu'il n'y a pas de corrélation entre la diminution de l'AMH et la valeur du CED, avec un coefficient de corrélation $r = 0,1116$ (IC 95% compris entre -0,37 et 0,55), et $p = 0,65$ (figure 25).

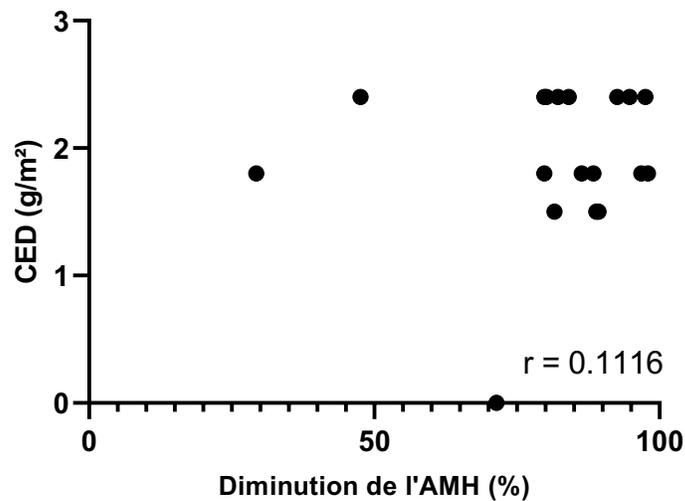


Figure 25 : Corrélation entre la diminution de l'AMH et le CED chez les patientes atteintes d'un cancer du sein adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, qui ont réalisé un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques

B. Lymphome de Hodgkin

Les patientes atteintes d'un lymphome de Hodgkin sont au nombre de 4, avec un âge moyen lors de la PF de $23,25 \pm 3,1$ ans.

Une patiente de 23 ans a reçu 4 cures d'ABVD faisant diminuer son AMH de 16,53% à 12 mois (passant de 3,57 ng/mL à 2,98 ng/mL). Elle a été prise en charge par MIV avant de recevoir sa chimiothérapie car elle était très demandeuse d'une PF, et 6 ovocytes matures ont pu être vitrifiés.

Deux autres patientes, de 19 et 25 ans, avaient déjà reçu respectivement 4 et 2 cycles d'ABVD, puis ont eu une autogreffe après conditionnement par BEAM ($CED = 10,1 \text{ g/m}^2$), diminuant leurs AMH de 96,97% à 5 ans 8 mois et de 98,75% à 13 mois respectivement. Enfin, la quatrième patiente, âgée de 26 ans, avait déjà reçu 2 cycles d'ABVD avant sa prise en charge en PF, puis a eu 2 cures de BEACOPP ($CED = 2,5 \text{ g/m}^2$), diminuant son AMH de 96,3% à 12 mois (passant de 2,7 à 0,1 ng/mL). Ces trois patientes ont été prises en charge par CTO.

C. Autres cancers

Deux patientes, de 31 et 28 ans, ont été adressées au CPFA dans un contexte de lymphome non-Hodgkinien. La patiente de 31 ans a reçu 6 cycles de R-CHOP ($CED = 4,5 \text{ g/m}^2$), faisant diminuer son AMH à 20 mois de la fin des traitements de 86,67% (passant de 3,9 à 0,52 ng/mL). La patiente de 28 ans a eu une autogreffe après conditionnement par BEAM ($CED = 10,1 \text{ g/m}^2$), faisant diminuer son AMH à 15 mois de la fin des traitements de 89,8% (passant de 1,47 à 0,15 ng/mL). La première n'a pas pu bénéficier d'une PF en raison de l'urgence à débiter les traitements, la tumeur étant trop agressive. La deuxième patiente a bénéficié d'une CTO.

Une patiente de 19 ans atteinte d'un cancer colorectal traité par 6 cycles de FOLFIRINOX ($CED = 0 \text{ g/m}^2$), 3 cycles de FOLFOX ($CED = 0 \text{ g/m}^2$) et de la radiothérapie, a vu son AMH à 7 ans 6 mois diminuer de 13,33% (passant de 2,1 à 1,82 ng/mL). Elle avait bénéficié d'une transposition ovarienne.

DISCUSSION

Cette étude s'est déroulée de janvier 2020 à décembre 2023 au CPFA, dans le but d'évaluer la diminution de l'AMH à distance des traitements gonadotoxiques. Nous avons observé une diminution significative de l'AMH d'en moyenne $79,2 \pm 24,45$ % après les traitements, quel que soit le type de prise en charge et tous types de cancers confondus. Dans la littérature, il est également retrouvé une baisse significative de l'AMH, mais avec un taux de diminution légèrement inférieur à celui observé au CPFA. En effet, Berjeb *et al.* (162) ont réalisé une étude au centre de PMA de l'hôpital d'Aziza Othmana à Tunis sur les patientes adressées dans un contexte de PF oncologique entre 2015 et 2018 dans le but d'évaluer la RO avant et après les chimiothérapies de leurs patientes. Ils retrouvent une différence significative entre l'AMH avant traitement et celle après traitement avec des moyennes respectives de $2,61 \pm 2,2$ ng/mL (vs $3,58 \pm 2,11$ ng/mL au CPFA) et de $0,9 \pm 1,55$ ng/mL (vs $0,63 \pm 0,71$ ng/mL au CPFA), avec une diminution moyenne de $66,1 \pm 37,5$ % (vs $79,2 \pm 24,45$ % au CPFA) (162). Cette légère différence de résultats peut s'expliquer par le fait que les types de cancers sont distribués différemment dans l'étude de Berjeb *et al.* En effet, 55,77 % (n = 29) des patientes prises en charge pour une PF dans un contexte oncologique dans leur centre ont un lymphome de Hodgkin, et 44,33 % (n = 23) sont atteintes d'un cancer du sein, tandis que dans notre étude, les patientes avec un cancer du sein sont majoritaires (63%) et les patientes atteintes d'un lymphome moins représentées (12%).

Lors de notre analyse en sous-groupe, nous avons mis en évidence chez les patientes atteintes d'un cancer du sein une diminution statistiquement significative de l'AMH (passant de 3,91 à 0,56 ng/mL après traitements), ce qui est comparable aux résultats retrouvés dans cette population par Berjeb *et al.*, avec une baisse de l'AMH statistiquement significative, passant de 3,12 à 0,14 ng/mL. Ces résultats nous confortent dans l'idée que la proposition d'une prise en charge en PF pour les patientes atteintes de cancer du sein est indispensable, conformément à ce qui est actuellement fait au CPFA. Actuellement, la majorité des PF réalisées au CPFA pour les patientes atteintes d'un cancer du sein sont faites par VO après stimulation ovarienne, mais de plus en plus de CTO partielles sont réalisées dans ces indications. En effet, dans ce contexte de

forte baisse d'AMH après traitement du cancer du sein, il semble pertinent de systématiquement réfléchir à une CTO pour ces patientes lorsque la VO après stimulation n'est pas possible ou lorsque le nombre d'ovocytes vitrifiés attendu est bas.

Nous avons également observé le cas d'une patiente de 23 ans atteinte d'un lymphome de Hodgkin traitée par ABVD, pour laquelle aucune diminution statistiquement significative n'a été constatée (AMH passant de 3,57 à 2,98 ng/mL après traitements), conformément aux résultats de Berjeb *et al.* (AMH passant de 4,38 à 4,27 ng/mL après traitements chez les patientes traitées par ABVD seul). Bien que basé sur une seule patiente, ce résultat soutient l'idée que le protocole ABVD est peu gonadotoxique (18) et ne justifie pas la systématisation de la proposition de prise en charge en PF.

