

Quatrième partie
Préservation de la fertilité

TABLE DES MATIÈRES

Études des résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation chez les patientes guéries de cancers	225
M. GRYNBERG, V. CONRI, S. BRINGER, J.P. AYEL (Bondy, Bordeaux, Montpellier, Paris)	
Techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques et pathologies bénignes	231
C. HOCKE, V. CONRI (Bordeaux)	
Techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) pour préserver la fertilité féminine en cas de cancer	255
B. COURBIERE, M. GRYNBERG (Marseille, Bondy, Bobigny, Paris)	
Préservation de la fertilité et cancer du sein	277
M. COMTET, C. SONIGO, N. SERMONDADE, C. SIFER, M. GRYNBERG (Bondy, Saint-Denis, Paris)	
Centre de préservation et observatoire de la fertilité du CHRU de Lille	297
C. DECANTER (Lille)	
Aspects psychologiques et éthiques soulevés par les techniques de la préservation de la fertilité féminine	305
R. TRÈVES (Clamart)	

Préservation de la fertilité féminine. Synthèse	317
B. HÉDON, S. DEUTSCH-BRINGER, A. TORRE, A. RAFII (Montpellier, Poissy)	
Index des matières (2002-2013)	787
Index des auteurs (2002-2013)	795
Tableau des niveaux de preuve et grades selon la HAS	3

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Quatrième partie
Préservation de la fertilité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Études des résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation chez les patientes guéries de cancers

M. GRYNBERG ^{1*}, V. CONRI ², S. BRINGER ³, J.P. AYL ^{4*}
(Bondy, Bordeaux, Montpellier, Paris)

Résumé

La commission infertilité et préservation de la fertilité du CNGOF a choisi cette année la thématique de la « préservation de la fertilité féminine » comme thématique phare. Ainsi, en marge de la session spécifique à ce thème, organisée lors des Journées du Collège, une étude a été mise en place afin de connaître les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation chez les jeunes femmes ayant été traitées pour une pathologie maligne.

Mots clés : onco-fertilité, préservation de la fertilité et cancer, AMP et cancer

- 1 - Hôpital Jean Verdier - APHP - Service de médecine de la reproduction - Université Paris XIII - INSERM U1133 - Université Paris Diderot-CNRS UMR 8251 - Bondy
 - 2 - CHU de Bordeaux - Service de gynécologie chirurgicale, médicale et médecine de la reproduction - 33000 Bordeaux
 - 3 - Hôpital Lapeyronie - Service de gynécologie-obstétrique - 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier cedex 5
 - 4 - Hôpital des Diaconesses - Service de fertilité - 18 rue du Sergent Bauchat - 75012 Paris
- * Correspondance : jpha@club-internet.fr ; michael.grynberg@jvr.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

Les avancées tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, en ce qui concerne la prise en charge des pathologies cancéreuses, ont abouti au cours des dernières années à une amélioration significative des taux de survie. Ainsi, on estime qu'aux États-Unis 9,2 % des patients diagnostiqués avec un cancer sont âgés de moins de 45 ans, dont 1,1 % ont moins de 20 ans [1]. Les taux de survie excellent, d'environ 75 %, rendant compte de l'intérêt croissant suscité par la qualité de vie des survivants notamment mis en exergue, en France, par les deux derniers « plans cancer ». En particulier pour les sujets jeunes, la qualité de vie passera pour une grande majorité par la capacité à pouvoir accéder à la parentalité avec leurs propres gamètes.

I. LA SURVIE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER

Bien que l'incidence des cancers chez les femmes jeunes ait augmenté régulièrement de 1 % par an au cours des 15 dernières années, la mortalité dans cette population a été diminuée de 1 à 2 % tous les ans au cours de la même période [2, 3]. Ainsi, on estime qu'en France 7 000 patientes de moins de 50 ans se voient annuellement diagnostiquer un cancer. Pour la plupart d'entre elles, les traitements nécessaires à leur guérison altéreront le potentiel de fertilité, notamment en raison de leur gonadotoxicité.

Parallèlement à ces perturbations du potentiel de fertilité qui peuvent aller de l'infertilité à la ménopause précoce, la perte de la fonction ovarienne va avoir un effet sur la densité minérale osseuse, le système cardiovasculaire, le système cérébral et sur le bien-être global

des patientes, ce qui par conséquent va considérablement altérer la qualité de vie des survivantes [4].

II. IMPACT DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX SUR LA FONCTION OVARIENNE

Le développement de l'ovaire humain est caractérisé par un pic de cellules germinales obtenu durant la période anténatale avec 5 millions de follicules primordiaux à 5 mois de vie *in utero*. À la naissance 80 % de ces ovocytes ont été perdus et seuls 300 000 à 500 000 de ces cellules restent disponibles à la puberté. Ainsi 400 à 500 ovocytes seront candidats à l'ovulation au cours des 35 à 40 ans qui marqueront la vie reproductive féminine, les autres cellules germinales étant détruites. Parallèlement, avec le vieillissement ovarien, le potentiel de fertilité va diminuer en rapport avec une altération qualitative des ovocytes en particulier après l'âge de 35 ans [5].

La baisse de la fertilité induite par la chimiothérapie passe par la toxicité ovarienne, la chimiothérapie n'induisant pas d'anomalie au niveau utérin [6], ni hypophysaire. L'unité fonctionnelle ovarienne est constituée de cellules produisant des hormones sexuelles stéroïdiennes (cellules de la granulosa, cellules thécales) et de cellules germinales destinées à devenir des ovocytes. Étant donné l'interdépendance entre ces deux types cellulaires, les altérations touchant soit les cellules endocrines, soit les cellules germinales pourront être responsables à la fois de la perte de la fonction endocrine et de la fonction reproductive [7, 8]. Cette toxicité ovarienne est dose dépendante. Elle varie également selon l'âge, le schéma thérapeutique et le statut folliculaire ovarien de base. Dans les chimiothérapies fréquemment utilisées en oncopédiatrie, les agents connus pour leur toxicité gonadique sont les alkylants (cyclo/ifosfamide, chlorambucil, procarbazine, busulfan, melphalan), et les nitroso-urées (iomustine, carmustine).

Les études ont montré que l'incidence de l'insuffisance ovarienne aiguë chez des patientes ayant survécu à un cancer dans l'enfance variait entre 6,3 et 12 % avec un risque de ménopause précoce avant l'âge de 40 ans [8-10].

La majorité des données actuellement disponibles sur la fonction ovarienne chez les patientes ayant été traitées pour un cancer dans l'enfance ou à un âge relativement jeunes se sont principalement intéressées à la reprise de cycles menstruels. Malheureusement, ce

marqueur est extrêmement tardif et à n'en pas douter il sous-estime les patientes ayant déjà des altérations de leur fertilité en dépit d'une récupération de cycles menstruels plus ou moins réguliers. En effet, la récupération de cycles menstruels ne garantit pas une ovulation de qualité avec une qualité ovocytaire optimale qui pourra permettre l'obtention d'une grossesse.

En effet, au moins 40 % des patientes de plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anti-cancéreux présentent une infertilité, et ce taux est de 25 % chez les patientes de plus de 30 ans [11].

Au cours des dernières années, les travaux s'intéressent à des marqueurs plus précis du fonctionnement ovarien, notamment les biomarqueurs d'évaluation du statut folliculaire ovarien. Cependant, aussi bien les dosages de FSH, d'hormone anti-müllérienne sérique que le compte folliculaire antral ne permettent pas de prédire la fertilité.

III. FERTILITÉ CHEZ LES SURVIVANTES DU CANCER

La capacité de concevoir pour une patiente ayant survécu à un cancer passera par une réserve ovarienne suffisante, un axe hypothalamo-hypophysogonadique fonctionnel et un utérus présentant des capacités d'implantation et de développement d'un fœtus. Cependant, le cancer ainsi que ces traitements pourront potentiellement altérer tous les organes et toutes les étapes nécessaires au maintien d'un potentiel de fertilité. Il est actuellement extrêmement complexe de donner une estimation du risque d'infertilité ou d'insuffisance ovarienne prématurée pour une patiente donnée. Si la réserve ovarienne de base constitue un des principaux facteurs, la sensibilité propre de chaque patiente à la chimiothérapie pourra engendrer des altérations plus ou moins importantes de la fonction ovarienne finale. Par ailleurs, la radiothérapie pourra non seulement impacter sur le fonctionnement ovarien mais également sur l'utérus.

Parmi les patientes restées fertiles à l'issue du traitement anti-cancéreux, les grossesses sont à considérer à risque tant d'un point de vue fœtal que maternel.

Nombreuses sont les études qui ont montré que l'infertilité altérait significativement la qualité de vie des patientes survivantes du cancer. En particulier, les femmes devant initier un traitement anti-cancéreux voient souvent l'infertilité comme une double peine venant s'ajouter au

cancer lui-même. Malgré tout, les problèmes relatifs à la perte de la fertilité secondaire aux traitements anti-cancéreux ont pendant longtemps été négligés. En effet, pour les oncologues la priorité était d'assurer l'optimisation du traitement de leurs patientes sans nécessairement s'enquérir de leur futur potentiel de reproduction. Cependant, les progrès thérapeutiques doivent désormais faire s'envisager des conseils en onco-fertilité avant l'initiation de tout traitement anti-cancéreux potentiellement gonadotoxique. En effet, l'apparition des techniques de préservation de fertilité doit désormais faire systématiquement discuter la mise en place de telles mesures chez toutes patientes jeunes atteintes de pathologie cancéreuse. Il est impératif que tant les oncologues que les gynécologues aient conscience des effets indésirables des traitements anti-cancéreux sur la fertilité et de leur impact sur la vie future des survivantes.

IV. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ DES PATIENTES GUÉRIES DE CANCERS

Malgré le développement de l'onco-fertilité, nombreuses sont les patientes qui n'ont pas eu la possibilité d'accéder à ces techniques. En conséquence, encore un grand nombre de patientes viendront consulter dans le service de médecine de la reproduction pour des infertilités après traitement anti-cancéreux. Il n'y a actuellement quasiment aucune donnée disponible sur les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) dans cette population de patientes. Un certain nombre de travaux ont montré que les femmes ayant reçu un traitement systémique pour guérir leur cancer présentaient, comparativement à celles qui avaient bénéficié d'une thérapie locale, une réponse à la stimulation ovarienne et des taux de grossesse diminués [12]. Seule une étude américaine s'est récemment intéressée aux résultats de l'AMP chez les survivantes du cancer en les comparant à ceux d'un groupe de patientes infertiles indemnes de toute pathologie maligne. Il était rapporté que les survivantes de pathologie cancéreuse recevaient des doses plus importantes de gonadotrophines exogènes avec un pic d'estradiol sérique significativement plus bas en fin de stimulation et finalement moins d'ovocytes et d'embryons obtenus. Par ailleurs, les taux d'annulation de cycles étaient plus importants et les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes étaient plus de trois fois moindres chez ces patientes traitées pour cancer [13].

Le peu de données disponibles pour cette population nous a fait proposer à la commission d'infertilité et préservation de fertilité du CNGOF la réalisation d'une étude basée sur un questionnaire visant à tenter de voir le nombre de patientes prises en charge en infertilité après traitement anti-cancéreux et les résultats des techniques proposées.

Pour ce faire, un questionnaire a été élaboré par un groupe d'experts au sein de la commission infécondité et préservation de la fertilité du CNGOF. Les résultats de l'étude seront communiqués lors de la session « préservation de la fertilité » des Journées du Collège.

Bibliographie

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
- [2] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH *et al*. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
- [3] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER 9. Fast Stats. seer.cancer.gov/faststats/selections.php?. Accessed June 20, 2013.
- [4] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376:911-21.
- [5] Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-46.
- [6] Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;(34):64-8.
- [7] Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999 juil; 33(1):2-8.
- [8] Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;(34):25-7.
- [9] Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P *et al*. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723-28.
- [10] Sklar CA, Mertens AC, Mitby P *et al*. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890-96.
- [11] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP *et al*. Acute ovarian failure underestimates agespecific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012;118:1933-39.
- [12] Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV. *In vitro* fertilization for cancer patients and survivors. *Fertil Steril* 2001;75:705-10.
- [13] Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES *et al*. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2013; 14(9):873-81.

Techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques et pathologies bénignes

C. HOCHE, V. CONRI
(Bordeaux)

Résumé

Les efforts de préservation de la fertilité se sont beaucoup développés récemment, sous l'impulsion de l'Institut national du cancer (INCa) en particulier dans la prise en charge des cancers avec la création de centres experts multidisciplinaires. Cette prise en charge dans le domaine oncologique a amené à un regain d'attention sur la nécessité au quotidien de préserver également la fertilité de jeunes femmes traitées pour des lésions bénignes.

Cet article est divisé en deux parties :

A - la première est consacrée aux techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans le cadre de pathologies bénignes ; seront abordées les actions possibles dans le cadre des endométrïomes, d'adénomyose, de lésions endométriales hyperplasiques et de lésions ovariennes borderline ;

B - la deuxième partie est consacrée aux techniques chirurgicales de préservation de la fertilité dans les cancers gynécologiques ; seront abordés les tumeurs de l'ovaire épithéliales et non épithéliales et les cancers du col utérin.

Groupe hospitalier Pellegrin - CHU Bordeaux - Centre Aliénor d'Aquitaine - Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction - Place Amélie Raba Léon - 33076 Bordeaux cedex

Correspondance : claud.hocke@chu-bordeaux.fr ; vanessa.conri@chu-bordeaux.fr

Les méthodes de préservation de la fertilité sont évoquées en cas d'endométrioses bilatéraux, de chirurgie itérative ou de chirurgie chez une patiente ayant une réserve ovarienne partiellement altérée en préopératoire.

En ce qui concerne l'adénomyose, les techniques chirurgicales de préservation de la fertilité peuvent correspondre soit à des excisions complètes de l'adénomyose, soit à des exérèses partielles.

En ce qui concerne l'hyperplasie de l'endomètre ou de carcinome endométrial de grade 1, un traitement médical de progestatif prolongé (au maximum 12 mois) peut être proposé avant une tentative de grossesse avec ensuite une chirurgie de clôture.

Pour les tumeurs borderline de l'ovaire, une attitude conservatrice peut très souvent être proposée que ce soit au stade initial (kystectomie si tumeur ovarienne bilatérale ou ovaire unique, annexectomie unilatérale si tumeur unique), y compris en cas de patiente en récurrence.

En ce qui concerne les tumeurs, la préservation de la fertilité dans les cancers de l'ovaire ne peut s'envisager que sur des tumeurs de stade 1 grades 1 et 2, à condition d'avoir pu obtenir un staging chirurgical complet. Les tumeurs germinales que ce soient des dysgerminomes, des tumeurs non dysgerminomateuses ou des tumeurs du stroma des cordons sexuels permettent souvent de proposer une chirurgie conservatrice pour la patiente.

En ce qui concerne les cancers du col utérin, la préservation de la fertilité par un traitement conservateur se discute dans les cancers du col de type micro-invasifs stade Pt1a1 mais également Pt1a1 avec emboles ou Pt1a2.

Cette prise en charge doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

Mots clés : adénomyose, endométriose, hyperplasie de l'endomètre, tumeur borderline de l'ovaire, cancer ovarien, cancer du col utérin

Déclaration publique d'intérêt

Absence de conflit d'intérêt.

A - PARTIE 1 POUR LES LÉSIONS BÉNIGNES (OU FRONTIÈRES)

INTRODUCTION

La préservation de la fertilité s'est beaucoup développée dans le cadre de la prise en charge des cancers avec la création dans la plupart des régions de centres experts multidisciplinaires, comme à Bordeaux, le Centre de préservation de la fertilité en Aquitaine (CPFA).

Cette prise en charge dans le domaine cancérologique a amené un regain d'attention sur la nécessité au quotidien de préserver la fertilité de femmes jeunes traitées pour des lésions bénignes.

Au cours de la première partie de l'exposé, nous évoquerons la prise en charge de la préservation de la fertilité dans le cadre de lésions bénignes ou frontières (*endométriose (endométriome, adénomyose), hyperplasie de l'endomètre, tumeur ovarienne borderline*).

A.I. Endométriome

A.I.1. Introduction

L'endométriome est défini comme un pseudo-kyste formé par invagination progressive dans le cortex de tissu endométrial ectopique [1]. Il est souvent asymptomatique mais peut être à l'origine de douleurs pelviennes, de dyspareunies ou d'infertilité. Il est associé à une endométriose pelvienne dans 17 à 44 % des cas et bilatéral dans 30 à 50 % des cas.

La préservation de la fertilité, en cas d'intervention, va s'effectuer à deux niveaux [2] :

- technique chirurgicale précise permettant de préserver au maximum la réserve ovarienne ;
- utilisation de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et des nouvelles techniques de préservation de la fertilité dans certains cas particuliers à haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

A.I.2. Physiopathologie

L'existence de l'endométriome peut perturber l'ovulation en raison d'une réaction inflammatoire, d'une augmentation de la pression intra-ovarienne qui vont entraîner des phénomènes de fibroses et d'activation prématurée des follicules avec atrésie folliculaire et diminution de la quantité et de la qualité ovocytaire. Ainsi, la réduction du nombre de follicules en cas d'endométriome chez la femme non opérée est évaluée à 25 % par rapport au côté sain. La densité en follicules du côté de l'endométriome est évaluée à 6,3 mm³ *versus* 25,1 mm³ par rapport à l'ovaire controlatéral normal [3].

La chirurgie de l'endométriome, elle aussi, entraîne très souvent une perte folliculaire [4], ainsi des follicules sont retrouvés dans 50 à 78 % des analyses de kystectomie. Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée après chirurgie pour endométriomes bilatéraux est évalué à 2,4 %. Il faut noter que les dommages chirurgicaux en termes de réserve ovarienne sont plus importants lorsque l'endométriome a un diamètre supérieur ou égal à 4 cm. La chirurgie des endométriomes ne sera donc pas systématique avant fécondation *in vitro* (FIV) puisque cette technique n'améliore pas non plus le pronostic en termes de taux de grossesses en FIV (méta-analyse de Tsoumpou [5]).

A.I.3. Indication chirurgicale [6]

Le traitement chirurgical est obligatoire en cas de kyste supérieur à 5 cm, de kyste dont la bénignité n'est pas certaine, de kyste bilatéral, de kyste augmentant de volume, de kyste associé à une complication ou à des douleurs pelviennes sévères ou à une infertilité avec une ponction FIV non réalisable ou une patiente refusant la fécondation *in vitro*.

L'abstention est possible lorsque les kystes sont inférieurs à 3 cm et/ou lorsqu'il s'agit de kystes récidivants.

Lorsque la patiente souhaite une préservation de la fertilité en cas d'endométriome, la kystectomie ovarienne est à privilégier en évitant l'annexectomie ou l'ovariectomie.

A.I.4. Technique chirurgicale

Après une cytologie péritonéale, on réalise une adhésiolyse qui entraîne le plus souvent l'ouverture du kyste.

Cette ouverture du kyste servira d'incision. Après drainage et lavage du contenu du kyste, on réalisera le plus souvent une kystectomie par agrandissement de l'ouverture spontanée et dissection entre le kyste et le cortex ovarien jusqu'à ce que la paroi devienne plus

épaisse. Cette dissection se fait par tractions divergentes au niveau de la zone fibreuse souvent hilaire. Il faut coaguler préventivement puis sectionner.

La reconstruction de l'ovaire n'est pas nécessaire sauf dans les kystes ovariens volumineux où une suture au fil permet de diminuer l'électrocoagulation et d'améliorer au moins le score adhérentiel. Dans les endométrïomes de petite taille, une ouverture du kyste associée à une électrocoagulation ou une vaporisation laser (*Plasmajet*) de l'intérieur du kyste est possible. Plus récemment, Donnez [7] a proposé une technique hybride associant une kystectomie des $\frac{2}{3}$ de l'endométrïome et une vaporisation laser du tiers restant adhérent à l'ovaire, ceci dans le but d'améliorer la préservation de la réserve ovarienne. Les bons résultats de cette variante technique doivent cependant être confirmés. L'intervention se termine par la mise en place d'un produit anti-adhérences.

Dans les kystes récidivants, l'alternative à la chirurgie est soit une abstention chirurgicale et la mise en place d'une assistance médicale à la procréation, soit une ponction par échographie associée à une sclérothérapie par injection d'éthanol ou de méthotrexate [8].

A.I.5. Conséquences sur la réserve ovarienne

La méta-analyse de Raffi [9] montre une diminution significative de l'hormone anti-müllérienne (AMH) en postopératoire de 30 % avec une diminution plus prononcée si l'endométrïome est bilatéral. Il existe un potentiel de récupération partielle entre 3 et 6 mois ; l'impact est plus important pour les endométrïomes de diamètre supérieur à 4 cm.

A.I.6. Endométrïome et AMP

Avant la fécondation *in vitro*, il est recommandé de réaliser une kystectomie lorsque le kyste endométrïosique est de diamètre supérieur ou égal à 4 cm (*confirme le diagnostic, diminue le risque infectieux, améliore l'accès aux follicules, améliorerait la réponse ?*) sauf si la patiente a déjà été opérée (risque d'IOP par chirurgie itérative et absence d'amélioration du pronostic par la chirurgie) [10].

Les protocoles de FIV utilisés sont, en cas de bonne réponse, un protocole agoniste long avec double ou triple blocage ; en cas de moyenne ou mauvaise réponse, un protocole antagoniste.

A.I.7. Préservation de la fertilité en cas d'endométrïome

Les techniques d'AMP utilisables pour préserver la fertilité sont :
– prélèvements et conservation d'ovocytes matures ;

- prélèvements d'ovocytes immatures et maturation *in vivo* des ovocytes ;
- prélèvement et conservation de tissu ovarien ;
- conservation d'embryons.

Les indications de ces techniques dépendent de l'évaluation du risque et sont proposées en général dans les situations suivantes : kystes bilatéraux, kystes à fort potentiel récidivant, récidive de kyste sur un ovaire déjà opéré, geste chirurgical chez une patiente dont la réserve ovarienne est basse (antécédent de radio et/ou chimiothérapie, âge supérieur à 35 ans, risque génétique d'IOP) [11].

A.II. Adénomyose

A.II.1. Introduction

En présence d'adénomyose, une chirurgie conservatrice pour préserver la fertilité peut être envisagée ; le type de chirurgie dépend du type de lésions : adénomyose diffuse ou focale.

La chirurgie conservatrice peut correspondre soit à une excision complète de l'adénomyose, soit à une réduction tumorale (excision partielle). L'efficacité sera jugée sur la réduction de la dysménorrhée, la diminution des ménorragies et le taux de grossesse [12].

Les patientes présentant une adénomyose focale sont candidates à une chirurgie de type 1, c'est-à-dire complète alors que les patientes présentant une adénomyose diffuse sont plus candidates à une chirurgie de type 2, c'est-à-dire optimale ou sub-optimale.

A.II.2. Classification des techniques chirurgicales [12]

- Excision complète de l'adénomyose
 - Adénomyomectomie soit directe (*technique analogue à la myomectomie*), soit avec reconstruction du mur utérin (*volets séromusculaires ou méthode du « triple flap »*).
- Excision partielle

Elle consiste à réaliser une chirurgie de réduction des lésions d'adénomyose, en laissant en place une zone séromusculaire d'une épaisseur de 10 mm afin de maintenir une fonctionnalité de l'utérus.

Des techniques non excisionnelles sont plus rarement utilisées (*ligature ou embolisation des artères utérines, ultrasons focalisés, résection de l'endomètre...*).

Globalement, les résultats de cette chirurgie (colligés par Grimbizis) [12] sont satisfaisants et montrent que la chirurgie conservatrice est faisable et efficace, avec un taux de réduction de la dysménorrhée de 54,6 à 84,6 %, une réduction des ménorragies de 50 à 73,7 % et un taux de grossesse de 46,9 à 60,5 %.

Le facteur pronostique principal de grossesse après adéno-myomectomie cœlioscopique est l'âge : dans le groupe de moins de 40 ans, il y a 41,3 % de grossesses contre 3,7 % après 40 ans [13].

Pour la plupart des auteurs, un essai de grossesse est permis 3 mois après la chirurgie ; l'AMP doit être utilisée rapidement et en cas d'AMP, en théorie, un transfert d'un embryon doit être proposé pour éviter les grossesses multiples et les ruptures utérines. La plupart des auteurs recommandant une césarienne systématique.

A.III. Hyperplasie de l'endomètre

A.III.1. Introduction

Trois à cinq pour cent des femmes ayant une hyperplasie atypique ou un carcinome endométrial de grade 1a (non invasif) ont moins de 40 ans et 70 % sont nullipares (*le taux d'infertilité augmente dans cette population en raison d'une augmentation de l'obésité et du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)*). Il est donc concevable d'envisager un traitement conservateur pour ces femmes jeunes.

A.III.2. Méthode

Après diagnostic de certitude (*hystérocopie et prélèvements biopsiques*) et bilan d'extension (*au minimum IRM mais le plus souvent association d'une cœlioscopie pour vérifier la normalité des annexes*), la patiente est mise sous traitement médical [14]. Le traitement médical peut être une prise journalière par voie orale de progestatif de type nomégestrol (160 ml/jour) ou acétate de médroxyprogestérone (200 mg/jour) ou un stérilet au lévonorgestrel. Une biopsie d'endomètre systématique et une échographie de contrôle doivent être faites à 3 et à 6 mois afin d'évaluer qu'il y a au moins une réponse partielle.

En l'absence de rémission complète histologique à 12 mois, il faut se poser la question d'arrêter le traitement conservateur et de proposer une chirurgie radicale (*36 % d'hystérectomies*).

La tentative de grossesse est possible dès la rémission obtenue ; en l'absence de grossesse rapide, il faut proposer une assistance médicale à la procréation.

Après l'accouchement (*ou au maximum après cinq ans d'attente*), une hystérectomie est recommandée puisqu'il existe un taux de récurrence important de plus de 50 % à 3 ans même lorsque la rémission complète avait été obtenue à un an.

Le pourcentage de patientes obtenant une grossesse est de 32 % dans la méta-analyse de Koskas (*dont 54,1 % obtenues par AMP*). Chez les patientes qui étaient infertiles, la plupart des grossesses sont obtenues par AMP (85,7 %).

A.III.3. Commentaires

La littérature est discordante sur le meilleur pronostic des hyperplasies de l'endomètre *versus* les cancers endométriaux de grade 1a (*réponse plus favorable dans la méta-analyse de Koskas, réponses identiques dans la méta-analyse de Gallos [15]*).

Dans tous les cas, il existe entre 2 et 4 % de progression des lésions au cours du suivi ou d'apparition de cancers de l'ovaire.

A.IV. Tumeur borderline de l'ovaire

A.IV.1. Introduction

Les tumeurs borderline de l'ovaire représentent 10 à 20 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire et dans un tiers des cas le diagnostic est fait avant 40 ans, nécessitant un traitement préservant la fertilité [16]. Il s'agit soit de réaliser une chirurgie conservatrice, soit d'utiliser les nouvelles méthodes de préservation de la fertilité, dont la cryopréservation ovarienne.

A.IV.2. Indication thérapeutique [16]

- Indication de la chirurgie conservatrice :
 - patiente avec tumeur stade 1a (*méthode de référence annexectomie unilatérale ; discuter kystectomie, complète*) ;
 - patiente avec un seul ovaire et/ou atteinte bilatérale.
- Indication de la cryopréservation ovarienne :
 - patiente avec tumeur stade 1b.

A.IV.3. Méthode chirurgicale

Le traitement standard recommandé en cas de tumeur de stade 1a est conservateur et correspond à une annexectomie unilatérale associée

à une omentectomie et à une appendicectomie (si histologie muqueuse) (méta-analyse de Maltaris [17]).

Dans ces stades, lorsqu'une kystectomie a été réalisée avant l'histologie, il est acceptable si la résection est complète (marges saines) de s'en tenir là.

Dans les stades 1b, une kystectomie associée à une annexectomie ou une kystectomie bilatérale peuvent être envisagées en fonction du bilan d'imagerie et des conditions locales.

Dans une maladie plus avancée, le traitement conservateur peut encore être réalisé si l'on a obtenu le consentement de la patiente. Il s'accompagne alors d'un taux de récurrence d'au moins 15 % mais il n'y a pas d'effet négatif sur les taux de survie.

En cas de récurrence, celle-ci peut encore être traitée de façon conservatrice, sauf s'il existe des implants invasifs.

A.IV.4. Résultats

Les taux de récurrences sont de 2,5 à 5,7 % en cas de chirurgie radicale complète, de 0 à 20 % en cas d'annexectomie unilatérale et de 12 à 58 % en cas de kystectomie.

Le taux d'accouchement est de 50 %, les grossesses étant en majorité spontanées.

À noter qu'en cas d'infertilité la FIV est permise.

Bibliographie

- [1] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [2] Gelbaya TA, Nardo LG, Evidence-based management of endometrioma. *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [3] Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96:685-91 et Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O *et al.* Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101:1031-7.
- [4] Tang Y, Chen SL, Chen X *et al.* Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertil Steril* 2013;100:464-9
- [5] Gelbaya TA, Nardo Ng, Evidence-based management of endometrioma, *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [6] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [7] Donnez J, Lousse JC, Jadoul P *et al.* Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94:28-32.
- [8] Canis M, Bourdel N, Botschorishvili R *et al.* Endométriome ovarien. EMC 2014.
- [9] Raffi F, Metwally M, Amer M. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146-54.
- [10] Gelbaya TA, Nardo LG. Evidence-based management of endometrioma. *Reprod BioMed OnLine* 2011;23:15-24.
- [11] Aubard Y, Poirot C. Tumeurs ovariennes présumées bénignes et fertilité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:794-801.
- [12] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B, Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101:472-87.
- [13] Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. *Fertil Steril* 2014 (in press).
- [14] Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA *et al.* Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 2014;113:220-233 et Koskas M, Uzan J, Luton D. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101:785-94.
- [15] Gallos ID, Ypa J, Rajkhowa M *et al.* Regression, relapse and birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266.e1-12.
- [16] Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:325-336.
- [17] Méta-analyse de Maltaris. *Gynecol Oncol* 2006;103:1109-1121.

B - PARTIE 2 POUR LES LÉSIONS NÉOPLASIQUES

INTRODUCTION

En cancérologie, on note une augmentation d'incidence des cancers et une diminution de la mortalité en lien avec les progrès thérapeutiques actuels de par la détection plus précoce de certains cancers, la précision des diagnostics, l'amélioration des traitements initiaux et de rattrapage. Les traitements, chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie peuvent altérer la fonction de reproduction (appareil gynécologique, gamétogenèse, qualité des gamètes, fonction endocrine, sexualité).

L'âge de la première grossesse étant de plus en plus tardif, certains traitements anticancéreux sont mis en place chez des patientes n'ayant pas achevé ou accompli leur projet de grossesse.

La possibilité de mener à bien un projet parental chez les patientes traitées pour un cancer est un élément majeur de leur qualité de vie à distance des traitements [1].

Le plan cancer 2009-2013 (mesure 21-3) prévoit d'améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer.

Il s'agit donc d'un axe majeur de développement en soins de support.