Concernant le groupe des lymphomes non hodgkiniens, ce sont des hémopathies malignes traitées par des protocoles de chimiothérapies comme le R-CHOP, qui sont considérés comme étant à faible, voire moyen risque sur la fertilité (18,121). Dans notre étude, de façon surprenante, la patiente de 31 ans traitée par R-CHOP a vu son AMH diminuer de 86,67 % 20 mois après la fin de la chimiothérapie, passant de 3,9 à 0,52 ng/mL. Ce protocole étant considéré à faible risque pour la fertilité, nous ne nous attendions pas à retrouver une baisse aussi importante de l'AMH. La proposition d'une VO après stimulation chez ces patientes semble donc adaptée. La gonadotoxicité de ce type de traitement devrait être évaluée avec un plus grand nombre de patientes afin de pouvoir conclure sur ce point.

Nous avons également eu un cas de cancer colorectal chez une patiente de 26 ans, qui a reçu des protocoles de chimiothérapies FOLFIRINOX et FOLFOX et de la radiothérapie au niveau pelvien (160 Gy). Une diminution de 13,33 % de son AMH a été observée, ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature, avec un faible risque sur la fertilité des traitements par FOLFIRINOX et FOLFOX (18). De plus, la transposition ovarienne a probablement permis de protéger les ovaires des effets de la radiothérapie, confirmant son efficacité dans ces contextes de radiothérapie pelvienne.

Dans le cadre de cette étude, le CFA, qui est un autre marqueur de la RO, a été évalué. Une diminution significative du CFA a également été retrouvée parmi les 15 patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 qui avaient un dosage d'AMH avant et après leurs traitements anti-cancéreux. Une diminution moyenne de $67,78 \pm 23,38$ % a été retrouvée, passant de 20,67 à 5,8 en moyenne. Cette baisse de CFA est statistiquement corrélée à la diminution d'AMH ($r = 0,5290$ et $p = 0,0447$). Cependant, cette corrélation est modérée, avec une baisse plus importante de l'AMH que du CFA. Cette légère discordance observée peut s'expliquer par le fait que chaque marqueur mesure une valeur différente. L'AMH est produite par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux et pré-antraux, c'est un marqueur indirect de la RO, qui subit des variations inter-laboratoires selon la méthode de dosage utilisée (167). Dans notre étude, les dosages d'AMH ne provenaient pas du même laboratoire, certains étant réalisés au CHU et d'autres en laboratoires privés extérieurs, ce qui limite la comparabilité entre les différents dosages d'AMH recueillis. De l'autre côté, le CFA tient compte des follicules de 2 à 10 mm, c'est un indicateur direct de la cohorte folliculaire recrutée, c'est-à-dire des follicules susceptibles de répondre à la stimulation ovarienne (168). Mais ce marqueur souffre d'une variabilité importante inter-opérateurs, mais également intra-opérateur, avec des valeurs de CFA qui peuvent varier de ± 8 follicules antraux comptés sur deux mesures consécutives réalisées par le même opérateur ou par deux opérateurs différents (167). Il serait donc pertinent que lors de la prise en charge des patientes en PF dans un contexte oncologique par le CPFA, elles réalisent toutes leurs dosages d'AMH dans le même laboratoire, et que tous les CFA soient réalisés dans le même centre avec des opérateurs formés de la même manière, afin de pouvoir mieux comparer ces résultats.

Compte tenu de la diminution observée de la RO à la suite des traitements anti-cancéreux, nous avons cherché à déterminer s'il existait un lien entre la diminution de l'AMH et la valeur du CED. D'après Van Den Berg *et al.*, au-delà d'un CED à 7121 mg/m^2 , les traitements sont considérés comme étant à haut risque gonadotoxique (22). Nos résultats sont concordants avec ce seuil puisque les 3 patientes qui ont reçu des chimiothérapies avec un CED $> 7121 \text{ mg/m}^2$ (traitement par BEAM avant autogreffe) ont eu une diminution très importante de l'AMH, avec une baisse moyenne de 95 % du taux d'AMH. Cela confirme la nécessité de proposer une CTO aux patientes

recevant des chimiothérapies avec un CED élevé, mais il serait intéressant de disposer de plus de données dans notre centre afin de définir notre propre seuil de CED ayant un impact significatif sur la RO, pour mieux identifier les patientes pour lesquelles une PF devrait être proposée, en prenant également en compte l'âge des patientes.

Dans notre étude nous avons certes retrouvé une corrélation significative entre la baisse d'AMH et la valeur du CED, mais cette corrélation est faible ($r = 0,4486$; $p = 0,0245$). Cela illustre le fait que le CED n'est pas le seul facteur à prendre en compte lors de l'évaluation de la gonadotoxicité potentielle d'une chimiothérapie, car il est uniquement le reflet de la dose d'alkylants administrée. En effet, au sein de notre échantillon de patientes, nous avons observé que même dans le cas de CED bas avec une moyenne à $2,85 \text{ g/m}^2$, l'AMH est extrêmement impactée avec une diminution moyenne de 78,11% par rapport à sa valeur de base. Par exemple, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, les protocoles de chimiothérapies ne contiennent pas des doses importantes d'alkylants, avec un CED moyen à $1,94 \text{ g/m}^2$. Malgré cela, la diminution moyenne de l'AMH est de 82,15% par rapport à sa valeur basale. Cela semble indiquer que les protocoles de chimiothérapies utilisés dans le traitement du cancer du sein (à base de taxanes et anthracyclines) sont très gonadotoxiques. Lambertini *et al.* (18) ont classé les traitements du cancer du sein (4 cycles d'EC) en risque intermédiaire d'aménorrhée après traitement, mais en spécifiant qu'une baisse significative de l'AMH est attendue (comme retrouvé dans notre étude). Il est à noter que l'aménorrhée est souvent utilisée dans la littérature pour classer la gonadotoxicité des différentes molécules de chimiothérapies. C'est en réalité un mauvais marqueur de la RO puisque l'aménorrhée ne permet pas d'apprécier une diminution de RO (comme le font l'AMH ou le CFA), et ne met en évidence que les patientes qui sont en IOD.

Par ailleurs, il est important d'observer la distribution des cancers au sein de notre cohorte afin de mieux saisir l'impact des différents traitements sur la RO. Nous retrouvons par ordre de fréquence le cancer du sein, les pathologies hématologiques et les cancers gynécologiques. Sallem *et al.* (163) ont évalué les pratiques des oncologues en France au sujet des PF oncologiques. Ils retrouvent également le cancer du sein et les pathologies hématologiques comme cancers les plus adressés pour une PF, suivis en troisième position des cancers digestifs. Specchia *et al.* (164)

ont conduit une étude rétrospective dans leur centre de PF à Milan en Italie de 2001 à 2019 au sujet des PF dans un contexte oncologique. Comme au CPFA, c'est le cancer du sein qui est le plus souvent adressé pour une PF dans leur centre, représentant 59,8% des PF oncologiques (vs 63% au CPFA), puis les lymphomes Hodgkinien et non Hodgkinien qui représentaient 27% des PF oncologiques (vs 17% au CPFA). Cependant, cette répartition des cancers n'est pas la même que celle retrouvée dans la population générale des femmes en âge de procréer. Les cancers les plus fréquents chez ces patientes sont le cancer du sein, de la thyroïde, du col de l'utérus et les lymphomes (70). Cette différence peut s'expliquer par la variabilité de la gonadotoxicité des traitements utilisés selon le type de cancer. Par exemple, les traitements administrés pour le cancer du sein sont gonadotoxiques contrairement à ceux utilisés pour le cancer de la thyroïde.

Ces patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023 dans un contexte oncologique ont en moyenne $30,09 \pm 6,39$ ans. Cela est comparable aux données retrouvées dans la littérature. Le Bihan-Benjamin *et al.* (165) ont réalisé une étude observationnelle sur des patientes atteintes d'un cancer depuis 2010 en France (grâce aux données de l'assurance maladie française). Ils avaient pour objectif de connaître le nombre de patientes en âge de procréer concernées par la PF dans un contexte oncologique, et constatent que la majorité des patientes éligibles à une PF dans ces conditions ont entre 30 et 39 ans. De même, Specchia *et al.* à Milan ont retrouvé une moyenne d'âge de leurs patientes de $31,3 \pm 6,4$ ans, ce qui est tout à fait comparable avec nos observations au CPFA (164).