Cependant, il est à noter que même si cette problématique est prise en compte à l'heure actuelle et intégrée dans la réflexion médicale, certains freins à l'abord de cette dimension spécifique restent assez présents :

- la focalisation sur le traitement spécifique et la guérison ;
- la somme d'information à délivrer sur la pathologie, le traitement et les effets secondaires des traitements ;
- la réserve sur le pronostic vital ;
- la difficulté d'appréhender le risque d'infertilité de certains traitements, notamment en cas de traitements novateurs ou d'association de différents types de traitements ;
- la crainte d'une moindre efficacité ou de laisser en place la maladie en cas de conservation ;
- la méconnaissance des possibilités de préservation de la fertilité ;
- le temps à consacrer à une information claire, pertinente, accessible au patient.

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

Dans certaines situations très précises en cancérologie gynécologique, les données de la littérature permettent d'envisager des traitements conservateurs. Une nouvelle discipline « l'oncofertilité » émerge actuellement prenant en compte la sécurité des traitements conservateurs, l'efficacité (pouvant être incertaine, de la préservation de la fonction reproductive dans son ensemble), les effets secondaires des traitements médicaux et la possibilité de recourir à des traitements de l'infertilité.

B.I. Cancer de l'ovaire

B.I.1. Tumeurs épithéliales

Concernant les tumeurs épithéliales de l'ovaire, le pic d'incidence est de 60 ans. Le pronostic oncologique de ces lésions est sombre, les cancers ovariens représentant la 1^{re} cause de mortalité dans les cancers gynécologiques.

Cependant, environ 20 % des cancers épithéliaux de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade I, et 3 à 17 % des cas surviennent chez des femmes de moins de 40 ans. On retrouve également 7 à 8 % de stade I chez des femmes de moins de 35 ans [2-5].

Dans les stades précoces de cancers ovariens (stade FIGO I), le taux de survie à 5 ans est de 76 à 95 % [6, 7].

Le traitement conservateur peut être retenu dans ces indications puisque les techniques de préservation de la fertilité sont décrites comme n'altérant par le pronostic oncologique [8, 9].

Les données de la littérature permettent d'envisager une préservation utérine et annexielle controlatérale chez des femmes jeunes ayant un désir de grossesse en cas de stade I précoce.

La chirurgie de préservation de la fertilité dans les cancers ovariens débutants doit comprendre une stadification complète incluant une annexectomie unilatérale du côté de la tumeur, une cytologie péritonéale, une exploration complète péritonéale avec biopsies péritonéales, une lymphadénectomie pelvienne et lombosacrée, une omentectomie infra-colique.

Cette chirurgie est fondamentale y compris dans les stades précoces devant le fait que l'atteinte ganglionnaire, par exemple, est de l'ordre de 10 à 25 % en pelvien et 6 % en aortique [10], modifiant alors le stade de la maladie et n'autorisant plus un traitement conservateur.

Les biopsies de l'ovaire contralatéral sont optionnelles, non recommandées en cas d'aspect normal. Il existe un risque adhérentiel pouvant grever la fertilité ultérieure, à mettre en parallèle avec un taux faible d'atteinte microscopique de 0 à 2,5 % si l'aspect est macroscopiquement normal.

Des biopsies ovariennes doivent être réalisées en cas d'anomalie détectée en préopératoire ou d'aspect anormal visuel per-opératoire.

Par ailleurs, une chirurgie conservatrice de l'ovaire ne doit être proposée qu'en cas de réserve ovarienne suffisante.

L'appendicectomie est recommandée dans les tumeurs mucineuses.

Une hystérocopie avec curetage utérin doit y être couplée, notamment en cas de tumeur endométrioïde.

Un autre point est à rappeler : en cas d'analyse extemporanée non disponible ou de doute, une chirurgie conservatrice au niveau annexielle doit être réalisée. À la suite de l'analyse anatomopathologique définitive, la patiente pourra être adressée à un service spécifique pour le traitement définitif.

Les résultats et indications de cette chirurgie conservatrice font encore débat dans la littérature.

Selon les guidelines de 2007 de l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2008, ces techniques peuvent être validées pour les stades IA grade 1 et 2, non à cellules claires, chez des patientes compliantes au suivi et ayant bénéficié d'une stadification complète. Ces recommandations sont superposables à celles de l'INCa 2009.

Certains points sont cependant à discuter :

B.I.1.a. Le stade corrélé au pronostic oncologique

Deux questions sont sous-tendues :

- quel est le pronostic des patientes avec un cancer précoce ovarien bénéficiant de cette chirurgie conservatrice ?
- et quel est le taux de rechute en cas de traitement conservateur ?

Du fait de la rareté de ces situations, aucun essai randomisé n'est disponible.

Selon Morice [11], le risque de maladie controlatérale est plus élevé dans les stades IB et IC avec un taux de rechute plus important (7/30 dans le stade IA soit 23,3 % contre 3/3 soit 100 % dans les stades IC). De même le taux de survie s'abaisse de 92 % à 70 % entre un grade 1 et 2.

D'autres études sont discordantes : Zanetta *et al.* rapportent 5 rechutes : 4 stades IA (4/32 soit 12,5 %) et 1 stade IC (1/22 soit 4,5 %) [8]. Schilder *et al.* rapportent 5 rechutes : 4 stades IA (4/42 soit 9,5 %) et 1 stade IC (1/10 soit 10 %) [9]. Dans la série de Park [10, 12], la survie des patientes à 5 ans et la survie globale avec un stade IA étaient de 83 % et 91 % respectivement et de 78 % et 88 % en cas de stade IC, ces taux sont comparables à ceux des stades IA et IC traités de façon plus radicale.

Ils concluent donc individuellement que la chirurgie conservatrice peut être étendue aux stades IC indépendamment du grade.

La méta-analyse de Wright retient que le grade 3 et le stade IC restent les 2 facteurs indépendants affectant le pronostic [13].

L'analyse rétrospective de Fruscio retrouve un taux de rechute et de survie globale comparable dans les tumeurs de grade 3 en cas de chirurgie conservatrice et en cas de chirurgie radicale en comparant les patientes à celles d'ICON1/ACTION [14].

Certains auteurs suggèrent la possibilité d'un traitement conservateur suivi d'une chimiothérapie dans les stades IA à cellules claires ou IC avec histologie favorable [15]. Par contre les IA grade 3 ou IC cellules claires ou grade 3 ne doivent pas relever d'un traitement conservateur.

Dans l'étude de Kashima [16], en poolant 7 études avec un total de 502 patientes, le taux de rechute selon les stades est la suivante : 9,5 % pour les IA, 20 % pour les IB, 16,4 % pour les IC. Cependant, certaines datas suggèrent également un taux insuffisant de stadifications chirurgicales.

Enfin, le stade IC par rupture per-opératoire semble équivalent en termes de survie aux stades IA.

Dernier point, en cas de traitement conservateur, le suivi doit être régulier tous les 3 mois reposant sur l'examen clinique, le dosage du CA125 et la surveillance échographique.

B.I.1.b. Le type de chirurgie possible (laparotomie versus cœlioscopie)

La laparoscopie a été démontrée comme faisable dans les stades précoces avec la réserve de la taille du kyste > 10 cm, taille à partir de laquelle le risque est important de rupture per-opératoire. Une autre limite de l'approche cœlioscopique est la capacité à réaliser une exploration complète.

B.I.1.c. Le type histologique

Il s'agit d'un facteur pronostique important : celui des carcinomes à cellules claires est plus péjoratif avec un taux de survie inférieur aux autres types séreux, mucineux ou endométrioïdes [11, 17].

D'après la littérature, sur des séries rétrospectives, on remarque que 53 % des tumeurs sont mucineuses et qu'il s'agit du type histologique le plus fréquent chez des patientes jeunes.

La chirurgie conservatrice peut également être envisagée dans ce type histologique [18].

Les taux de rechute décrits selon le type histologique sont 8,1 % pour les mucineux, 15,4 % pour les endométrioïdes, 17,6 % pour les séreux et 18,2 % pour les cellules claires [18].

Par la suite, la nouvelle classification en bas grade et haut grade des carcinomes séreux, une meilleure compréhension des différents sous-types histologiques et de leur agressivité permettront de clarifier également la prise en charge des jeunes patientes désireuses de préserver leur fertilité.

B.I.1.d. La chirurgie radicale de clôture après projet de grossesse

La place de cette chirurgie après le projet de grossesse reste sujet à controverse.

Selon certaines études, une chirurgie radicale pourrait être proposée de façon décalée après la ménopause, en ayant l'avantage de préserver également la fonction endocrine ovarienne restante [16, 19]. Cependant, il faut noter que le risque de rechute notamment controlatéral au niveau ovarien est estimé à 8 % (stade IA) et 10 % dans les stades IC. Cette position pourrait être discutée dans le cas de très

jeunes femmes sélectionnées avec une surveillance rigoureuse, ce qui autoriserait un délai par rapport à cette chirurgie.

B.I.2. Concernant le pronostic de la fertilité

La première considération découle de l'approche chirurgicale, le traitement par laparoscopie entraînant moins de risques adhérentiels que la laparotomie et donc un impact plus faible sur le risque induit d'infertilité d'origine iatrogène.

Un autre point important est la nécessité ou non d'un traitement par chimiothérapie adjuvante. À noter cependant que les polychimiothérapies utilisées par sels de platine et taxanes sont à faible risque de gonadotoxicité comparativement à d'autres cytostatiques.

Des grossesses à terme ont été décrites dans ces situations de chirurgie conservatrice avec chimiothérapie. Cependant, moins de la moitié des patientes ont souhaité être enceintes dans les séries de traitement conservateur.

Le taux de conception est supérieur à 60 % avec un taux de 17 % de fausses couches.

Le recours aux techniques d'AMP dans ce contexte est controversé et la cryopreservation ovarienne reste discutable dans ces indications devant le fait que l'innocuité n'est pas prouvée.

Enfin, dans la situation de cancer ovarien chez une femme jeune, la recherche de mutations délétères BRCA 1 et 2 doit être faite pour adapter la surveillance ovarienne et mammaire.

B.I.3. En synthèse

Les patientes éligibles à un traitement conservateur en cas de cancer ovarien précoce doivent être sélectionnées :

- âge < 40 ans ;
- référées à un centre spécialisé ;
- être compliantes en termes de suivi ;
- doivent avoir un *staging* chirurgical complet.

Le traitement conservateur est une option sûre dans des cas sélectionnés comme les stades I, grades 1 et 2, bien que la discussion puisse être engagée dans certains grades 3 et stades IC.

Le traitement conservateur chez les femmes jeunes s'accompagne d'un taux de survie de 83 à 100 %. Le taux de rechute controlatéral est de 5 % avec possibilité d'une reprise chirurgicale ne grevant pas le pronostic oncologique. Enfin, le taux de conception est élevé de 60 à 100 % dans ces cas [20].

B.II. Tumeurs non épithéliales

Elles représentent moins de 20 % des cancers ovariens de l'adulte. On distingue essentiellement les tumeurs germinales et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels.

Il s'agit d'une pathologie plus fréquente chez les femmes jeunes. Le pronostic est généralement bon car ces tumeurs sont diagnostiquées à un stade précoce dans plus de 50 % des cas. La survie à 5 ans est de 97 % tous stades confondus [21].

Il faut donc adapter la prise en charge sur le plan carcinologique tout en préservant la fertilité.

Une des difficultés rencontrées est souvent la découverte en postopératoire du diagnostic.

B.II.1. Tumeurs germinales : regroupant les dysgerminomes et tumeurs non dysgerminomateuses

B.II.1.a. Dysgerminomes

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs germinales malignes de l'ovaire.

Ces lésions sont le plus souvent unilatérales dans 83 % des cas.

B.II.1.b. Tumeurs non dysgerminomateuses

Les lésions de moins bon pronostic sont représentées par les tumeurs vitellines avec des risques d'extension locorégionale et ganglionnaire, les tératomes immatures de grade élevé sur la composante neuro-ectodermique, les choriocarcinomes purs non gestationnels.

Le traitement de ces lésions repose sur la chirurgie conservatrice par annexectomie simple, souvent couplée à une stadification (inspection péritonéale, cytologie et biopsies péritonéales et épilploïques) et lymphadénectomie guidée par le bilan d'imagerie préopératoire. Cette chirurgie conservatrice peut être réalisée dans certains cas par laparoscopie. La chimiothérapie par BEP (bléomycine, étoposide, platine) apporte de très bons résultats en termes de survie et n'altère pas la fertilité [21] avec une récupération de 91,5 % de la fonction ovarienne normale.

B.II.2. Tumeurs du stroma et des cordons sexuels

Ces tumeurs correspondent à environ 8 % de la pathologie ovarienne néoplasique et regroupent les tumeurs de la granulosa et les tumeurs de Sertoli-Leydig principalement.

Dans les tumeurs de la granulosa, un bilan endométrial doit être associé puisque l'on retrouve 4 à 20 % d'adénocarcinomes associés.

Le traitement repose sur une annexectomie simple unilatérale (lésions le plus souvent unilatérales), associé à une hystéroscopie et curetage endométrial et une stadification péritonéale. Le traitement adjuvant repose également sur une chimiothérapie type BEP.

Par contre peu de données sont disponibles sur l'impact des techniques de PMA. Dans les tumeurs de bon pronostic telles que les dysgerminomes, celles-ci peuvent être utilisées en cas d'infertilité.

Par contre de façon constante on peut retenir la nécessité d'un bilan préopératoire d'évaluation de la fonction ovarienne par dosage de l'AMH [22].

B.III. Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin représente 3 070 cas par an en France, responsable de 1 070 décès (2005). Le pic d'incidence est de 40 ans. Les patientes en âge de procréer représenteraient 709 cas par an et plus de la moitié présenteraient un cancer de moins de 2 cm.

Le rationnel du traitement conservateur au niveau utérin tient compte du risque d'atteinte paramétriale et ganglionnaire.

Ce risque est de 0 à 7 % en cas de tumeur de moins de 2 cm.

L'évaluation ganglionnaire est donc indiquée pour la connaissance de ce statut qui, s'il est positif, doit faire proposer un traitement par radiochimiothérapie sans traitement conservateur possible.

De la même façon, le risque d'atteinte paramétriale doit faire proposer un traitement de la lésion du col et des tissus environnants (paracervix, paramètres proximaux) [23].

Dans cette thématique de traitement conservateur, 2 stratégies peuvent être discutées.

B.III.1. Premièrement au niveau utérin

- En cas de micro-invasif stade pT1A1 (≤ 3 mm profondeur et < 7 mm en surface), sans embols, le diagnostic est fait sur pièce de conisation. La conisation simple est suffisante si les marges obtenues sont saines.

En cas de marges non saines, une deuxième conisation peut être proposée.

Il est à noter qu'après conisation de plus de 10 mm, les risques obstétricaux sont actuellement documentés et il peut exister un risque d'infertilité par 3 mécanismes : disparition de la glaire cervicale, sténose cicatricielle et fausse couche spontanée par incompetence cervicale. Les patientes doivent être informées de ces risques notamment en cas de reprise de conisation.

- En cas de stade pT1A1 avec embols ou IA2, une des options est la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne. L'option de recherche du ganglion sentinelle semble intéressante pour augmenter le taux de détection des drainages aberrants.
- En cas de pN0, un des traitements conservateurs envisageables est la trachélectomie élargie qui consiste à réséquer le col jusqu'au niveau isthmique et les paramètres et par cervix en épargnant le corps utérin.

Les indications préférentielles ont été affinées au niveau mondial et sont les cancers du col utérin stades IA2 et IB1 de moins de 2 cm de plus grand axe. Les lésions étendues au niveau de l'endocol sont une contre-indication de même que les histologies inhabituelles [24, 25].

Les patientes doivent donc bénéficier d'un bilan préopératoire complet incluant une IRM abdominopelvienne et un examen colposcopique.