Nous nous sommes ensuite intéressés aux résultats obtenus par la PF en contexte oncologique des patientes prises en charge au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023. Pour les 59 patientes qui ont eu recours à de la VO après stimulation ovarienne, la moyenne d'ovocytes matures vitrifiés est de $9,3 \pm 6,7$. Ce résultat est comparable à celui de Specchia *et al.*, qui retrouvent dans leur centre une moyenne de $9,5 \pm 6,1$ ovocytes vitrifiés (164), et à Cobo *et al.* qui ont $9,5 \pm 2,6$ ovocytes vitrifiés par patiente dans un contexte oncologique dans les centres de PF en Espagne (43).

Concernant les 50 patientes qui ont bénéficié d'une MIV, 48 étaient atteintes d'un cancer du sein, et en moyenne $3,86 \pm 3,26$ ovocytes ont été vitrifiés. Ce résultat est en inférieure à ce que l'on retrouve dans la littérature. En effet, Sellami *et al.* ont mené une étude rétrospective sur les différentes stratégies de PF chez des patientes atteintes de cancer du sein et adressées entre 2016 et 2020 dans leur centre (166). Une moyenne de $5,8 \pm 4,7$ ovocytes étaient vitrifiés par patiente. Ces résultats peu satisfaisants de la MIV sont une des raisons pour lesquelles le CPFA propose de moins en moins cette méthode de prise en charge. Cela s'explique également par le fait que la stimulation ovarienne est désormais proposée depuis 2024 au CPFA aux patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, suite à un accord avec les oncologues de la région sur la sécurité de la stimulation ovarienne (88,89).

Parmi les 26 patientes ayant réalisé un dosage d'AMH avant et après leurs traitements, 13 sont revenues consulter dans le service de biologie de la reproduction avec un désir de grossesse. Le fait que 50% des patientes pour qui nous avons un dosage d'AMH avant et après les traitements gonadotoxiques ont un désir de grossesse peut laisser penser que le projet de grossesse encourage les patientes à venir évaluer leur réserve ovarienne après la fin des traitements du cancer.

Neuf de ces patientes ont eu des ovocytes vitrifiés. Au total, 60 ovocytes matures avaient été vitrifiés, avec une moyenne de 6,67 ovocytes par patiente. Jusqu'à présent, 12 ovocytes ont été dévitrifiés pour 3 patientes, 9 ont résisté à la dévitrification (soit un taux de survie de 75%), 6 embryons ont été obtenus par ICSI, 3 ont pu être transférés et aucune grossesse n'a été obtenue. Cependant, une de nos patientes prise en charge de façon infructueuse en ICSI avec son conjoint, a eu une grossesse spontanée malgré une AMH à 0,1 ng/mL à distance de ses traitements anticancéreux. Ceci permet de rappeler que l'AMH n'est pas un marqueur de fertilité, mais bien un marqueur de la réserve ovarienne, prédictif de réponse à une stimulation pour ponction ovarienne. Specchia *et al.* ont retrouvé des résultats similaires avec un effectif plus important. En effet, 11 patientes sur 244 sont venues réutiliser leurs ovocytes vitrifiés (soit 4,5% des patientes), pour 14 tentatives d'ICSI avec 73 ovocytes dévitrifiés (en moyenne 6,5 par patiente), 63 ovocytes ont résisté à la dévitrification (soit un taux de survie à 86,3%), 47 embryons ont été obtenus, et 24 transférés, aboutissant à 4 grossesses (2 fausses couches et 2 naissances vivantes).

Lors de ce travail, nous avons pu observer que le nombre de patientes ayant actualisé leur RO après les traitements demeure insuffisant. Sur les 280 patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique de janvier 2020 à décembre 2023, seulement 41 patientes ont actualisé leur dosage d'AMH à distance des traitements (soit 14,6%). Cependant, ce résultat est à modérer car 28 patientes (soit 10%) ont été adressées au CPFA il y a moins d'un an, ce qui signifie qu'elles ne sont pas encore dans les délais pour doser leur AMH après les traitements. Cela permet tout de même de souligner le fait que la majorité des patientes ne semble pas être suivie sur le plan de leur fertilité après les traitements anti-cancéreux, contrairement aux recommandations de l'INCa (5). Malgré le faible taux de réponse aux courriers envoyés, la systématisation de son envoi de manière annuelle pourrait permettre d'augmenter le nombre de patientes suivies après les traitements afin d'offrir une prise en charge plus aboutie dans leur démarche de préservation de la fertilité.

Nous avons également montré que le délai optimal pour actualiser la RO après les traitements n'est pas respecté dans 38 % des cas au CPFA. Pourtant, Decanter *et al.* rappellent qu'il est important de réaliser ce suivi dans les 12 à 24 mois après la fin des traitements, car cela correspond au moment où la récupération folliculaire est la plus importante (23). C'est donc le meilleur moment pour proposer une nouvelle PF par VO après stimulation ovarienne pour réaliser un cumul ovocytaire, ou de proposer une prise en charge en AMP selon le projet de la patiente.

Bien que ce travail ait permis de dresser un état des lieux détaillé des patientes adressées au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023, et de mettre en lumière plusieurs points d'intérêt, il est important de considérer certaines limites qui peuvent influencer l'interprétation des résultats obtenus. La principale faiblesse de cette étude est son manque de puissance, avec seulement 26 patientes incluses. Ce défaut de puissance rend plus difficile l'analyse statistique. Les relations de faible et moyenne intensité peuvent ne pas être détectées, pouvant conduire à une sur-estimation ou une sous-estimation de l'impact réel des traitements gonadotoxiques. Aussi, certaines patientes atteintes d'un cancer du sein étaient sous hormonothérapie au moment du dosage de l'AMH post-traitement, mais nous ne disposons pas de l'information d'une éventuelle association avec un agoniste de la GnRH. Par conséquent, la diminution des taux d'AMH observée chez ces

patientes doit être interprétée avec prudence, car la présence d'un analogue de la GnRH pourrait entraîner une baisse transitoire de l'AMH, ne reflétant pas la RO réelle. Une autre limite de notre étude est l'hétérogénéité des délais entre la fin des traitements gonadotoxiques et la mesure de l'AMH. En effet, de nombreuses patientes ont effectué ce dosage après 24 mois, malgré les recommandations de l'InCA, ce qui complique la comparaison de nos résultats et introduit un biais étant donné que l'âge influence également l'AMH. Il aurait également été intéressant que tous les dosages d'AMH et tous les CFA soient réalisés au CHU afin de s'affranchir des variations inter-laboratoires et inter-opérateurs. L'hétérogénéité dans les pathologies et les traitements reçus limite également la comparaison des patientes entre elles. Enfin, notre étude a été réalisée au sein d'un seul centre de PF, ce qui ne permet pas la généralisation de nos résultats à d'autres centres et régions.

Une des forces de notre étude réside dans son approche longitudinale, permettant de suivre l'évolution de l'AMH après les traitements gonadotoxiques sur une période prolongée. De plus, l'utilisation de l'AMH comme indicateur de l'impact des traitements sur la RO est plus pertinente que l'aménorrhée post-traitement, souvent utilisée dans la littérature.

Suite à ce travail, nous proposons de systématiser l'envoi d'un courrier annuel à toutes les patientes adressées au CPFA dans un contexte oncologique, afin de leur proposer une consultation gynécologique et une évaluation de leur RO à distance des traitements gonadotoxiques. Par ailleurs, il est essentiel de connaître la RO des patientes avant de débiter tout traitement potentiellement gonadotoxique. Ainsi, toute orientation de patientes vers le CPFA devrait être accompagnée d'un bilan de réserve ovarienne. Ces nouvelles données permettraient de réaliser des analyses en sous-groupes avec des effectifs plus importants, afin de mieux évaluer la gonadotoxicité des traitements en fonction du type de pathologie, du mode de prise en charge du cancer, de l'âge des patientes et de leur réserve ovarienne initiale.