Le taux de rechute dans ces situations est inférieur à 5 %. Le principal facteur pronostique de rechute retrouvé dans la littérature est la taille supérieure à 2 cm. En ce qui concerne le taux de grossesse, celui-ci est de 65 % avec un risque de fausse couche de l'ordre de 15 %.

Les différentes techniques décrites dans la littérature sont la trachélectomie élargie par voie vaginale associée à une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique ou opération de Dargent, la trachélectomie décrite par voie abdominale par laparotomie ou laparoscopie et les approches par voie laparoscopie robot assistée [26].

L'hystérectomie de clôture après obtention des grossesses ne semble pas nécessaire à envisager au vu du risque très réduit de rechute centropelvienne, mais est à moduler notamment dans certains types histologiques comme l'adénocarcinome.

En cas de trachélectomie, la surveillance doit comporter un frottis minimum une fois par an associé à une IRM tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle

Ces données sont reprises dans les référentiels de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) [27].

Option : traitement chirurgical conservateur de l'utérus et des ovaires possible pour les stades précoces patientes jeunes sous conditions :

- conisation préthérapeutique,
- âge compatible avec une grossesse et,
- désir de grossesse et,
- plus grande taille tumorale inférieure à 2 cm et,
- absence d'embolie et,
- pN (-) pelvien et,
- marge endocervicale \geq 8 mm.

Certaines équipes ont également proposé la séquence chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs supérieures à 2 cm. Cela correspond à des facteurs de plus mauvais pronostic tels que la profondeur d'invasion stromale, l'invasion lymphovasculaire, les risques d'embols ou de micrométastases. Ces critères indiquent un risque majoré de rechute même en cas de traitement radical.

La chimiothérapie néoadjuvante est une option émergente pour la préservation de la fertilité chez les patientes de stade IB1-2 ou II A1 afin de les rendre accessibles à un traitement conservateur. Par ailleurs, la réponse à la chimiothérapie est un facteur prédictif positif mais introduit également une gonadotoxicité en fonction des protocoles. Cette approche a été décrite initialement par l'équipe de Plante en 2006 [28] mais reste expérimentale.

En synthèse, le traitement conservateur doit intégrer les éléments pronostiques tels que le statut ganglionnaire, la place du ganglion sentinelle en termes d'ultrastadification, le type histologique controversé tel que l'adénocarcinome, l'atteinte paramétriale, la taille lésionnelle, la présence ou non d'embols, le type de traitement conservateur réalisé et la sécurité carcinologique.

B.III.2. Deuxièmement, un traitement conservateur ovarien peut être proposé dans les indications suivantes :

- cancer épidermoïde de plus grande taille tumorale inférieure à 2 cm et pN0 pelvien et âge de moins de 40 ans ;
- une transposition ovarienne peut être retenue en cas de stade IA2 IB1, N0 à l'imagerie traité selon l'option curiethérapie utéro-vaginale première suivie d'une colpohystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne ;
- la transposition ovarienne en cas d'irradiation permet une conservation de la fonction ovarienne chez 89 % des patientes recevant une curiethérapie et 60 % des patientes recevant une curiethérapie avec radiothérapie externe [29].

CONCLUSION

Dans l'évaluation de la balance « bénéfice-risque » des stratégies thérapeutiques, l'équipe médico-chirurgicale pluridisciplinaire doit désormais intégrer les risques de toxicité sur la fonction de reproduction.

Elle doit privilégier à « effet thérapeutique équivalent », le traitement le moins toxique sur la fertilité, considérer « les chimiothérapies » comme à risque sur la fertilité, désescalader les traitements chirurgicaux pelviens sous couvert d'une analyse pertinente des risques et types histologiques, évaluer l'impact des nouvelles molécules et intégrer dans sa réflexion les paramètres propres à chaque patiente en termes de réserve ovarienne.

Bibliographie

- [1] Lee SJ *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:18:2917-2931.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C *et al.* Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- [3] Green JA. Early ovarian cancer - Time for a rethink on stage? *Gynecol Oncol* 2003;90:235-7.
- [4] Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF *et al.* Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623-9.
- [5] Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL, McClay E, Kirmani S, Howell SB. Profiles of women age 30-39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993;81:651-4.
- [6] Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk)) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:711-20.
- [7] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT *et al.* Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):135-66.
- [8] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V *et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1030-5.
- [9] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ *et al.* Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7.
- [10] Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecologic Oncology* 2008 September;110(3):345-353
- [11] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J *et al.* Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens du Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005;20:1379-85.
- [12] Park J, Kim D, Kim Y, Kim J, Kim Y, Nam J. Proper indications for fertility-sparing surgery in young patients with early stage epithelial ovarian cancer. University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea. Abstracts presented for the 43rd annual meeting of the Society of Gynecologic Oncology, Austin, Tx USA. *Gynecol Oncol* 2012 March.
- [13] Wright JD, Shah M. Fertility preservation in young women with epithelial cancer. *Cancer* 2009;115(18):4118-26.
- [14] Fruscio R, Corso S. Conservative management of early epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013;24(1):138-44.
- [15] Satoh T. Outcomes of fertility sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1727-32.
- [16] Katsunori Kashima, Tetsuro Yahata. Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2013 April;121:53-55.
- [17] Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG *et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7.
- [18] Hiroaki Kajiyama, Kiyosumi Shibata, Mika Mizuno, Akihiro Nawa, Kimio Mizuno. Fertility-sparing surgery in young women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2011 August;122(2):334-338.
- [19] Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:110-4.

[20] Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *EJSO* 2014;40:387-393.

[21] Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-8.

[22] Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécureu F. Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2009;37:627-632.

[23] Narducci F, Phalippou J, Taieb S, Ceugnart L, Lambaudie E, Querleu D, Leblanc E. Traitement conservateur du cancer du col utérin : technique et indications de la trachélectomie élargie ou opération de Dargent. *Imagerie de la femme* 2010;20:89-93.

[24] Mathevet P, Lazlo E, Dargent D. La

préservation de la fertilité dans les cancers du col utérin de stade précoce. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2003;31:706-712.

[25] Querleu D, Chopin N, Covens A, Mathevet P. Présentation IGCS 2006.

[26] Martinez A, Poilblanc M, Ferron G, Querleu D *et al.* Fertility-preserving surgical procedures, techniques. *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:407-424.

[27] SFOG. Référentiel cancer du col utérin 2009.

[28] Plante M *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367-370.

[29] Morice P, Juncker L, Rey A *et al.* Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000;74:743-748.

Techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) pour préserver la fertilité féminine en cas de cancer

B. COURBIERE ^{1, 2}, M. GRYNBERG ^{3, 4, 5}
(Marseille, Bondy, Bobigny, Paris)

Résumé

La préservation des gamètes en vue d'une utilisation future en assistance médicale à la procréation (AMP) doit s'inscrire dans le parcours personnalisé de soins des enfants et des femmes jeunes en âge de procréer dès qu'un traitement gonadotoxique est envisagé. La technique de cryoconservation des gamètes ou de tissu germinale - conditionnée par l'âge de la patiente et sa réserve ovarienne - doit être discutée de façon multidisciplinaire en tenant compte du type de cancer, de l'urgence du traitement anticancéreux et des doses cumulées de drogues ovariotoxiques. La vitrification d'ovocytes matures, recueillis après

- 1 - Hôpital de la Conception - Pôle de gynécologie-obstétrique et reproduction - Gynepole - AP-HM - 147 boulevard Baille - 13385 Marseille cedex 05
- 2 - Aix-Marseille Université - CNRS - IRD - Avignon Université - IMBE UMR 7263 - 13397 Marseille
- 3 - Hôpital Jean Verdier - Service de médecine de la reproduction - Avenue du 14 juillet - 93140 Bondy
- 4 - Université Paris XIII - 74 rue Marcel Cachin - 93000 Bobigny
- 5 - Unité Inserm U1133 - Université Paris-Diderot - 5 rue Thomas Mann - 75013 Paris

stimulation ovarienne et ponction folliculaire, est une technique recommandée lorsqu'il est possible d'avoir un délai pour stimuler d'au moins deux semaines avant le début de la chimiothérapie et qu'une hyperœstrogénie transitoire n'est pas contre-indiquée. La vitrification ovocytaire peut théoriquement être proposée à toutes les femmes à partir du moment où elles sont réglées. Les indications de FIV en urgence pour congélation embryonnaire sont maintenant largement supplantées par les indications de vitrification ovocytaire. Cependant, une congélation embryonnaire peut être discutée lorsque la patiente est en couple avec un projet parental préexistant à l'annonce du cancer. La cryoconservation de tissu ovarien est une stratégie à envisager en cas de traitement jugé à haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée, quand la chimiothérapie doit être débutée sans délai et/ou quand une stimulation ovarienne est contre-indiquée. C'est aussi la seule technique possible chez l'enfant avant la puberté, qui permet de congeler les follicules de réserves du cortex ovarien, dans le but de regreffer des fragments de cortex pour restaurer fonctions endocrine et exocrine. L'autogreffe ovarienne, encore jugée expérimentale par la législation française, a comme principale limite le risque théorique de réintroduction de cellules malignes, en particulier dans les hémopathies malignes. La maturation ovocytaire in vitro (MIV) consiste en un recueil d'ovocytes au stade de vésicule germinative à partir des follicules antraux, puis à leur mise en culture en vue d'obtenir des ovocytes matures. La MIV, que peu de centres proposent en France, et que beaucoup jugent expérimentale dans le cadre de la préservation de la fertilité, constitue une stratégie intéressante pour les femmes atteintes de pathologie hormono-dépendante telle que le cancer du sein, ou en cas de maladie faisant contre-indiquer une future greffe de cortex ovarien congelé.

Mots clés : cancer, fertilité, vitrification, ovocyte

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec le sujet traité.

INTRODUCTION

La toxicité gonadique des traitements anticancéreux est longtemps passée au second plan devant la gravité du pronostic des cancers. Ce n'est qu'avec l'amélioration de la survie des patientes et le souci croissant de la qualité de vie après cancer que s'est posée la question de leur fertilité ultérieure [1]. Depuis la dernière révision de la loi de bioéthique en 2004 et son décret d'application en 2006, la législation française prévoit que « (...) toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale (...), lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité (...) ». Le plan cancer 2009-2013 prévoyait la reconnaissance « de plateformes régionales de cryobiologie (...) pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer (action 21.3). Le troisième plan cancer (2014-2019) vient de mettre en avant la nécessité de préserver la continuité et la qualité de vie après cancer, et un de ses objectifs est d'assurer l'accès des patients à la préservation de la fertilité.

Les indications de préservation des gamètes sont nombreuses et comportent en particulier les traitements les plus gonadotoxiques comme les chimiothérapies à forte dose d'alkylants, les traitements myéloablatifs avant greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques ou une radiothérapie abdomino-pelvienne à forte dose [2]. Chez l'homme, la conservation de spermatozoïdes avant le début d'une chimiothérapie fait partie de la pratique médicale courante.

Chez la femme, les particularités de la physiologie ovarienne rendent plus difficile l'autoconservation des gamètes. Dans l'ovaire coexistent des follicules à différents stades de croissance [3]. La folliculogénèse permettant la formation d'un follicule pré-ovulatoire depuis la réserve de follicules primordiaux dure environ 6 mois ; et tous les mois, seul un follicule mature est produit en vue de l'ovulation d'un ovocyte mature. De plus, l'ovocyte mature, qui est la plus grosse cellule de l'organisme humain, est une cellule comportant beaucoup d'eau [4]. L'ovocyte mature est très cryosensible. En cryobiologie, les méthodes classiques de congélation entraînent la formation de cristaux de glace pouvant entraîner des lésions cellulaires, potentiellement délétères sur le fuseau méiotique de l'ovocyte mature [5].

D'autre part, la possibilité de préserver des gamètes chez la femme est sous-tendue par la nécessité d'une réserve ovarienne sous-jacente suffisante. Le capital folliculaire ovarien est constitué d'une réserve de cellules germinales formée avant la naissance pour la totalité de la vie

reproductive : cette réserve chute progressivement dès le troisième trimestre de vie fœtale par des phénomènes d'atrésie et d'ovulation jusqu'à la ménopause [6]. À la naissance, il existe environ un million de follicules de réserves et 400 000 au début de la puberté. Au cours de la vie génitale d'une femme, moins de 500 follicules se développeront jusqu'à l'ovulation. D'après les modèles mathématiques les plus récents, la diminution de la réserve ovarienne folliculaire est constante et régulière avec l'âge [7] : à 30 et 40 ans, il ne resterait respectivement dans les ovaires plus que 12 % et 3 % des follicules formés avant la naissance. C'est pourquoi la réserve ovarienne va conditionner les possibilités de préservation des ovocytes. L'âge de la patiente et la réserve ovarienne folliculaire sont des facteurs limitants pour la préservation de la fertilité féminine ; beaucoup d'équipes s'accordant pour un âge limite de 35 ans, avec parfois des cas de préservation jusqu'à 40 ans.

La technique de cryoconservation des gamètes ou de tissu germinale doit être discutée de façon multidisciplinaire en tenant compte de l'urgence du traitement anticancéreux et des doses cumulées de drogues ovariotoxiques, de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne [8]. Elle doit également tenir compte de la durée des traitements adjuvants complémentaires, comme l'hormonothérapie dans les cancers du sein et du délai estimé par l'oncologue avant l'autorisation d'une grossesse.

I. CRYOCONSERVATION D'OVOCYTES MATURES PAR VITRIFICATION

La vitrification est un procédé qui permet - grâce à l'utilisation de cryoprotecteurs à haute concentration et à des vitesses de refroidissement rapide - de piéger toutes les solutions aqueuses dans un état solide appelé état vitreux qui ne contient pas de cristal de glace délétère pour les cellules [9]. Depuis la première naissance publiée en 1999 [10], la vitrification des ovocytes matures a révolutionné la biologie de la reproduction en raison des excellents taux de survie ovocytaire après réchauffement, avec des taux de grossesse identiques à l'utilisation d'ovocytes « frais » [11]. Depuis, l'obtention de nombreuses naissances dans le monde ont rassuré sur l'innocuité de cette technique et la vitrification ovocytaire a été autorisée en France en Juillet 2011 [12]. Sur le plan international, la vitrification ovocytaire

n'est plus désormais considérée comme une technique expérimentale et est recommandée comme technique de première intention pour la préservation de la fertilité féminine [8, 13].

I.1. Indications

La vitrification d'ovocytes matures, recueillis après stimulation ovarienne et ponction folliculaire, peut théoriquement être proposée à toutes les femmes à partir du moment où elles sont réglées. Chez les jeunes filles mineures et vierges, la réalisation d'une ponction par voie vaginale est discutée au cas par cas avec la jeune fille et ses parents en fonction de sa maturité et de ses convictions religieuses.

La vitrification ovocytaire est non mutilante pour l'ovaire, et permet ainsi de proposer une préservation de la fertilité à des patientes dont les risques d'insuffisance ovarienne prématurée, quoique non systématiques, sont mal quantifiables et/ou partiels [15]. Par exemple, la chimiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein n'est pas systématiquement pourvoyeuse d'insuffisance ovarienne prématurée et ne représente pas à ce titre une indication optimale de cryoconservation de tissu ovarien [16]. Cette technique peut aussi être proposée en cas de maladie de Hodgkin, même en cas de chimiothérapie peu gonadotoxique type ABVD [14] ; dans l'éventualité d'une rechute et d'une escalade thérapeutique.

La stimulation ovarienne impose d'avoir un délai minimal de deux semaines pour stimuler les ovaires avec un recueil des ovocytes matures par ponction des follicules réalisée par voie vaginale. En cas de désir de grossesse et autorisation pour une grossesse par les oncologues, les ovocytes vitrifiés pourront être réchauffés, mis en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint et les embryons pourront être transférés après une préparation endométriale par traitement hormonal substitutif. La large expérience des pays pratiquant depuis de nombreuses années la vitrification ovocytaire nous laisse espérer des chances élevées de grossesse dans le domaine de l'oncofertilité [15].

I.2. Limites de la technique

La vitrification ovocytaire n'est possible que pour les femmes ayant une réserve ovarienne suffisante pour espérer répondre de façon suffisante à la stimulation ovarienne. Il peut arriver, souvent après

35 ans, mais parfois avant, qu'une diminution de la réserve ovarienne soit diagnostiquée au moment de la consultation d'oncofertilité, empêchant ainsi de proposer une stimulation ovarienne.

Le recueil ovocytaire peut être décevant, même en cas de réserve ovarienne normale, comme cela a été mis en évidence dans les lymphomes [16]. Malgré l'absence de lignes de chimiothérapie antérieures, les femmes atteintes de cancer sembleraient avoir une réponse plus faible à la stimulation ovarienne ; mais cette notion de diminution de la réponse ovarienne chez les femmes atteintes de cancer reste débattue [15]. Les auteurs avancent comme hypothèse à cette diminution de la réponse ovarienne un état catabolique propre à ce type de pathologie, avec malnutrition, perte de poids et risque de dysfonction hypothalamique, associé à un état de stress qui serait l'origine d'une diminution de la fertilité [17].

La proposition d'une vitrification ovocytaire en urgence nécessite de pouvoir disposer de deux et idéalement de trois semaines, le temps de stimuler et de ponctionner, en ajoutant à cela un certain temps de réflexion à la patiente [16]. La réalisation d'une stimulation ovarienne après un ou deux cycles de chimiothérapie a montré une mauvaise réponse ovarienne à la stimulation par les gonadotrophines, probablement par conséquence d'une diminution de la réserve ovarienne et d'une destruction des follicules antraux. Dans certaines pathologies, et en particulier dans les leucémies aiguës, la chimiothérapie doit être débattue en urgence et ne permet pas d'envisager chez les femmes une stimulation ovarienne avant le début de la chimiothérapie d'induction. Les patientes atteintes de leucémie sont en général vues en consultation d'oncofertilité après les cures d'induction et de consolidation, quand leur état de santé s'est amélioré, et avant l'instauration de chimiothérapies plus gonadotoxiques si une greffe de moelle est programmée. Suite à une expérience clinique chez seulement deux patientes, Rossi *et al.* ont estimé que la toxicité des cures d'induction par daunorubicine et cytarabine était faible et préconisaient de stimuler dans une intercure pour congeler des embryons avant greffe de moelle [18]. Il a cependant été montré dans des cultures de tissu ovarien exposés *in vitro* à de la daunorubicine des lésions double-brins de l'ADN ovocytaire [19]. Après exposition de souris au cyclophosphamide, Meirow *et al.* avaient observé sur des portées issues des follicules exposés à la chimiothérapie en pré-ovulatoire un taux élevé d'avortement spontané précoce (56 %) [20]. Le taux de malformation congénitale des portées était dix fois supérieur par rapport au groupe témoin (1,2 %). Les taux les plus élevés de malformations (33 %) étaient observés en cas de conceptions issues d'ovocytes exposées au

cyclophosphamide lors des stades précoces de la croissance folliculaire. Ce n'est que plusieurs semaines après la fin de l'exposition et après plusieurs cycles de folliculogénèse que le taux de malformations congénitales redevenait similaire à celui du groupe témoin. Du fait de ces données expérimentales, Meiorow *et al.* conseillaient de ne pas réaliser de stimulation ovarienne dans les suites immédiates d'une chimiothérapie. Ainsi, en cas de proposition d'une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire après une première ligne de chimiothérapie, il faut bien informer la patiente qu'il n'existe actuellement aucune information concernant les risques mutagènes ovocytaires. Les études de cohortes des enfants nés de mères aux antécédents de traitement anticancéreux sont rassurantes et ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalies chromosomiques, ni d'anomalies congénitales [21, 22]. Cependant, ces enfants ont été en général conçus à distance d'une chimiothérapie et nous pouvons supposer qu'ils sont issus d'ovocytes qui étaient dans des follicules primordiaux au moment de la chimiothérapie.

La stimulation ovarienne a pour conséquence une hyperœstrognie, et entraîne parfois des réserves de la part des soignants en cas de tumeurs hormonosensibles comme le cancer du sein [13]. Cependant, de plus en plus d'auteurs réalisent maintenant une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité dans le cadre du cancer du sein [23], après la chirurgie, et avant le début de la chimiothérapie. Il est préconisé de limiter le taux d'œstrogènes circulants, notamment par le biais d'une stimulation ovarienne par tamoxifène ou létrozole, ces derniers n'ayant cependant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour l'induction de l'ovulation [24].

En France, l'AMP est prise en charge chez les femmes jusqu'au jour de leurs 43 ans. La réutilisation des gamètes dans le cadre du cancer ne fait pas l'objet de dérogation de la part de la sécurité sociale. Il faut donc tenir compte des délais nécessaires entre la prise en charge du cancer et la future autorisation pour une grossesse. Par exemple, en cas de cancer du sein hormonodépendant, les protocoles habituels recommandent 5 ans d'hormonothérapie adjuvante avant d'envisager une grossesse, donnant une limite supérieure d'âge de 38 ans pour la préservation des ovocytes des cancers du sein hormonosensibles.

1.3. Chances de grossesse

Plus d'un millier d'enfants sont nés dans le monde après vitrification ovocytaire dans un contexte hors oncofertilité [12, 25]. Stoop *et al.* ont montré que la probabilité de grossesse après stimulation ovarienne et FIV était corrélée à l'âge et au nombre d'ovocytes matures recueillis ; avec une moyenne de 22,53 +/- 1,55 ovocytes matures pour obtenir une naissance vivante entre 23 et 37 ans, cette moyenne atteignant 55,5 +/- 34 ovocytes matures par naissance chez les femmes de plus de 38 ans. Cette étude estimait comme raisonnable de fixer un seuil de 37 ans comme limite d'âge supérieure pour la préservation de la fertilité [26]. Avant 37 ans, chaque ovocyte mature donne une chance de naissance de 4,47 %. L'étude de Rienzi *et al.* a estimé qu'avant 38 ans, la vitrification de 8 ovocytes matures permettrait un taux de naissance vivante de 46,4 % [11].

La vitrification ovocytaire est une technique encore récente dans le domaine de l'oncofertilité avec très peu de données à long terme concernant les chances de grossesse dans ce contexte. La plus grosse série actuellement publiée est celle de Garcia-Velasco *et al.* qui a colligé 340 patientes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne pour vitrification ovocytaire dans le cadre du cancer, avec une moyenne de 8,5 +/- 6,4 ovocytes matures vitrifiés [27]. Cette étude ne rapporte que quatre patientes qui ont demandé une utilisation de leurs ovocytes avec obtention d'une naissance et d'un avortement spontané précoce à 6 SA.

L'information donnée actuellement aux patientes atteintes d'un cancer quant à leurs chances de grossesse en cas de vitrification d'ovocytes matures s'inspire des excellents résultats issus des programmes de don d'ovocytes européens avec des donneuses jeunes en bonne santé [28]. Nous ne disposons pas de données à long terme sur les chances de grossesse après vitrification d'ovocytes de femmes plus âgées avec une pathologie cancéreuse, chez qui est notée une diminution du nombre d'ovocytes recueillis par rapport à une population infertile témoin.

Étant donné le faible « rendement » d'un cycle de stimulation ovarienne chez les patientes atteintes de cancer, avec en général un délai avant la chimiothérapie ne permettant pas de réaliser un deuxième cycle de stimulation, certaines équipes préconisent d'associer des techniques complémentaires de préservation des ovocytes, la stratégie maximaliste consistant en une cryoconservation de tissu ovarien avant le cycle de stimulation ovarienne. Cette dernière stratégie permet de conserver des ovocytes à tous les stades de croissance

folliculaire, mais demande du temps pour l'organisation d'une coelioscopie puis d'une stimulation ovarienne dans ses suites.

II. CRYOCONSERVATION EMBRYONNAIRE

Avant l'autorisation de la vitrification en France, la congélation embryonnaire après « FIV en urgence » a été une stratégie proposée par de nombreuses équipes pour préserver la fertilité [29]. Les indications de congélation embryonnaire après FIV sont maintenant largement supplantées par les indications de vitrification ovocytaire. La congélation n'est pas au sens strict une technique de préservation de la fertilité féminine, car elle concerne le couple. C'est cependant une technique prévue par la législation française : « la congélation peut aussi être proposée (...) avant traitement potentiellement stérilisant dans le cadre de la préservation de la fertilité » (arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation).

II.1. Indications

La congélation embryonnaire peut encore être discutée dans certains cas précis, comme pour un couple ayant déjà un enfant ou un couple déjà en procédure de FIV au moment de l'annonce de la maladie. Afin d'être dans le respect des lois de bioéthique, une procédure de FIV en urgence ne peut être proposée qu'aux patientes en couple, avec un projet parental préalable au diagnostic de la maladie. La prise en charge de ces couples au cours des consultations d'oncofertilité doit idéalement comporter, en plus de la consultation clinico-biologique, une prise en charge psychologique du couple, ensemble et séparément. En effet, le projet parental n'existait pas chez certains couples jusqu'à l'annonce de la maladie ; et c'est l'annonce du risque de stérilité post-traitement qui peut induire « par réflexe de vie » un désir d'enfant qui n'existait pas jusqu'alors. C'est pourquoi, si pour une femme le fait de préserver sa fertilité semble être une évidence, le fait de congeler des embryons dans un couple peut être problématique pour un conjoint qui n'avait jusqu'alors pas de projet parental. Le conjoint risque d'être pris dans un dilemme entre ses propres désirs et

la culpabilité de faire perdre ses chances de maternité ultérieure à sa femme.

II.2. Limites de la technique

Les limites liées à l'âge et les difficultés techniques en termes d'organisation sont les mêmes que pour la vitrification ovocytaire. Bien qu'efficace, cette technique pose des problèmes éthiques et législatifs, car la congélation embryonnaire n'est pas au sens strict du terme un moyen de préservation de la fertilité féminine. Il doit être explicitement expliqué à la patiente que les embryons ainsi obtenus ne lui « appartiendront » pas, et qu'ils ne pourront pas être transférés en cas de séparation du couple ou de décès du conjoint. Parmi les nombreuses questions pratiques et éthiques posées par la congélation embryonnaire dans ce contexte, il y a la prise en compte ou non du pronostic vital de la pathologie cancéreuse. En effet, se pose le problème du devenir des embryons en cas de décès de la patiente avec le très difficile choix auquel sera confronté le conjoint survivant, car il n'y aura pas d'autre alternative que la destruction des embryons ou le don à la recherche ; puisque le don des embryons à un autre couple sera refusé en commission d'accueil d'embryons en raison des antécédents de sa femme.

II.3. Chances de grossesse

De toutes les techniques décrites visant à préserver la fertilité féminine, la congélation d'embryons est la technique la mieux maîtrisée car faisant partie des pratiques de routine en AMP [30]. Bien que discutée sur le plan éthique dans cette indication, cette technique est celle pour laquelle il existe le plus de données concernant les chances de grossesse à long terme, et elle est probablement celle qui offre à ce jour le plus de chances aux patientes d'obtenir une grossesse après rémission grâce au transfert d'embryons congelés, avec un taux cumulé de grossesse par transfert aux alentours de 30-40 % [31]. Dans une étude française multicentrique rétrospective observationnelle sur 56 cycles de stimulation ovarienne pour FIV avant traitement gonadotoxique, le taux d'accouchement chez les couples ayant bénéficié d'un transfert d'embryons congelés après rémission était de 30 % (95 %, IC = 6,7-65,3 %) [29]. Si l'on compare ce taux avec celui publié par l'agence de la biomédecine au moment de l'étude (14,3 % en

France, ABM 2010), le taux d'accouchement semblerait supérieur à celui obtenu après transfert d'embryons congelés dans une population de couples infertiles.

III. CRYOCONSERVATION DE TISSU OVARIEN [32]

L'objectif de la cryoconservation de tissu ovarien est de cryoconserver le plus possible de follicules de réserve présents au sein du cortex ovarien. À ce stade, les ovocytes sont immatures. Selon les équipes, une ovariectomie totale ou des fragments de cortex ovarien sont prélevés par cœlioscopie, idéalement à l'aide d'un montocard transombilical pour éviter plusieurs cicatrices [33]. Le cortex ovarien est en général congelé par congélation lente [34], la taille des fragments variant d'une équipe à une autre. Certains auteurs proposent aussi d'y associer une aspiration des ovocytes immatures des follicules antraux présents dans le cortex avant sa congélation afin de maturer les ovocytes *in vitro*, mais le taux de maturation de cette technique additionnelle est très faible (3,1 %) [35].

III.1. Indications

La cryoconservation de tissu ovarien peut être réalisée à tout âge ; mais c'est la seule technique possible avant la puberté chez l'enfant. Cette technique, jugée encore expérimentale pour certains en raison du peu de recul et du faible nombre d'enfants nés [32], est en général proposée seule ou en association avec d'autres techniques en cas de traitement jugé stérilisant, comme en cas de conditionnement pré-greffe utilisant de fortes doses d'agents alkylants.

III.2. Limites de la technique

Concernant le devenir des fragments de tissu ovarien après congélation et réchauffement, la problématique est de maturer des ovocytes immatures présents dans le cortex ovarien en ovocytes matures. La folliculogénèse *in vitro* en est encore au stade de la recherche et permettrait idéalement de réaliser en laboratoire une folliculogénèse qui dure normalement près de 6 mois chez la femme

in vivo. Des naissances ont été décrites chez la souris [36] et des travaux encourageants sont en cours chez le primate non humain [37]. Certaines équipes travaillent au développement d'un « ovaire artificiel » par encapsulation des follicules primordiaux dans des matrices de fibrine pour y faire croître et maturer les follicules [38].

En cas de désir de grossesse, la plupart des équipes proposent la réalisation d'une autogreffe orthotopique, c'est-à-dire en greffant des fragments de cortex ovarien au niveau de l'ovaire laissé en place ou au niveau de la fossette ovarienne [39]. La fonction ovarienne endocrine « reprend » au bout de 4-5 mois avec des grossesses obtenues soit de façon spontanée, soit après fécondation *in vitro*. Quelques équipes ont ainsi rapporté la possibilité d'induire la puberté chez des petites filles par autogreffe de fragments de cortex ovarien [40, 41]. Si la cryoconservation de tissu ovarien fait partie du soin car prévue par la loi de bioéthique, l'autogreffe des fragments de tissu ovarien est toujours considérée en France comme de la recherche et nécessite d'inclure les patientes dans un protocole de recherche clinique.

La greffe de tissu ovarien a comme limite un risque potentiel de réintroduction de cellules cancéreuses, en particulier dans les leucémies. L'étude de Dolmans *et al.* avait montré par PCR sur des ovaires humains histologiquement sains la présence de cellules tumorales dans 33 % des ovaires de patientes atteintes de leucémie myéloïde chronique et dans 70 % des cas de leucémie lymphoblastique aiguë [42]. Cette étude a ensuite montré qu'une xénogreffe de fragments de cortex humain contenant de la maladie résiduelle à des souris NUDE entraînait des lésions péritonéales leucémiques. Ainsi, devant le potentiel malin des cellules leucémiques présentes dans le cortex ovarien congelé, de nombreuses équipes ne proposent plus cette technique de préservation de la fertilité, ni de possibilité d'autogreffe, sauf dans le cadre de protocoles de recherche [43]. L'étude de Greve *et al.* a montré des résultats plus rassurants en greffant à des souris NUDE du cortex ovarien de 25 patientes atteintes de leucémie aiguë, prélevé chez des patientes en rémission complète après une première ligne de chimiothérapie [44]. Aucune des souris greffées dans cette étude n'avait présenté de lésion péritonéale, contrairement à l'étude de Dolmans *et al.*, chez qui le tissu ovarien avait été prélevé avant toute chimiothérapie.