ANNEXES



PÔLE OBSTÉTRIQUE, REPRODUCTION ET GYNÉCOLOGIE - Pr Claude HOCKE, chef de pôle
SERVICE DE BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET CECOS

Dr Aline PAPAXANTHOS
Praticien hospitalier
Chef de service

Dr Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX
Maître de conférences des universités
Praticien hospitalier

Dr Julie BACUS
Dr Volcy SOULA
Praticiens hospitaliers

Dr Juliette CHAUVEL
Praticien hospitalier contractuel

Dr Chloé DEPUYDT
Assistante hospitalière universitaire

Dr Didier DÉMAILLY
Dr Amandine GRELIER
Dr Clotilde LACOUR
Dr Gaëlle ROCHER-ESCRIVA
Praticiens attachés

Marine CRESPIN
Claire PLUJIM
Psychologues cliniciennes

Jean-Christophe GAROSTE
Cadre de santé

Secrétariat
Patricia BERTIN
Daria CHEREPANTSEVA
Olivia DRUON
Stéphanie GOILLOT
sec-bdr.cecos@chu-bordeaux.fr

EXPLORATIONS MASCULINES
Assistance Médicale à la Procréation
Tél. 05 56 79 56 81 - Fax 05 56 79 61 17

CECOS
Préservation de la fertilité féminine et masculine - Don d'ovocytes - Don de spermatozoïdes
Accueil d'embryons
Tél. 05 56 79 54 31 - Fax 05 56 79 61 39

Dr Emmanuelle BEGON
Dr Jennifer CARRIERE
Dr Sandrine FRANITZ
Dr Marie LAMBERT
Praticiens intervenant au CECOS

Madame _____

Bordeaux, le __/__/__

Bonjour,

Vous avez bénéficié le _____ d'une préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire avant de débuter vos traitements.

Selon l'INCA, il est recommandé d'évaluer la fonction ovarienne par 2 méthodes : un dosage dans le sang d'une hormone qu'on appelle l'AMH et une échographie par voie endo-vaginale pour réaliser le compte des follicules antraux (CFA), et ce, avant le début des traitements, puis 12 et 24 mois après leur fin.

C'est pourquoi nous vous proposons, si vous le désirez, de réaliser ces 2 examens puis de vous revoir en consultation avec les résultats pour faire le point. Il est impératif qu'une année se soit écoulée entre la fin de vos traitements et ces examens pour qu'ils soient interprétables.

Pour prendre rendez-vous avec le Dr Carrière (gynécologue du centre) lorsque vous serez à un an de la fin des traitements, ou pour toutes questions, merci d'adresser un mail à l'adresse suivante : preservation.fertilite@chu-bordeaux.fr

Veillez trouver ci-jointes les ordonnances pour réaliser les examens au CHU, le matin avant la consultation.

Vous en souhaitant bonne réception.

Cordialement

Sébastien JAËCK, interne au CECOS



GRUPE HOSPITALIER PELLEGRIN - Centre Aliénor d'Aquitaine
Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex - Tél. 05 56 79 56 79 - www.chu-bordeaux.fr

Composition d'une adresse mail :
prenom-compose.nom-compose@chu-bordeaux.fr

FINISS 330781360 P4P037



PÔLE OBSTÉTRIQUE, REPRODUCTION ET GYNÉCOLOGIE - Pr Claude HOCKE, chef de pôle
SERVICE DE BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET CECOS

Dr Aline PAPAXANTHOS
Praticien hospitalier
Chef de service

Dr Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX
Maître de conférences des universités
Praticien hospitalier

Dr Julie BACUS
Dr Volcy SOULA
Praticiens hospitaliers

Dr Juliette CHAUVEL
Praticien hospitalier contractuel

Dr Chloé DEPUYDT
Assistante hospitalière universitaire

Dr Didier DEMAILLY
Dr Amandine GRELLIER
Dr Clotilde LACOUR
Dr Gaëlle ROCHER-ESCRIVA
Praticiens attachés

Marine CRÉSPIN
Claire PLUJUM
Psychologues cliniciennes

Jean-Christophe GAROSTE
Cadre de santé

Secrétariat
Patricia BERTIN
Daria CHEREPANTSEVA
Olivia DRUON
Stéphanie GOILLOT
sec-bdr.cecos@chu-bordeaux.fr

EXPLORATIONS MASCULINES
Assistance Médicale à la Procréation
Tél. 05 56 79 56 81 - Fax 05 56 79 61 17

CECOS
Préservation de la fertilité féminine et masculine - Don d'ovocytes - Don de spermatozoïdes
Accueil d'embryons
Tél. 05 56 79 54 31 - Fax 05 56 79 61 39

Dr Emmanuelle BEGON
Dr Jennifer CARRIERE
Dr Sandrine FRANITZ
Dr Marie LAMBERT
Praticiens intervenant au CECOS

Madame _____

Bordeaux, le __/__/__

Bonjour,

Vous êtes venue en consultation dans le service de Biologie de la Reproduction au CHU de Pellegrin le _____ pour discuter de la prise en charge en préservation de la fertilité avant de débiter vos traitements.

Selon l'INCA, il est recommandé d'évaluer la fonction ovarienne par 2 méthodes : un dosage dans le sang d'une hormone qu'on appelle l'AMH et une échographie par voie endo-vaginale pour réaliser le compte des follicules antraux (CFA), et ce, avant le début des traitements, puis 12 et 24 mois après leur fin.

C'est pourquoi nous vous proposons, si vous le désirez, de réaliser ces 2 examens puis de vous revoir en consultation avec les résultats pour faire le point. Il est impératif qu'une année se soit écoulée entre la fin de vos traitements et ces examens pour qu'ils soient interprétables.

Pour prendre rendez-vous avec le Dr Carrière (gynécologue du centre) lorsque vous serez à un an de la fin des traitements, ou pour toutes questions, merci d'adresser un mail à l'adresse suivante : preservation.fertilite@chu-bordeaux.fr

Veillez trouver ci-jointes les ordonnances pour réaliser les examens au CHU le matin avant la consultation.

Vous en souhaitant bonne réception.

Cordialement

Sébastien JAËCK, interne au CECOS



● GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN - Centre Aliénor d'Aquitaine
Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex - Tél. 05 56 79 56 79 - www.chu-bordeaux.fr

Composition d'une adresse mail :
prenom-compose.nom-compose@chu-bordeaux.fr

FINISS 330761360 PAP037

Annexe 2 : courrier envoyé aux patientes qui n'ont pas bénéficié d'une prise en charge en PF suite à leur adressage au CPFA entre janvier 2020 et décembre 2023

Age	Décision du CPFA	Ovocytes vitrifiés	Cancer	Chimiothérapies avant PF	Traitements reçus après la PF	Détail des chimiothérapies	CEO (g/m ²)	Délai entre la fin des traitements et le dosage d'AMH	AMH avant traitements	AMH après traitements	Diminution de l'AMH en %	CFA avant traitements	CFA après traitements	Diminution du CFA en %	Envoi du courrier	Réponse au courrier	Désir de grossesse	Régulation
26	MIV	0	Cancer du sein	-	CT	4 EC 100 + 9 Taxol	2,4	19 mois	5,5	1,11	79,82	19	non applicable	oui	oui	non	non applicable	
27	VO	14	Cancer du sein	-	CT + RT + HT	3 EC 100 + 9 Taxol	1,8	21 mois	3,14	0,1	96,82	20	non applicable	oui	oui	Tentative de grossesse spontanée	non	
28	MIV	1	Cancer du sein	-	CT + chirurgie + RT	4 EC 100 + 3 Taxotère	2,4	2 ans 9 mois	2,7	0,48	82,22	17	6	64,71	-	-	ICSI conjoint, 1 ovocyte dévitrifié, 1 E obtenu, 1 E 12 transféré, pas de grossesse	oui
28	VO	16	Cancer du sein	-	CT + RT	4 EC 100 + 9 Taxol	2,4	20 mois	5,8	0,43	92,59	14	3	78,57	non	-	ICSI conjoint, 8 ovocytes dévitrifiés, 5 ovocytes injectés, 4 E obtenus, 1 E J3 T, 1 E J3 Co	oui
29	MIV	5	Cancer du sein	-	CT + chirurgie + HT	3 FEC + 3 Taxotère	1,5	12 mois	4,4	0,81	81,59	41	6	85,37	oui	oui	non	non
29	MIV	3	Cancer du sein	-	CT + chirurgie + RT	4 EC 100 + 12 Taxol + Carboplatine	2,4	3 ans 3 mois	5,2	0,829	84,06	20	2	90	non	-	non	non
29	MIV	11	Cancer du sein	-	CT + HT	4 EC 100 + 12 Taxol	2,4	24 mois	8,06	0,2	97,52	39	1	97,44	oui	oui	non	non
29	REFUS STAFF (pas critères de MIV)	-	Cancer du sein	-	CT	4 EC 100 + 12 caboplatine	2,4	13 mois	1,95	0,15	92,31	9	2	77,78	oui	oui	Première cs AMP, en attente de PEC AMP	non applicable
30	REFUS PATIENTE	-	Cancer du sein	-	CT + RT	12 Taxol	0	13 mois	7	2	71,43	32	21	34,38	oui	oui	non	non applicable
32	REFUS PATIENTE	-	Cancer du sein	-	CT + HT	3 FEC + 3 Taxotère	1,5	2 ans 1 mois	0,9	0,1	88,89	22	-	non applicable	oui	oui	non	non
33	MIV	1	Cancer du sein	-	CT + RT + HT	3 FEC 100 + 3 Taxotère	1,5	4 ans 2 mois	2,52	0,27	89,29	11	6	45,45	oui	oui	Ouverture de dossier pour parcours femme non mariée	oui
33	MIV	4	Cancer du sein	-	CT	3 EC 100 + 9 Taxol	1,8	3 ans 8 mois	2,77	0,56	79,78	7	7	non applicable	non	-	FIV prévue en 11/24 avec ponction et dévitrification des 4 ovocytes	oui
34	MIV	6	Cancer du sein	-	CT	3 EC 100 + 9 Taxol	1,8	12 mois	1,98	1,4	29,29	19	-	non applicable	oui	oui	non	non
34	REFUS STAFF (pas critères de MIV)	-	Cancer du sein	-	CT + chirurgie + RT	4 EC 100	2,4	2 ans 8 mois	1,03	0,54	47,57	14	6	57,14	oui	oui	Ouverture de dossier pour parcours femme non mariée	non applicable
35	VO	4	Cancer du sein	-	CT + RT + HT	4 EC 100	2,4	5 ans 11 mois	1,01	0,2	80,2	-	-	non applicable	non	-	ICSI avec dévitrification de ses ovocytes et paillettes donneur prévue en 11/2024	oui
36	VO	11	Cancer du sein	-	CT + RT + HT	3 EC 100 + 3 Taxotère	1,8	12 mois	3,3	0,45	86,36	15	8	46,67	oui	oui	Oui, mais arrêt de l'hormonothérapie en mai 2025	non
37	MIV	6	Cancer du sein	-	CT	3 EC 100 + 12 Taxol	1,8	15 mois	3,45	0,4	88,41	25	-	non applicable	oui	oui	Ouverture de dossier pour parcours femme non mariée	oui
38	MIV	3	Cancer du sein	-	CT	3 EC 100 + 3 Taxotère + 14 Trastuzumab	1,8	2 ans 4 mois	4,9	0,1	97,96	14	3	78,57	non	-	ICSI conjoint, 3 ovocytes dévitrifiés, 3 injectés, 1 E obtenu, 0 E transféré Grossesse spontanée ensuite, accouchement en 11/24	oui
32	MIV	3	Cancer du sein (mutée BRCA1)	-	CT + chirurgie + RT	4 EC 100 + 9 Taxol	2,4	13 mois	8,73	0,46	94,73	38	3	92,11	oui	oui	non	non
19	CTO	-	Lymphome de Hodgkin	4 ABVD	autogreffe	BEAM	10,1	5 ans 8 mois	3,3	0,1	96,97	13	5	61,54	non	-	Greffe de tissu ovarien en 06/2023, stimulation ovarienne pour ICSI en 06/2024, 1 ovocyte ponctionné, 1 injecté, 1 E obtenu, 1 E (411) transféré, grossesse en cours	oui
23	MIV	6	Lymphome de Hodgkin	-	CT + RT thoracique	4 ABVD	0	12 mois	3,57	2,98	16,53	16	13	18,75	non	-	non	non
25	CTO	-	Lymphome de Hodgkin	2 ABVD	autogreffe	BEAM	10,1	13 mois	1,6	0,02	98,75	-	-	non applicable	oui	oui	non	non
26	CTO	24	Lymphome de Hodgkin	2 ABVD	CT	2 BEACOPP	2,5	12 mois	2,7	0,1	96,3	-	-	non applicable	non	-	non	non
31	Déprogrammé pour tumeur agressive	-	Lymphome B à grandes cellules	-	CT	6 R-CHOP	4,5	20 mois	3,9	0,52	86,67	17	2	88,24	non	-	Ouverture d'un dossier double don	non applicable
28	CTO	24	Lymphome T/NK	-	CT	BEAM	10,1	15 mois	1,47	0,15	89,8	-	-	non applicable	oui	oui	non	non
26	REFUS PATIENTE	-	Cancer colorectal	-	CT + RT rectale 160 Gy + CHIP + CT adjuvante	6 FOLFIRINOX + 3 FOLFOX	0	7 ans 6 mois	2,1	1,82	13,33	-	-	non applicable	non	-	non	non applicable

Annexe 3 : récapitulatif des données des 26 patientes d'intérêt avec une AMH avant et après traitements anti-cancéreux sur la période allant de janvier 2020 à décembre 2023

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 15 août 2021;149(4):778-89.
3. Lapôtre-Ledoux B. INCIDENCE DES PRINCIPAUX CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2023 ET TENDANCES DEPUIS 1990 / MAIN CANCERS INCIDENCE IN METROPOLITAN FRANCE IN 2023 AND TRENDS SINCE 1990.
4. You L, Lv Z, Li C, Ye W, Zhou Y, Jin J, et al. Worldwide cancer statistics of adolescents and young adults in 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *ESMO Open*. oct 2021;6(5):100255.
5. INCA. Préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer. 2021.
6. Larose H, Shami AN, Abbott H, Manske G, Lei L, Hammoud SS. Gametogenesis: A journey from inception to conception. In: *Current Topics in Developmental Biology*. p. 257-310. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215318301054>
7. Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. Contrôle génétique du capital folliculaire. *EMC - Gynécologie*. janv 2013;8(1):1-7.
8. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. nov 2008;19(9):340-7.
9. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dollé MET, Jansen EHJM, Broekmans FJM, et al. Reproductive and Lifestyle Determinants of Anti-Müllerian Hormone in a Large Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2013;98(5):2106-15.
10. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, Da Silva Costa F, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 2018;51(1):10-20.
11. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2010;39(8):S27-33.