III.3. Chances de grossesse

La première naissance après greffe de tissu ovarien a été rapportée par l'équipe belge de Jacques Donnez en 2004 [45]. Malgré les efforts pour colliger les résultats de la part des grandes équipes [39, 46], il n'existe malheureusement pas de registres internationaux exhaustifs pour connaître précisément le nombre de greffes et de naissances. En France, d'après les dernières données du GRECOT (groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule), plus de 1 800 patientes ont bénéficié d'une cryoconservation de tissu ovarien, avec à ce jour une trentaine de greffes, plusieurs grossesses et 5 enfants nés après des greffes réalisées à Besançon, Limoges, Paris et Lyon. Dans le monde, une trentaine d'enfants seraient nés grâce à cette technique. L'étude multicentrique de Donnez *et al.* rapporte la naissances de 12 enfants pour 60 patientes greffées, ce qui laisserait espérer un taux de naissance de 20 % par autogreffe de tissu ovarien [39]. En revanche, aucune naissance n'a à ce jour été rapportée chez une femme adulte chez qui le tissu ovarien a été prélevé avant la puberté.

IV. MATURATION OVOCYTAIRE *IN VITRO* (MIV) [47, 48]

La maturation *in vitro* (MIV) consiste en un recueil d'ovocytes au stade de vésicule germinative à partir des follicules antraux, puis à leur mise en culture dans des milieux spécifiques en vue d'obtenir des ovocytes matures. Seuls les ovocytes ayant mûri *in vitro* seront aptes à être fécondés.

IV.1. Indications

L'intérêt de la MIV est d'éviter une stimulation ovarienne. La MIV permet de prélever des ovocytes à n'importe quel moment du cycle, sans altération de leur potentiel, ce qui rend cette technique intéressante chez des femmes devant démarrer un traitement anticancéreux en urgence. Il est en effet possible de réaliser le recueil ovocytaire en phase folliculaire ou lutéale, les ovocytes mûris *in vitro* pouvant secondairement être vitrifiés ou fécondés avant cryoconservation embryonnaire. Il a été montré que le nombre d'ovocytes

recueillis, les taux de maturation ovocytaire, les taux de fécondation ainsi que le nombre d'ovocytes matures et/ou d'embryons congelés ne diffèrent pas selon la phase du cycle à laquelle était pratiquée la MIV [49].

Le cancer du sein est à ce jour la principale indication de MIV pour la préservation de la fertilité féminine. La stimulation par gonadotrophines hypophysaires en vue d'une vitrification d'ovocytes matures induit une augmentation des estrogènes circulants, potentiellement délétère dans les cancers hormono-dépendants. Malgré l'émergence de protocoles de stimulation ovarienne visant à maintenir des valeurs d'estradiol sérique dans des valeurs quasi physiologiques, l'utilisation de gonadotrophines exogènes reste théoriquement contre-indiquée dans le cancer du sein. Ainsi, la MIV semble être la stratégie de préservation de la fertilité la moins risquée pour congeler des ovocytes, surtout en cas de chimiothérapie néoadjuvante quand la tumeur est encore en place [50].

Un des autres intérêts majeurs de la MIV est de pouvoir être associée à une congélation de cortex ovarien, ce qui permet de diversifier les techniques de préservation de la fertilité pour une même patiente. En effet, la cryoconservation de cortex permet uniquement de stocker des petits follicules primordiaux ou primaires, les follicules antraux résistants peu à la congélation [51]. L'association de ces techniques permet d'offrir aux patientes des possibilités de grossesses sans procédure invasive, via l'utilisation des ovocytes vitrifiés. Pour les équipes proposant cette stratégie, le recueil ovocytaire est en général réalisé *in vivo*, par ponction transvaginale échoguidée, avant que le prélèvement de cortex ne soit pratiqué par cœlioscopie. Cependant, il est également possible de recueillir les ovocytes immatures *ex vivo*, au laboratoire après ovariectomie [52].

Cette combinaison des techniques peut s'avérer particulièrement intéressante lorsque la transplantation du cortex cryoconservé ne peut être encore envisagée, notamment dans les contextes de pathologies à fort risque d'invasion ovarienne par les cellules malignes, comme certaines hémopathies [53]. Dans ces situations, la vitrification ovocytaire semble être la meilleure stratégie de préservation de la fertilité mais celle-ci n'est pas toujours possible en cas de chimiothérapie urgente. Ainsi, lorsque la stimulation ovarienne n'est pas envisageable par manque de temps, la cryoconservation de cortex ovarien est le plus souvent proposée à ces jeunes patientes, informées qu'elles ne pourront pas, en l'état actuel des connaissances, bénéficier d'une autogreffe compte tenu du risque de réintroduction de cellules malignes. Dans ce cas, l'indication de cryoconservation de tissu ovarien

parie sur la future émergence de techniques de folliculogénèse *in vitro* qui permettraient d'obtenir, au laboratoire, des follicules matures à partir de follicules primordiaux, sans nécessité de greffe et donc sans risque de réintroduction de cellules malignes. Cependant, ces techniques sont encore au stade de la recherche fondamentale. Ainsi, la MIV associée au prélèvement de cortex pourrait représenter une méthode de préservation de la fertilité, dénuée de risque de transmission de cellules malignes. Proposer une MIV combinée au prélèvement de tissu ovarien semble fondamentale d'un point de vue éthique, dans un contexte de préservation de la fertilité pour des jeunes femmes susceptibles d'avoir de la maladie résiduelle dans leurs ovaires.

IV.2. Limites de la technique

Très peu d'équipes en France proposent cette technique, jugée pour d'autres encore trop expérimentale pour être proposée comme technique de préservation de la fertilité [8]. Seule une certaine proportion des ovocytes immatures recueillis lors de la ponction ont la capacité de murer *in vitro* puis d'être fécondés, les taux de maturation variant entre 20 et 80 % selon les études [54]. Il semble donc primordial d'améliorer ces techniques de MIV, vraisemblablement en optimisant les milieux de culture [54]. Suite à la ponction, les ovocytes peuvent être cryoconservés avant ou après la MIV (au stade immature de vésicule germinale, ou au stade mature de métaphase II). Les taux de maturation semblent meilleurs lorsque les ovocytes sont maturés d'emblée et vitrifiés au stade de métaphase II, par rapport à une congélation plus précoce [55].

IV.3. Chances de grossesse

Si une grossesse a été rapportée dès le début des années 80 après MIV d'ovocytes recueillis immatures dans les suites d'une stimulation ovarienne, il a fallu environ treize ans après la première naissance post-fécondation *in vitro* (FIV) pour que la première grossesse après MIV sans administration de gonadotrophines exogènes soit rapportée chez la femme en 1991 [56]. Le nombre d'ovocytes matures congelés est le principal critère actuel de « réussite » des tentatives de MIV dans le cadre de la préservation de la fertilité car il est potentiellement corrélé aux chances de grossesses futures. Cependant, le nombre optimal d'ovocytes MIV vitrifiés nécessaire à l'obtention d'une grossesse n'est

actuellement pas connu du fait du faible recul de cette technique en préservation de la fertilité. Dans le cadre des programmes de FIV conventionnelle, ce nombre a été estimé entre 8 et 15 [57], mais ces résultats ne semblent pas transposables à la MIV.

La MIV est une stratégie relativement récente pour la préservation de la fertilité, et peu d'études sont disponibles pour estimer les résultats de la MIV dans ce cadre [58]. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis varie entre 8 et 17. Les taux de maturation *in vitro* varient entre 48 et 79 %, ce qui semble être équivalent à ceux rapportés chez des femmes infertiles sans pathologie cancéreuse. Enfin, la moyenne du nombre total d'ovocytes matures vitrifiés varie entre 6 et 12, ce qui est similaire aux résultats obtenus en stimulation ovarienne avec un protocole utilisant les inhibiteurs de l'aromatase.

La MIV constitue une technique bien établie pour le traitement de l'infertilité chez les patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). À ce jour dans le monde sont rapportées plus de 5 000 naissances post-MIV chez des patientes SOPK ou normo-ovulantes en dehors du cadre de la préservation de la fertilité [59]. Les résultats rapportés après vitrification d'ovocytes maturés *in vitro* semblent moins bons que ceux obtenus avec la même technique de congélation appliquée à des ovocytes maturés *in vivo* après stimulation ovarienne [60], même si certaines équipes rapportent des taux de grossesse comparables à ceux de la FIV conventionnelle dans certains cas sélectionnés [61]. De plus amples études sont nécessaires afin d'évaluer précisément les chances de grossesse post-MIV.

Dans le cadre de la préservation de la fertilité féminine, la première grossesse a été rapportée en 2014 grâce à des ovocytes maturés *in vitro* [62]. Les ovocytes ont été ponctionnés *ex vivo* après ovariectomie chez une jeune patiente présentant une tumeur ovarienne de type « borderline ». Plus de données et de recul sont nécessaires pour connaître le réel potentiel de ces ovocytes maturés *in vitro*, cryoconservés dans les situations de pathologie cancéreuse.

Concernant les risques potentiels pour les enfants nés après MIV, les données sont rassurantes : il ne semble pas y avoir d'augmentation des taux d'anomalies fœtales ou néo-natales comparativement aux enfants issus de FIV classique ou de grossesses naturelles, en particulier pas plus de maladies génétiques soumises à l'empreinte [61, 63].

CONCLUSION

Étant donné l'amélioration des chances de survie après cancer et le poids médico-légal croissant de l'information à donner aux patientes avant traitement gonadotoxique, il semblerait maintenant nécessaire d'harmoniser les pratiques de préservation de la fertilité féminine, idéalement dans le cadre de réseaux d'oncofertilité, afin d'offrir aux patientes atteintes d'un cancer les mêmes opportunités de soins sur le territoire français [49].

La préservation des gamètes en vue d'une utilisation future en assistance médicale à la procréation (AMP) après traitement anti-cancéreux doit s'inscrire dans le parcours personnalisé de soins des enfants et des femmes jeunes en âge de procréer dès qu'un traitement gonadotoxique est envisagé. Chez la femme, l'information est parfois difficile quand les techniques de préservation de la fertilité sont limitées par une réserve ovarienne folliculaire déjà altérée au moment du diagnostic de cancer. L'organisation de ces techniques est parfois compliquée sur le plan logistique. La coopération entre oncologues et médecins de la reproduction doit être étroite et bien codifiée pour tenter de préserver des gamètes ou du tissu germinale en retardant au minimum le début du traitement anti-cancéreux. La balance risque-bénéfice de chaque stratégie doit être évaluée de façon personnalisée, avec le plus d'objectivité possible sur les chances de grossesse ultérieure offertes à la patiente. Chaque patiente doit être informée des risques mais aussi et surtout des inconnues concernant les chances de grossesse qui lui seront offertes en cas de réutilisation. D'autre part, l'information devra ne pas sous-estimer la possibilité d'une grossesse spontanée même après des chimiothérapies très toxiques [64], devant faire envisager une contraception en cas d'absence de désir de grossesse.

Actuellement, bien que de nombreux auteurs s'accordent sur l'intérêt de créer des centres de références d'oncofertilité avec des registres de suivi [65], il n'existe pas à notre connaissance de fichiers ni internationaux, ni nationaux colligeant spécifiquement le suivi au long cours des enfants nés d'ovocytes, d'embryons ou de tissu germinale congelés dans le cadre d'une préservation de la fertilité.

Bibliographie

- [1] ETUDVICAN14. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer. 2014.
- [2] Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4831-41.
- [3] Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* 1998;30:137-42.
- [4] Shaw JM, Oranratnachai A, Trounson AO. Fundamental cryobiology of mammalian oocytes and ovarian tissue. *Theriogenology* 2000;53:59-72.
- [5] Mazur P, Seki S, Pinn IL, Kleinhans FW, Edashige K. Extra- and intracellular ice formation in mouse oocytes. *Cryobiology* 2005;51:29-53.
- [6] Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. Contrôle génétique du capital folliculaire. *EMC - Gynécologie* 2013;8:1-7. doi:10.1016/S0246-1064(12)44333-X.
- [7] Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5:e8772.
- [8] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1214-23.
- [9] Fahy GM, MacFarlane DR, Angell CA, Meryman HT. Vitrification as an approach to cryopreservation. *Cryobiology* 1984;21:407-26.
- [10] Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999;14:3077-9.
- [11] 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 Oxf Engl* 2012;27:1606-12. doi:10.1093/humrep/des088.
- [12] Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769-76.
- [13] ACOG: Committee Opinion No. 584: oocyte cryopreservation. *Obstet Gynecol* 2014;123:221-2. doi:10.1097/01.AOG.0000441355.66434.6d.
- [14] Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010;20:280-5.
- [15] 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* 2014;29:159-76. doi:10.1016/j.rbmo.2014.03.024.
- [16] Lawrenz B, Fehm T, von Wolff M, Soekler M, Huebner S, Henes J *et al.* Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma-evaluation by using anti-müllerian hormone and retrieved oocytes. *Fertil Steril* 2012;98:141-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.04.021.
- [17] Schenker JG, Meirou D, Schenker E. Stress and human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:1-8.
- [18] Rossi BV, Ashby RK, Srouji SS. Embryo banking between induction and consolidation chemotherapy in women with leukemia. *Fertil Steril* 2011;96:1412-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.038.
- [19] Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging (Albany NY)* 2011;3:782-93.
- [20] Meirou D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod Oxf Engl* 2001;16:632-7.
- [21] Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1171-83.
- [22] Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005:72-6.
- [23] Decanter C, Gligorov J. Oocyte/embryo cryopreservation before chemotherapy for breast

cancer. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2011;39:501-3. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.07.011.

[24] Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003; 18:90-5.

[25] Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.019.

[26] Stoop D, Ermini B, Polyzos NP, Haentjens P, De Vos M, Verheyen G *et al.* Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27:2030-5. doi:10.1093/humrep/des131.

[27] Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99:1994-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.02.004.

[28] Cobo A, Remohí J, Chang CC, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online* 2011;23:341-6.

[29] 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 Oxf Engl* 2013;28:2381-8. doi:10.1093/humrep/det268.

[30] Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014;102:19-26. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.027.

[31] Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziell A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:125-33. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.014.

[32] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:1237-43. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.052.

[33] Kikuchi I, Kagawa N, Silber S, Kuwayama M, Takehara Y, Aono F *et al.*

Oophorectomy for fertility preservation via reduced-port laparoscopic surgery. *Surg Innov* 2013;20:219-24. doi:10.1177/1553350612449074.

[34] Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2005;10:729-34.

[35] Wilken-Jensen HN, Kristensen SG, Jeppesen JV, Yding Andersen C. Developmental competence of oocytes isolated from surplus medulla tissue in connection with cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:32-7. doi:10.1111/aogs.12264.

[36] O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ. A revised protocol for *in vitro* development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod* 2003;68:1682-6. doi:10.1095/biolreprod.102.013029.

[37] Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. *Fertil Steril* 2013;99:1523-33. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.043.

[38] Luyckx V, Dolmans M-M, Vanacker J, Legat C, Fortuño Moya C, Donnez J *et al.* A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertil Steril* 2014;101:1149-56. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.025.

[39] Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT *et al.* Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99:1503-13. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.030.

[40] Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49:911-4. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.028.

[41] Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588. doi:10.1016/S0140-6736(11)61781-9.

[42] Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J.

- Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;116:2908-14.
- [43] Amiot C, Angelot-Deletre F, Zver T, Alvergnas-Vieille M, Saas P, Garnache-Ottou F *et al.* Minimal residual disease detection of leukemic cells in ovarian cortex by eight-color flow cytometry. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28:2157-67. doi:10.1093/humrep/det126.
- [44] Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M *et al.* Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood* 2012;120:4311-6. doi:10.1182/blood-2012-01-403022.
- [45] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
- [46] Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J *et al.* A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:305-14. doi:10.1007/s10815-013-9952-x.
- [47] Chian R-C, Uzelac PS, Nargund G. *In-vitro* maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril* 2013;99:1173-81. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.141.
- [48] Berwanger AL, Finet A, El Hachem H, le Parco S, Hesters L, Grynberg M. New trends in female fertility preservation: *in-vitro* maturation of oocytes. *Future Oncol Lond Engl* 2012;8:1567-73. doi:10.2217/fon.12.144.
- [49] Maman E, Meirou D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A. Luteal phase oocyte retrieval and *in-vitro* maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;95:64-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.064.
- [50] Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;99:1182-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.090.
- [51] Gosden RG. Gonadal tissue cryopreservation and transplantation. *Reprod Biomed Online* 2002;4(1):64-7.
- [52] Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian R-C. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by *in-vitro* maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89:567-72. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.090.
- [53] Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013;99:1514-22. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.027.
- [54] Combelles CMH, Chateau G. The use of immature oocytes in the fertility preservation of cancer patients: current promises and challenges. *Int J Dev Biol* 2012;56:919-29. doi:10.1387/ijdb.120132cc.
- [55] Lee JA, Sekhon L, Grunfeld L, Copperman AB. *In-vitro* maturation of germinal vesicle and metaphase I eggs prior to cryopreservation optimizes reproductive potential in patients undergoing fertility preservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:168-73. doi:10.1097/GCO.000000000000062.
- [56] Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after *in vitro* fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture *in-vitro* and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991;55:109-13.
- [57] Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;26:1768-74. doi:10.1093/humrep/der106.
- [58] Lee JA, Sekhon L, Grunfeld L, Copperman AB. *In-vitro* maturation of germinal vesicle and metaphase I eggs prior to cryopreservation optimizes reproductive potential in patients undergoing fertility preservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:168-73. doi:10.1097/GCO.000000000000062.
- [59] Chian R-C, Uzelac PS, Nargund G. *In-vitro* maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril* 2013;99:1173-81. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.141.
- [60] Chian R-C, Huang JYJ, Gilbert L, Son W-Y, Holzer H, Cui SJ *et al.* Obstetric outcomes following vitrification of *in-vitro* and *in-vivo* matured oocytes. *Fertil Steril* 2009;91:2391-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.014.
- [61] Son W-Y, Lee S-Y, Yoon S-H, Lim J-H. Pregnancies and deliveries after transfer of human blastocysts derived from *in-vitro* matured oocytes in *in-vitro* maturation cycles. *Fertil Steril*

2007;87:1491-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.027.

[62] Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M *et al.* First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in-vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. Hum Reprod Oxf Engl 2014;29:276-8. doi:10.1093/humrep/det420.

[63] Fadini R, Mignini Renzini M, Guarnieri T, Dal Canto M, De Ponti E, Sutcliffe A *et al.* Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from *in vitro* or

in vivo matured oocytes in *in-vitro* maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. Hum Reprod Oxf Engl 2012;27:3601-8. doi:10.1093/humrep/des359.

[64] Assouline E, Crocchiolo R, Prebet T, Broussais F, Coso D, Gamberre M *et al.* Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:704-10. doi:10.1016/j.clml.2013.05.014.

[65] De Ziegler D, Streuli I, Vasilopoulos I, Decanter C, This P, Chapron C. Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. Fertil Steril 2010;93:691-6.

Préservation de la fertilité et cancer du sein

M. COMTET ^{1a}, C. SONIGO ^{1a, 2}, N. SERMONDADE ^{1b}, C. SIFER ^{1b},
M. GRYNBERG ^{1a, 2, 3, *}
(Bondy, Saint-Denis, Paris)

Résumé

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer, et se caractérise par un très fort taux de guérison, tenant en particulier aux progrès diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, les jeunes patientes ayant survécu à un cancer du sein voient souvent leur fertilité altérée, notamment du fait de la gonadotoxicité des traitements chimiothérapeutiques reçus. Ainsi, nombreuses d'entre elles sont désormais adressées en consultation d'oncofertilité, afin de discuter la mise en place de mesures de préservation de la fertilité avant tout traitement. La cryopréservation embryonnaire et/ou ovocytaire après stimulation ovarienne constitue actuellement la meilleure méthode de préservation de la fertilité féminine. Cependant, les patientes atteintes de cancers du sein ont une contre-indication théorique à l'administration de gonadotrophines exogènes du fait de l'hormono-dépendance de leur pathologie, et n'ont

1 - Hôpital Jean Verdier - AP-HP - Avenue du 14 juillet - 93140 Bondy

a - Service de médecine de la reproduction

b - Service de biologie de la reproduction

2 - Université Paris XIII - 2 rue de la Liberté - 93200 Saint-Denis

3 - Université Paris Diderot - INSERM U1133 - CNRS UMR 8251 - Paris

* Correspondance : michael.grynberg@jvr.aphp.fr

par ailleurs parfois pas le temps de se voir proposer une stimulation ovarienne lorsque la chimiothérapie est urgente et néoadjuvante. D'autres options sont de ce fait venues s'intégrer dans la stratégie de préservation de la fertilité de ces patientes, telles que les stimulations avec létrozole, la maturation ovocytaire in vitro et la cryopréservation de tissu ovarien. L'ensemble de ces techniques et la stratégie de prise en charge en oncofertilité seront discutés dans ce chapitre.

Mots clés : préservation de la fertilité, cancer du sein, MIV, cryopréservation de tissu ovarien

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente environ 30 % des tumeurs malignes survenant chez la femme en âge de procréer [1]. Par ailleurs, environ 10 à 15 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes préménopausiques [2, 3]. L'amélioration des outils diagnostiques et la généralisation du dépistage du cancer du sein par mammographie permet désormais de diagnostiquer les pathologies mammaires malignes à des stades précoces. Les traitements locorégionaux, la chimiothérapie, les modulateurs hormonaux (tamoxifène, agonistes de la GnRH) et les anti-récepteurs de l'*Epidermal Growth Factor 2* ont permis de significativement améliorer les taux de survie qui atteignent jusqu'à 98 % en cas de tumeurs localisées [4-6]. Cependant, l'ensemble de ces traitements systémiques va impacter négativement le potentiel de fertilité féminin, principalement par deux mécanismes : i) la réduction du stock de follicules primordiaux en rapport avec l'action directe de la chimiothérapie [7] ; ii) le vieillissement ovarien physiologique des femmes pour qui le projet de grossesse va devoir être différé d'au moins 2 à 5 ans selon l'hormono-sensibilité de la tumeur [8]. Ce dernier point est loin d'être négligeable quand on sait que la

moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est de 32,9 ans [9], et qu'avec le recul de l'âge de la première grossesse, nombreuses sont les femmes qui n'auront alors pas encore accompli ou totalement réalisé leur projet de grossesse [10]. En conséquence, le cancer du sein de la femme jeune va soulever la problématique de la fertilité post-traitement. En effet, un questionnaire adressé par email à 657 femmes de moins de 40 ans, ayant survécu à un cancer du sein, a permis de montrer que 57 % d'entre elles se sentaient inquiètes par rapport à leur fertilité. Vingt-neuf pour cent auraient accepté de recevoir un traitement moins gonadotoxique, au prix d'une augmentation du risque de récurrence. Enfin, seulement 51 % des ces patientes estimaient que les problématiques relatives à la fertilité au moment du diagnostic et du traitement avaient été correctement discutées [11].

Ainsi, les sociétés savantes internationales, notamment l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'*International Society for Fertility Preservation* (ISFP) ont émis des recommandations quant à l'importance, pour toute femme en âge de procréer, devant recevoir un traitement possiblement gonadotoxique, d'être adressée à un spécialiste en oncofertilité, qui pourra l'informer sur l'impact des traitements sur la fonction de reproduction ainsi que sur les techniques de préservation de la fertilité [12-14].

I. FERTILITÉ APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE, HORMONOTHÉRAPIE ET RADIOTHÉRAPIE

Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée chez les femmes atteintes de cancers du sein dépend d'une part du type de chimiothérapie administrée (types de molécules, durée et doses cumulatives), de l'âge de la patiente et de son statut folliculaire basal pré-traitement [13, 15].

Les agents chimiothérapeutiques provoquent une toxicité ovarienne directe, par atteinte à la fois des cellules somatiques (cellules de la *granulosa*) et des cellules germinales, responsable d'une apoptose folliculaire et de dommages vasculaires ovariens [15]. Plus récemment, l'hypothèse d'une activation folliculaire ou « burn-out » a émergé pour expliquer la gonadotoxicité des drogues utilisées. En effet, la chimiothérapie, en détruisant les follicules en croissance, provoquerait une levée des mécanismes d'inhibition permettant au pool de follicules primordiaux de rester quiescents. Ce phénomène va provoquer l'entrée

en croissance brutale de ces follicules, conduisant à une accélération de l'atréisie et une perte du stock de follicules primordiaux [16].

Parmi les drogues utilisées en chimiothérapie pour cancer du sein, les agents alkylants tels que le cyclophosphamide sont considérés comme hautement gonadotoxiques, tandis que les anthracyclines (doxorubicine) et les anti-métabolites (5-fluorouracil) sont associés à des risques respectivement intermédiaires et bas. Les études concernant les taxanes ont conduit à des résultats discordants [17]. Les taux d'insuffisance ovarienne prématurée après chimiothérapie pour cancer du sein varient de 0 à 70 %, et sont dépendants de l'âge des patientes, du protocole utilisé. Les protocoles CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracil), CEF (cyclophosphamide, épirubicin, 5-fluorouracil) et CAF (cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil) induisent des aménorrhées et des insuffisances ovariennes prématurées dans moins de 20 % chez les femmes de moins de 30 ans, 30 % à 70 % chez celles âgées de 30 à 39 ans, et plus de 80 % après 40 ans [12, 14-17]. Par ailleurs, 4 cycles d'AC (adriamycin, cyclophosphamide) ou 4 cycles de docétaxel ont montré une moindre gonadotoxicité avec des aménorrhées chez 6 % des femmes de moins de 31 ans, 12 % de celles comprises entre 31 et 39 ans et 35 % de celles de plus de 40 ans [18].

Bien que l'irradiation pelvienne ait un impact négatif sur la fonction ovarienne, le type de radiothérapie classiquement utilisé en cas de cancer du sein ne semble pas être gonadotoxique. En effet, sur les 50 Gy habituellement délivrés, seuls 2,2 à 2,6 centigrays atteignent le pelvis et les ovaires, ce qui constitue une dose relativement éloignée de celle induisant des insuffisances ovariennes prématurées (15 Gy) [16, 19].

De plus, si le tamoxifène peut causer des aménorrhées réversibles dans 25 à 30 % des cas, il n'altère pas directement la fonction ovarienne [20]. Cependant, sa durée d'administration, classiquement de 5 ans et peut-être même plus si l'on en croit une étude récente [21], va impacter sur la fertilité via le déclin physiologique de la fonction ovarienne, particulièrement après l'âge de 35 ans [22].

II. MARQUEURS DU STATUT FOLLICULAIRE OVARIEN

L'aménorrhée chimio-induite a historiquement été utilisée comme le principal marqueur de réduction de la fonction ovarienne. Cependant, de nombreux travaux ont montré une réduction significative

de la réserve ovarienne après chimiothérapie, y compris après récupération de cycles menstruels réguliers [23]. De plus, le retour d'une activité menstruelle n'empêche pas nécessairement la survenue d'une ménopause précoce chez certaines patientes [24]. Ainsi, des études plus récentes se sont focalisées sur l'utilisation des marqueurs du statut folliculaire ovarien pour tenter de prédire la fertilité post-traitement des femmes atteintes de cancers du sein. En particulier la mesure du compte folliculaire antral et le dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne (AMH) ont fait l'objet d'une attention particulière [25]. Il a ainsi été démontré une baisse extrêmement importante de ces 2 paramètres au décours de la chimiothérapie [26-28]. De plus, les valeurs d'AMH sérique chez les femmes ayant récupéré des cycles réguliers après le traitement sont moindres que celles retrouvées chez des femmes contrôles indemnes de pathologie cancéreuse [29]. Par ailleurs, Anderson *et al.* ont montré, sur une cohorte prospective de patientes atteintes de cancers du sein, que l'AMH sérique pré-traitement pouvait prédire la fonction ovarienne à long terme après chimiothérapie [30]. Ainsi, mesurer les concentrations sériques d'AMH avant un traitement gonadotoxique pourrait prédire la récupération d'une fonction ovarienne après traitement [31]. Cependant, ces données nécessitent d'être validées sur de plus amples cohortes. Ce point est d'autant plus crucial que ni l'AMH, ni le compte folliculaire antral n'ont à ce jour été en mesure de prédire les taux de grossesses. En effet, si ces marqueurs sont étroitement corrélés à la réponse à la stimulation ovarienne chez des patientes devant recevoir une administration de gonadotrophines exogènes [25], ils ne sont pas prédictifs des taux de grossesse, et des naissances ont été rapportées chez des patientes avec des valeurs d'AMH indétectables [32].

III. STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN

L'incapacité à prédire de manière fiable la fertilité post-traitement d'une patiente donnée a conduit au développement de multiples techniques de préservation de la fertilité. Actuellement, plusieurs options peuvent être envisagées chez les patientes atteintes de cancer du sein, idéalement avant l'initiation de toute chimiothérapie [12-14]. Le choix de la stratégie dépendra de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne, du type de cancer (hormono-dépendant ou non), du

type et de la durée du traitement, du temps avant le début de la chimiothérapie, de la présence d'un partenaire stable et de la décision de la patiente. En France, ce choix n'est pas dicté par l'aspect financier dans la mesure où l'ensemble de ces techniques font l'objet d'une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie.

III.1. Analogue de la GnRH (GnRHa)

La suppression ovarienne par administration d'un GnRHa, en cours de chimiothérapie, a été proposée comme une des modalités de préservation de la fonction ovarienne [33]. Le rationnel est de considérer que la destruction, par les agents chimiothérapeutiques, des follicules engagés dans le processus de maturation est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de FSH à travers une perte du rétro-contrôle négatif. L'augmentation de cette hormone induirait, à son tour, l'entrée en croissance d'un certain nombre de follicules, alors exposés aux effets des traitements gonadotoxiques, à l'origine d'une déplétion folliculaire. Par conséquent, le fait d'administrer un GnRHa en effondrant les sécrétions sériques de FSH pourrait contrecarrer ce processus [34].

Cependant, il est à noter que la FSH n'est active que sur les follicules à partir du stade antral et que les mécanismes impliqués dans l'entrée en croissance des follicules primordiaux sont pour le moment inconnus mais ne semblent pas impliquer cette hormone. De plus, il est bien établi que chez les jeunes filles prépubères dont les sécrétions de FSH par l'hypophyse sont extrêmement basses, la chimiothérapie est à l'origine d'un certain degré d'altération du stock folliculaire. Par conséquent, ces données rendent caduques la théorie d'un possible effet des GnRHa dans le but de préserver la fonction ovarienne.

D'autres hypothèses ont été avancées pour justifier le possible effet protecteur du blocage ovarien : i) diminution de l'exposition des ovaires aux produits toxiques de par l'hypo-estrogénie et l'hypo-perfusion utéro-ovarienne qui en découle ; ii) *up-regulation* par la GnRH de la sphingosine 1 phosphate, molécule dont les effets anti-apoptotiques ovariens sont prouvés en cas de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Cette dernière hypothèse semble la seule valable à l'heure actuelle [35].