12. Article 31 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. Art. L. 2141-11.-I août 2, 2021.
13. Martinez F, Andersen CY, Barri PN, Brannigan R, Cobo A, Donnez J, et al. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* sept 2017;108(3):407-415.e11.
14. Silvestris E, Cormio G, Loizzi V, Corrado G, Arezzo F, Petracca EA. Fertility Preservation in BRCA1/2 Germline Mutation Carriers: An Overview. *Life.* 10 mai 2024;14(5):615.
15. *Anticancéreux : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
16. Goodman LS. Nitrogen Mustard Therapy. 1946.
17. Bedeschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol.* oct 2016;12(20):2333-44.
18. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* déc 2020;31(12):1664-78.
19. Pourquier P. Agents alkylants. *Bull Cancer (Paris).* nov 2011;98(11):1237-51.
20. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2014;61(1):53-67.
21. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y, Terasawa T, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer.* avr 1977;39(4):1403-9.
22. Van Den Berg MH, Van Dijk M, Byrne J, Berger C, Dirksen U, Winther JF, et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod.* 17 mai 2021;36(6):1561-73.
23. Decanter C, Elefant E, Poirot C, Courbiere B. What reproductive follow-up for adolescent and young women after cancer? A review. *Reprod Biomed Online.* juill 2024;49(1):103891.

24. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide Triggers Follicle Activation and “Burnout”; AS101 Prevents Follicle Loss and Preserves Fertility. *Sci Transl Med*;5(185). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3005402>
25. Yildiz S, Bildik G, Benlioglu C, Turan V, Dilege E, Ozel M, et al. Breast cancer treatment and ovarian function. *Reprod Biomed Online*. févr 2023;46(2):313-31.
26. Yin WW, Huang CC, Chen YR, Yu DQ, Jin M, Feng C. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. déc 2022;22(1):158.
27. Rayonnements ionisants et effets sur la santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-and-health-effects>
28. 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.
29. 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.
30. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic–pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2015;3(7):568-76.
31. Mazon R, Maroun P, Cao K, Mbagui R, Slocker-Escarpa A, Chargari C, et al. Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2015;102(5):470-6.
32. Chaput L, Grémeau AS, Vorilhon S, Pons H, Chabrot C, Grèze V, et al. Préservation de la fertilité en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2018;105(1):99-110.
33. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. août 2014;29(2):159-76.
34. Walker Z. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. 2022;
35. 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.
36. Brochures - Merck Fertiadvance. Disponible sur: <https://hcp.merckgroup.com/fr-fr/fertility/brochures.html>

37. Seet VYK, Al-Samerria S, Wong J, Stanger J, Yovich JL, Almahbobi G. Optimising vitrification of human oocytes using multiple cryoprotectants and morphological and functional assessment. *Reprod Fertil Dev.* 2013;25(6):918.
38. Vajta G, Rienzi L, Ubaldi FM. Open versus closed systems for vitrification of human oocytes and embryos. *Reprod Biomed Online.* avr 2015;30(4):325-33.
39. Gullo G, Petousis S, Papatheodorou A, Panagiotidis Y, Margioulas-Siarkou C, Prapas N, et al. Closed vs. Open Oocyte Vitrification Methods Are Equally Effective for Blastocyst Embryo Transfers: Prospective Study from a Sibling Oocyte Donation Program. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(2):206-12.
40. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril.* juin 2008;89(6):1657-64.
41. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod.* 1 juin 2012;27(6):1606-12.
42. Fraison E, Huberlant S, Labrune E, Cavalieri M, Montagut M, Brugnon F, et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod.* 1 mars 2023;38(3):489-502.
43. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 1 déc 2018;33(12):2222-31.
44. Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, Rives N, Mirallié S, Pech JC, et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod.* sept 2013;28(9):2381-8.
45. Creux H, Monnier P, Son WY, Tulandi T, Buckett W. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril.* janv 2017;107(1):198-204.
46. 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.* mars 2016;31(3):623-9.

47. 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.
48. 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*. juill 2016;31(7):1493-500.
49. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 3 mai 2022;37(5):954-68.
50. Benvenuti C, Laot L, Grinda T, Lambertini M, Pistilli B, Grynberg M. Is controlled ovarian stimulation safe in patients with hormone receptor-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy? *ESMO Open*. févr 2024;9(2):102228.
51. Azim HA, Niman SM, Partridge AH, Demeestere I, Ruggeri M, Colleoni M, et al. Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. *J Clin Oncol*. 29 mai 2024;JCO.23.02292.
52. Diaz AA, Kubo H, Handa N, Hanna M, Laronda MM. A Systematic Review of Ovarian Tissue Transplantation Outcomes by Ovarian Tissue Processing Size for Cryopreservation. *Front Endocrinol*. 10 juin 2022;13:918899.
53. Schallmoser A, Einkenkel R, Färber C, Emrich N, John J, Sängler N. The effect of high-throughput vitrification of human ovarian cortex tissue on follicular viability: a promising alternative to conventional slow freezing? *Arch Gynecol Obstet*. 29 sept 2022;307(2):591-9.
54. Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Fertility Preservation: The Challenge of Freezing and Transplanting Ovarian Tissue. *Trends Mol Med*. août 2021;27(8):777-91.
55. Dolmans MM, Von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. mai 2021;115(5):1102-15.
56. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. *Clin Med Insights Reprod Health*. janv 2019;13:117955811986735.
57. Khattak H, Malhas R, Craciunas L, Afifi Y, Amorim CA, Fishel S, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a

systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2 mai 2022;28(3):400-16.

58. Duffin K, Howie R, Kelsey TW, Wallace HB, Anderson RA. Long-term follow-up to assess criteria for ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum Reprod*. 1 juin 2023;38(6):1076-85.

59. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. 2004;364.

60. Ramirez T, Pavone M. Exploring the Frontiers of Ovarian Tissue Cryopreservation: A Review. *J Clin Med*. 2 août 2024;13(15):4513.

61. Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU, et al. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):19.

62. Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. 2014;

63. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, Raanani H, Elizur S, Brengauz M, et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online*. oct 2015;31(4):497-505.

64. Fasano G, Dechène J, Antonacci R, Biramane J, Vannin AS, Van Langendonck A, et al. Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients. *Reprod Biomed Online*. juin 2017;34(6):575-82.

65. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. déc 2014;7(1):69.

66. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RemiA, Jansen FW, De Kroon CornelisD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. août 2019;45(8):1328-40.

67. Fastrez M, Houba C, Vandromme J, Rozenberg S. Fertility-sparing management of gynecological cancers. *Maturitas*. oct 2015;82(2):141-5.

68. Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy. *Clin Med Insights Reprod Health*. janv 2019;13:117955811987016.

69. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 1 août 2016;34(22):2568-74.
70. Trama A, Botta L, Steliarova-Foucher E. Cancer Burden in Adolescents and Young Adults: A Review of Epidemiological Evidence. *Cancer J*. nov 2018;24(6):256-66.
71. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. févr 2024;35(2):159-82.
72. Rousset-Jablonski C, Lortal B, Lantheaume S, Arnould L, Simon H, Tuszynski AS, et al. French national survey on breast cancer care: caregiver and patient views. *Breast Cancer*. juill 2024;31(4):633-42.
73. Panorama des cancers en France édition 2023.
74. Corey B, Smania MA, Spotts H, Andersen M. Young Women With Breast Cancer: Treatment, Care, and Nursing Implications. *Clin J Oncol Nurs*. 1 avr 2020;24(2):139-47.
75. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. nov 2022;33(11):1097-118.
76. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers*. 15 avr 2020;12(4):976.
77. Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. déc 2016;
78. Dépistage et prévention du cancer du sein, synthèse HAS 2015.
79. Tesch ME, Partridge AH. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. juill 2022;(42):795-806.
80. Subaşıoğlu A, Güç ZG, Gür EÖ, Tekindal MA, Atahan MK. Genetic, Surgical and Oncological Approach to Breast Cancer, with BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN and TP53 Variants. 2022;
81. Femmes porteuses d’une mutation de BRCA1 ou BRCA2 : recommandations de l’INCA. 2017.

82. Grynberg M. Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? 2017.
83. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, Lester J, Afshar Y, Alexander C. BRCA1 Germline Mutations May Be Associated With Reduced Ovarian Reserve. 2015;
84. Lin WT, Beattie M, Chen L, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, et al. Comparison of age at natural menopause in *BRCA1/2* mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. mai 2013;119(9):1652-9.
85. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of *BRCA1* Mutations With Occult Primary Ovarian Insufficiency: A Possible Explanation for the Link Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risks. *J Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):240-4.
86. Müller V, Fasching PA, Nabieva N, Fehm TN, Thill M, Schmidt M, et al. Systemic Therapy of Premenopausal Patients with Early Stage Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer – Controversies and Standards in Healthcare. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. juin 2023;83(06):673-85.
87. Boutas I, Kontogeorgi A, Koufopoulos N, Dimas DT, Sitara K, Kalantaridou SN, et al. Breast Cancer and Fertility Preservation in Young Female Patients: A Systematic Review of the Literature. *Clin Pract*. 13 nov 2023;13(6):1413-26.
88. Sonigo C, Sermondade N, Calvo J, Benard J, Sifer C, Grynberg M. Impact of letrozole supplementation during ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. oct 2019;4:100049.
89. Goldrat O, De Cooman M, Mailliez A, Delbaere A, D’Orazio E, Demeestere I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian hyperstimulation with or without letrozole for fertility preservation in breast cancer patients: A multicenter retrospective study. *Eur J Cancer*. oct 2022;174:134-41.
90. Dezellus A, Mirallie S, Leperlier F, Sauterey B, Bouet PE, Dessaint A, et al. Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year follow-up. *The Breast*. oct 2024;77:103776.
91. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, Bos AME, et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod*. 30 juill 2022;37(8):1786-94.

92. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. déc 2014;29(6):684-91.
93. Arecco L, Borea R, Magaton IM, Janković K, Mariamizde E, Stana M, et al. Current practices in oncofertility counseling: updated evidence on fertility preservation and post-treatment pregnancies in young women affected by early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. sept 2024;24(9):803-17.
94. Fleury A, Pirrello O, Maugard C, Mathelin C, Linck C. Breast cancer and ovarian tissue cryopreservation: Review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. oct 2018;47(8):351-7.
95. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *The Lancet*. mai 2023;401(10387):1531-44.
96. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schvartz C, et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol*. juin 2017;48:78-84.
97. Toro-Wills MF, Imitola-Madero A, Alvarez-Londoño A, Hernández-Blanquissett A, Martínez-Ávila MC. Thyroid cancer in women of reproductive age: Key issues for the clinical team. *Womens Health*. janv 2022;18:174550572211363.
98. What Is Thyroid Cancer? | Types of Thyroid Cancer. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/about/what-is-thyroid-cancer.html>
99. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. nov 2017;6(6):217-22.
100. Navarro P, Rocher S, Miró-Martínez P, Oltra-Crespo S. Radioactive iodine and female fertility. *Sci Rep*. 8 mars 2022;12(1):3704.
101. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720-8.
102. Hamers FF. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018 (*). 2020;
103. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 1 déc 2016;2(1):16086.

104. Somigliana E, Mangili G, Martinelli F, Noli S, Filippi F, Bergamini A, et al. Fertility preservation in women with cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. oct 2020;154:103092.
105. Drechsel KCE, Pilon MCF, Stoutjesdijk F, Meivis S, Schoonmade LJ, Wallace WHB, et al. Reproductive ability in survivors of childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma: a review. *Hum Reprod Update*. 5 juill 2023;29(4):486-517.
106. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. nov 2022;97(11):1478-88.
107. Zijtregtop EAM, Van Der Strate I, Beishuizen A, Zwaan CM, Scheijde-Vermeulen MA, Brandsma AM, et al. Biology and Clinical Applicability of Plasma Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) in Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 20 févr 2021;13(4):884.
108. Brice P, De Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. oct 2021;398(10310):1518-27.
109. Santarsieri A, Sturgess K, Brice P, Menne TF, Osborne W, Creasey T, et al. Real World Escalated Beacopdac Delivers Similar Outcomes to Escalated Beacopp and Superior Outcomes to Response-Adapted (RATHL) ABVD, While Potentially Reducing Toxicity Compared with Escalated Beacopp. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):877-877.
110. Santarsieri A, Mitchell E, Sturgess K, Brice P, Menne TF, Osborne W, et al. Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated Beacopp Dramatically Reduces the Post Treatment Haematopoietic Stem and Progenitor Cell Mutational Burden in Hodgkin Lymphoma Patients with No Apparent Loss of Clinical Efficacy. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):1761-4.
111. Ghesquières H. Lymphome de Hodgkin. *Rev Prat*. 2023;73.
112. Decanter C, Delepine J, Behal H, Manier S, Bruno B, Barbatti M, et al. Longitudinal study of AMH variations in 122 Adolescents and Young Adults (AYA) and non-AYA lymphoma patients to evaluate the chemo-induced ovarian toxicity to further personalise fertility preservation counselling. *Hum Reprod*. 18 sept 2021;36(10):2743-52.
113. Machet A, Poudou C, Tomowiak C, Gastinne T, Gardembas M, Systchenko T, et al. Hodgkin lymphoma and female fertility: a multicenter study in women treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Blood Adv*. 8 août 2023;7(15):3978-83.
114. Amin MSA, Brunckhorst O, Scott C, Wrench D, Gleeson M, Kazmi M, et al. ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. juin 2021;23(6):1067-77.

115. Entrop JP, Weibull CE, Smedby KE, Jakobsen LH, Øvlisen AK, Molin D, et al. Reproduction patterns among classical Hodgkin lymphoma survivors treated with BEACOPP and ABVD in Sweden, Denmark and Norway—A population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 15 août 2023;153(4):723-31.
116. Chu Y, Liu Y, Fang X, Jiang Y, Ding M, Ge X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol*. 2 juin 2023;13:1059914.
117. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. sept 2012;380(9844):848-57.
118. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
119. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. mai 2019;30(5):489-99.
120. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. janv 2023;37(1):18-34.
121. Minoia C, Viviani S, Silvestris E, Palini S, Parisson F, De Palma G, et al. Fertility preservation and monitoring in adult patients diagnosed with lymphoma: consensus-based practical recommendations by the Fondazione Italiana Linfomi & Società Italiana della Riproduzione Umana. *Front Oncol*. 12 sept 2023;13:1252433.
122. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. oct 2021;155(S1):61-85.
123. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. janv 2021;50(1):101966.
124. INCA. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. 2019.

125. Uzan C, Courbiere B, Chabbert-Buffet N. Tumeurs épithéliales de l'ovaire : préservation de la fertilité. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie*. févr 2019;47(2):180-6.
126. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet*. mars 2019;393(10177):1240-53.
127. Necula D, Istrate D, Mathis J. Fertility preservation in women with early ovarian cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 30 juin 2022;43(2):163-9.
128. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: Oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol EJSO*. avr 2014;40(4):387-93.
129. Huber D, Cimorelli V, Usel M, Bouchardy C, Rapiti E, Petignat P. How many ovarian cancer patients are eligible for fertility-sparing surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. sept 2013;170(1):270-4.
130. Pérez-Quintanilla M, Del Real-Ordoñez S, Gallardo-Alvarado L, Cantu-de Leon D. Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review. *Chin Clin Oncol*. août 2020;9(4):48-48.
131. Liu D, Cai J, Gao A, Wang Z, Cai L. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer*. déc 2020;20(1):320.
132. Canlorbe G, Chabbert-Buffet N, Uzan C. Fertility-Sparing Surgery for Ovarian Cancer. *J Clin Med*. 18 sept 2021;10(18):4235.
133. Tumeurs germinales. Disponible sur: https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_germinales.aspx
134. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, et al. Préservation de la fertilité, contraception et traitement hormonal de la ménopause chez les femmes traitées pour tumeurs malignes rares de l'ovaire : recommandations du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO). *Bull Cancer (Paris)*. mars 2018;105(3):299-314.
135. Tumeurs des cordons sexuels. Disponible sur: https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_des_cordons_sexuels.aspx

136. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. 2020;395.
137. Maynadié M, Troussard X. Épidémiologie des leucémies aiguës. Rev Francoph Lab. avr 2015;2015(471):29-33.
138. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. avr 2020;
139. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Cancer. juill 2017;123(13):2398-403.
140. Salama M, Anazodo A, Woodruff TK. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. Ann Oncol. nov 2019;30(11):1760-75.
141. Chevillon F, Rebotier M, Dhédin N, Bruno B, Cacciatore C, Charbonnier A, et al. Fertilité et greffe de cellules souches hématopoïétiques (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). juin 2024;S0007455124001851.
142. Waseh S, Lee JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. Front Med. 22 nov 2023;10:1268479.
143. Épidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
144. Nurla LA, Forsea AM. Melanoma epidemiology in Europe: what is new? Ital J Dermatol Venereol;159 (2). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2024N02A0128>
145. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biol Ther. 2 nov 2019;20(11):1366-79.
146. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. In Vivo. 2014;
147. 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. oct 2021;6(5):100248.
148. Van Den Bent MJ, Geurts M, French PJ, Smits M, Capper D, Bromberg JEC, et al. Primary brain tumours in adults. The Lancet. oct 2023;402(10412):1564-79.

149. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 2 août 2021;23(8):1231-51.
150. Yamasaki F. Adolescent and young adult brain tumors: current topics and review. *Int J Clin Oncol.* mars 2022;27(3):457-64.
151. Stone JB, Kelvin JF, DeAngelis LM. Fertility preservation in primary brain tumor patients. *Neuro-Oncol Pract.* 1 mars 2017;4(1):40-5.
152. Ndour O, Alumeti DM, Fall M, Fall AF, Diouf C, Ndoeye NA, et al. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU Aristide le Dantec de Dakar: à propos de 16 cas. *Pan Afr Med J*;14. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/14/104/full/>
153. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2021;68(S2):e28352.
154. Weidlinger S, Graber S, Bratschi I, Pape J, Kollár A, Karrer T, et al. A Systematic Review of the Gonadotoxicity of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma Chemotherapies in Postpubertal Females and Males. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 17 avr 2024;jayao.2023.0185.
155. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* déc 2021;32(12):1520-36.
156. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol.* oct 2010;21:vii320-5.
157. Greve T, Wielenga VT, Grauslund M, Sørensen N, Christiansen DB, Rosendahl M, et al. Ovarian tissue cryopreserved for fertility preservation from patients with Ewing or other sarcomas appear to have no tumour cell contamination. *Eur J Cancer.* mai 2013;49(8):1932-8.
158. Raciborska A, Bilska K, Filipp E, Drabko K, Rogowska E, Chaber R, et al. Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2015;62(2):341-5.
159. Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fisch B, Cohen IJ, Ben-Haroush A, et al. Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma. *Hum Reprod.* 1 juill 2010;25(7):1708-12.
160. Levine O, Zbuk K. Colorectal cancer in adolescents and young adults: Defining a growing threat. *Pediatr Blood Cancer.* nov 2019;66(11):e27941.

161. Chae-Kim J, Hayslip CC. Fertility and Endocrine Preservation in the Management of Colorectal Cancer in Women. *Dis Colon Rectum*. juin 2020;63(6):723-6.
162. Berjeb KK, Debbabi L, Braham M, Zemni Z, Chtourou S, Hannachi H, et al. Evaluation of ovarian reserve before and after chemotherapy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. mai 2021;50(5):102035.
163. 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.
164. Specchia C, Baggiani A, Immediata V, Ronchetti C, Cesana A, Smeraldi A, et al. Oocyte Cryopreservation in Oncological Patients: Eighteen Years Experience of a Tertiary Care Referral Center. *Front Endocrinol*. 3 sept 2019;10:600.
165. Le Bihan-Benjamin C, Hoog-Labouret N, Lefevre D, Carré-Pigeon F, Bousquet PJ. Fertility preservation and cancer: How many persons are concerned? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juin 2018;225:232-5.
166. Sellami I, Mayeur A, Benoit A, Zeghari F, Peigné M, Roufael J, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation following COS does not delay the initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer compared to IVM. *J Assist Reprod Genet*. mars 2023;40(3):473-80.
167. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. nov 2015;21(6):698-710.
168. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, Yang X, Shan X, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. déc 2019;17(1):51.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.

Titre : Évaluation de la baisse de l'hormone anti-müllérienne à distance des traitements anti-cancéreux des patientes adressées au centre de préservation de la fertilité d'aquitaine

Résumé :

Introduction : La survie des patientes atteintes de cancer a augmenté grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, les traitements - tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie - peuvent altérer la réserve ovarienne (mesurée par l'AMH et le CFA), et affecter la fertilité. Préserver la fertilité avant ces traitements est devenu un enjeu majeur pour les femmes en âge de procréer. Cette étude évalue la diminution de l'AMH après les traitements gonadotoxiques, comme recommandé par l'Institut National du Cancer (INCa).

Matériels et méthodes : Une étude observationnelle rétrospective-prospective monocentrique a été réalisée sur 26 patientes suivies au Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine (CPFA) entre janvier 2020 et décembre 2023. Les données d'AMH avant traitement ont été recueillies rétrospectivement, et les données post-traitement ont été collectées soit rétrospectivement, soit prospectivement par courrier. Le critère de jugement principal est le résultat du dosage d'AMH au moins un an après la fin des traitements potentiellement gonadotoxiques. **Résultats :** L'AMH a diminué de manière significative après les traitements gonadotoxiques ($p < 0,0001$), avec une réduction moyenne de $79,2 \pm 24,45$ %. **Conclusion :** Cette étude confirme l'impact des traitements gonadotoxiques sur la réserve ovarienne, avec une diminution significative de l'AMH. Cela souligne l'importance de surveiller la réserve ovarienne après traitement et indique la nécessité de renforcer le suivi, comme recommandé par l'INCa, notamment par la mise en place d'un courrier de relance envoyé aux patientes à 12 et 24 mois post-traitement.

Mots clés : cancer, traitements gonadotoxiques, réserve ovarienne, hormone antimüllérienne (AMH), préservation de la fertilité (PF), cyclophosphamide équivalent (CED), oncofertilité.

Title: Evaluation of the decrease in anti-mullerian hormone after cancer treatment in patients referred to the Aquitaine fertility preservation centre

Abstract:

Introduction: The survival rates of cancer patients has increased due to diagnostic and therapeutic advances. However, treatments such as chemotherapy and radiotherapy can negatively impact ovarian reserve, which is measured by AMH and AFC, and affect fertility. Preserving fertility before these treatments has become essential for women of reproductive age. This study aims to evaluate the reduction in AMH levels after gonadotoxic treatments, as recommended by the INCa. **Materials and methods:** This study is a single-centre retrospective-prospective observational study involving 26 patients who were followed at the CPFA between January 2020 and December 2023. Pre-treatment AMH data were collected retrospectively, and post-treatment data were collected either retrospectively or prospectively by paper mail. The primary endpoint is the AMH assay result obtained at least one year after the completion of potentially gonadotoxic treatments. **Results:** AMH decreased significantly after gonadotoxic treatments ($p < 0.0001$), with a mean reduction of $79.2 \pm 24.45\%$. **Conclusion:** This study confirms the significant impact of gonadotoxic treatments on ovarian reserve, demonstrated by a significant decrease in AMH levels. These findings highlight the importance of monitoring ovarian reserve following treatment in accordance with INCa recommendations and underscore the need to enhance follow-up efforts, particularly by sending follow-up letters to patients at 12 and 24 months post-treatment.

Key words: cancer, gonadotoxic treatments, ovarian reserve, antimüllerian hormone (AMH), fertility preservation (FP), cyclophosphamide equivalent (CED), oncofertility.