Dans une méta-analyse colligeant les données de 11 études prospectives, Kim *et al.* ont montré que la co-administration d'un GnRHa en cours de chimiothérapie s'associait à une augmentation du maintien de la fonction ovarienne post-chimiothérapie. Cependant, l'analyse séparée

de 3 des études prospectives incluses dans la méta-analyse ne montrait aucune efficacité des GnRHa. De plus, une autre méta-analyse portant sur 5 études et plus de 500 patientes préménopausées atteintes de cancers du sein n'a pas permis de démontrer d'effet bénéfique des GnRHa sur les taux d'aménorrhée et de grossesse post-chimiothérapie [36]. Cependant, un moindre taux d'insuffisance ovarienne était rapporté chez les femmes ayant reçu des GnRHa [37]. Récemment, deux travaux sont encore venus relancer l'intérêt de ces molécules dans la stratégie de préservation de la fertilité féminine [38, 39].

L'utilisation de GnRHa expose à des effets indésirables notables tels que des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale ainsi qu'une perte osseuse en rapport avec l'hypo-estrogénie induite.

À ce jour, l'utilisation des GnRHa, en cours de chimiothérapie, est considérée comme expérimentale, peu efficace et à ne pas pratiquer en dehors d'essais thérapeutiques [40].

III.2. Cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne

Pendant longtemps, la seule stratégie de préservation de la fertilité considérée comme non expérimentale d'un point de vue scientifique était la cryopréservation embryonnaire après stimulation ovarienne [12-14]. En effet, la congélation embryonnaire est utilisée depuis plus de 30 ans en assistance médicale à la procréation, avec des protocoles en constante modification dans le but d'améliorer leur efficacité [41]. Il existe 2 méthodes de cryopréservation : la congélation lente et la vitrification. La congélation lente combine des descentes lentes et contrôlées en température avec de faibles concentrations en cryoprotectants. Au cours des dernières années, elle a été supplantée par la vitrification, qui fait appel à de fortes concentrations d'agents cryoprotectants et un refroidissement ultra-rapide sans formation de cristaux de glace [42, 43].

La fécondation des ovocytes matures recueillis à l'issue de la stimulation ovarienne peut se faire par fécondation *in vitro* conventionnelle (FIV) ou *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI). Les embryons obtenus sont congelés au stade zygote, ou après 2-3 jours de culture en fonction de la politique de centre.

L'utilisation des embryons congelés fera l'objet d'une discussion multidisciplinaire, nécessitant notamment l'accord de l'oncologue. Elle nécessitera une préparation endométriale basée sur l'administration d'estrogènes et de progestérone. Un ou 2 embryons ayant résisté à la

décongélation pourront ensuite être transférés dans l'utérus. Les données les plus récentes montrent des résultats similaires que la méthode de congélation ait été lente ou en vitrification. Cependant, cette dernière tend à se généraliser [42, 43]. Les taux de grossesse après transferts d'embryons congelés peuvent atteindre 40-50 %, soit des résultats identiques à ceux obtenus avec des embryons frais [42, 43].

Depuis janvier 2013, la cryopréservation ovocytaire n'est plus considérée comme expérimentale [44]. Elle constitue une alternative à la congélation embryonnaire, en particulier pour les femmes n'ayant pas de partenaire stable. La technique nécessite classiquement une stimulation ovarienne et un recueil ovocytaire [13, 14, 44]. La vitrification, contrairement à ce qui a été observé avec les embryons, a permis une nette amélioration de la survie ovocytaire, des taux de fécondation et des taux de grossesse comparativement à la congélation lente [45]. Ainsi, les résultats les plus récents rapportent des taux de survie ovocytaires de 90-95 %, et des taux de fécondation et de grossesse identiques à ceux obtenus avec des ovocytes frais [44-47]. De plus, les données concernant l'état de santé des enfants issus de congélation ovocytaire sont tout à fait rassurantes, même si elles restent limitées dans le cadre de l'oncofertilité [44, 48, 49].

La principale limite des protocoles de stimulation ovarienne réside dans le fait de se trouver, en cas de cancer du sein, dans une pathologie hormono-dépendante. En effet, l'administration de gonadotrophines exogènes conduit à des concentrations sériques d'estradiol supra-physiologiques qui atteignent 10 à 20 fois les taux obtenus au cours d'un cycle naturel [50]. Les patientes sont, par conséquent, exposées au risque théorique de stimuler des cellules malignes porteuses de récepteurs aux estrogènes. Un certain nombre de données suggère par ailleurs que les estrogènes peuvent également avoir un effet mitogénique indirect sur les tumeurs n'exprimant pas de récepteurs hormonaux, rendant la stimulation ovarienne potentiellement contre-indiquée pour les patientes dans cette situation [51].

À ce jour, l'influence ponctuelle, chez les femmes ayant un cancer du sein, de concentrations sériques élevées en estrogènes reste mal déterminée. Cependant, le principe de précaution prévaut et il est non recommandé au moins dans les situations de chimiothérapie néoadjuvantes, lorsque la tumeur est encore en place, d'envisager une stimulation ovarienne conventionnelle.

D'une manière plus générale, dans les situations de cancers du sein, quel que soit le statut hormonal de la tumeur, oncologues et médecins de la reproduction restent relativement prudents vis-à-vis de la stimulation ovarienne, en raison des valeurs d'estradiol sériques qui

pourront être atteintes. C'est pourquoi des protocoles de stimulations spécifiques ont été proposés associant l'administration de gonadotrophines exogènes à des molécules anti-estrogènes telles que le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase, dans le but de réduire les concentrations d'estrogènes sériques ou l'effet direct de ces stéroïdes sur ses tissus cibles [46, 47]. Oktay *et al.* ont ainsi été les premiers à proposer l'association de létrozole, un anti-aromatase, aux gonadotrophines exogènes, pour des patientes atteintes de cancers du sein [52]. À la dose de 5 mg/j, le létrozole permet l'inhibition de la conversion des androgènes en estrogènes. Il est généralement démarré au 2^e ou 3^e jour du cycle menstruel et la patiente initie 2 jours plus tard la FSH exogène à une dose variant de 150 à 300 IU par jour, en fonction de son âge et de ses paramètres de réserve ovarienne. Un antagoniste de la GnRH est ajouté au bout de 5 à 6 jours de stimulation ovarienne afin de prévenir les pics de LH prématurés. L'ovulation est ensuite déclenchée par un GnRHa, dans le but d'éviter les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, et de réduire les concentrations sériques d'estrogènes en phase lutéale, comparativement au déclenchement conventionnel par hCG [53].

Les protocoles avec anti-aromatases permettent de récupérer un nombre identique d'ovocytes à celui obtenu en stimulation conventionnelle, en maintenant des concentrations d'estradiol sériques significativement plus basses ($483 \pm 278,9$ pg/ml *versus* $1\,464,6 \pm 644,9$ pg/ml, $p < 0,001$) [54]. Initialement, le groupe new-yorkais avait proposé des stimulations ovariennes associant FSH et tamoxifène, avec des résultats comparables, en termes d'ovocytes recueillis, à ceux obtenus avec le létrozole. Cependant, les valeurs d'estradiol sériques étaient bien plus élevées avec le tamoxifène qu'avec les anti-aromatases [52]. Bien que les effets de estrogènes sur le tissu mammaire soient bloqués par le tamoxifène, la majorité des équipes privilégient les inhibiteurs de l'aromatase du fait des moindres valeurs d'estradiol sériques atteintes [52].

Une étude prospective a récemment montré que les stimulations avec anti-aromatases n'avaient pas d'influence sur la survie sans récurrence à 2 ans [55]. Enfin, aucune augmentation du risque d'anomalie chromosomique ou de malformation n'a été identifiée après utilisation de létrozole en cours de stimulation ovarienne [56].

Récemment, il a été proposé un nouveau protocole de stimulation visant à maintenir les concentrations sériques d'estradiol [57]. Il est en effet possible d'inhiber la production d'estradiol par de fortes doses d'antagonistes de la GnRH, débutées concomitamment à la stimulation ovarienne. En effet, en utilisant 1,5 à 3 mg/j d'acétate de

cétrorelix, il est possible d'inhiber la synthèse des androgènes, LH-dépendante, et de fait la production d'estradiol obtenue à partir de la conversion de la testostérone et de la delta-4-androstènedione. Aucune série n'est actuellement publiée et il faudra attendre les résultats de plus amples travaux afin de connaître le véritable intérêt de ce protocole NATOS (*NATural Ovarian Stimulation*) par rapport aux stimulations avec anti-aromatases.

La stimulation ovarienne, quel que soit le protocole utilisé, pourrait, dans le cadre de l'oncofertilité, s'associer à une augmentation du risque de mauvaise réponse [58], bien que les données soient controversées. Ce phénomène s'expliquerait par l'état d'hypercatabolisme généré par la maladie systémique. Cette mauvaise réponse ne semble pouvoir se corriger par l'augmentation des doses de FSH exogène administrées [59].

Enfin, nombreuses sont les études qui ont rapporté la possibilité d'initier la stimulation ovarienne à n'importe quel moment du cycle. En effet, le démarrage en phase folliculaire ou en phase lutéale ne semble pas impacter sur le nombre d'ovocytes matures finalement récupérés [60, 61]. Ces « random-start protocols » sont basés sur le concept de multiples vagues de recrutement folliculaire au cours d'un même cycle menstruel [60-62]. Cakmak *et al.* ont récemment comparé les résultats d'un « random-start protocol » à ceux d'une stimulation conventionnelle débutée en phase folliculaire précoce chez 128 patientes atteintes de cancers [63]. Le nombre total d'ovocytes recueillis, les taux de maturité ovocytaire et de fécondation étaient similaires dans les 2 groupes. De plus, à l'intérieur même du groupe « random-start », aucune différence n'était constatée chez les femmes ayant débuté leur stimulation en phase folliculaire ou en phase lutéale [63]. Cependant, aucune donnée n'est actuellement disponible sur les taux d'implantation et de grossesse chez les patientes ayant utilisé ces nouveaux protocoles de stimulation.

Il est également possible d'enchaîner 2 cycles de stimulation ovarienne afin d'augmenter le nombre d'ovocytes et/ou d'embryons récupérés [64]. Cette double stimulation ne s'associe par ailleurs pas à un sur-risque de récurrence chez les 17 patientes ayant bénéficié de cette prise en charge.

Plusieurs études ont montré que le délai nécessaire à la consultation d'oncofertilité et la cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne était tout à fait compatible avec l'intervalle de temps laissé entre la chirurgie et le début du traitement gonadotoxique [65-67].

III.3. Cryopréservation de tissu ovarien

Bien que la cryopréservation de tissu ovarien soit encore considérée comme expérimentale [13], elle représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution ovarienne endocrine et exocrine. De plus, le cortex ovarien étant riche en follicules primordiaux, la congélation de fragments de corticale permet de préserver un grand nombre d'ovocytes, permettant d'envisager plusieurs grossesses chez les patientes candidates à une greffe dans les suites du cancer [64]. Cette technique est actuellement en plein essor à travers le monde.

La cryopréservation de tissu ovarien requiert le prélèvement de tout ou partie d'un ovaire, le plus souvent par coelioscopie. La quantité de tissu ovarien prélevée doit être suffisamment importante dans la mesure où un grand nombre de follicules sera perdu au moment de la congélation, de la décongélation et de la transplantation. La greffe peut se faire en site orthotopique, dans le pelvis, ou hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant bras, de la paroi abdominale...) [68, 69].

Il y a actuellement plus d'une trentaine d'enfants nés après transplantation de tissu ovarien congelé, la majorité après greffe orthotopique. Une seule de ces naissances l'a été chez une femme traitée pour un cancer du sein [49, 68]. Un des intérêts de la cryopréservation de tissu ovarien est de pouvoir se combiner à un recueil d'ovocytes immatures en vue de maturation *in vitro* (MIV) et vitrification ovocytaire ou embryonnaire. Le prélèvement peut se pratiquer *in vivo*, avant la coelioscopie, ou *ex vivo*, sur la pièce d'ovariectomie [70-72]. Cette combinaison des techniques peut s'avérer particulièrement utile lorsque la transplantation du cortex cryoprésumé ne peut être encore envisagée, notamment dans les contextes de pathologies à fort risque d'invasion ovarienne par les cellules malignes, comme certaines hémopathies. En effet, un des principaux problèmes liés à la cryopréservation de tissu ovarien réside dans la possibilité de réintroduire des cellules malignes au moment de la greffe, ce qui a bien été démontré dans les maladies hématologiques et les stades avancés de cancers du sein [68, 69]. Cependant, en cas de pathologie mammaire localisée, ce risque semble relativement faible [74-77]. De nouvelles techniques sont en cours de recherche pour éviter la transmission de cellules malignes lors de la greffe, en partie la culture de follicules isolés et la folliculogenèse *in vitro* [68].

La place de la cryopréservation de fragments de corticale ovarienne chez la femme jeune atteinte de cancer du sein est actuellement extrêmement discutée. En effet, il existe encore peu de données sur la fertilité des femmes jeunes ayant reçu un protocole

FEC-Taxotère®. Par conséquent l'amputation du stock de follicules en rapport avec la cryopréservation de tissu ovarien doit être bénéfique et ne pas nuire aux chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne après la chimiothérapie. Ce risque est à mettre en balance avec les chances de grossesse après greffe, encore difficiles à définir.

III.4. Maturation ovocytaire *in vitro*

La MIV consiste en un recueil d'ovocytes au stade de vésicule germinative à partir des follicules antraux, puis à leur mise en culture dans des milieux spécifiques, en vue d'obtenir des ovocytes matures. Seuls les ovocytes ayant mûri *in vitro* seront aptes à être fécondés. Les premières recherches sur la maturation ovocytaire ont été rapportées en 1935 par Gregory Pincus [78] et se sont poursuivies par Edwards dans les années 1960 [79, 80]. Si une grossesse avait été rapportée dès le début des années 80 après MIV d'ovocytes recueillis immatures dans les suites d'une stimulation ovarienne (« rescue-IVM »), il a fallu environ treize ans après la première naissance post-FIV pour que la première grossesse après MIV sans administration de gonadotrophines exogènes soit rapportée chez la femme en 1991 [81]. Par la suite, de nombreux progrès ont été réalisés permettant d'inclure la technique de MIV comme une option thérapeutique pour le traitement de l'infertilité. Jusqu'à récemment, la MIV était principalement utilisée chez les patientes ayant un excès folliculaire en particulier dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques. L'intérêt de la MIV est d'éviter une stimulation ovarienne chez ces patientes à risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, potentiellement sévère. La grande majorité des données concernant la MIV provient par conséquent de patientes présentant cette pathologie ovarienne [82]. Depuis, d'autres indications ont également été proposées comme les donneuses d'ovocytes, le syndrome de résistance à la FSH [84] ou la préservation de la fertilité. On considère qu'environ 5 000 enfants sont issus de MIV, avec pour le moment un devenir comparable à celui des enfants nés après FIV.

L'intérêt de la MIV chez la femme jeune, porteuse d'une pathologie estrogéno-dépendante, réside dans l'absence de nécessité d'une administration de gonadotrophines exogènes. Par conséquent, les concentrations d'estradiol sériques obtenues au cours d'un cycle de MIV correspondent à une phase folliculaire d'un cycle menstruel naturel [61]. Cette technique permet ainsi une cryopréservation

ovocytaire et/ou embryonnaire sans favoriser le risque de prolifération de cellules tumorales [84, 85].

L'absence de délai, avant de mettre en place le recueil d'ovocytes immatures, permet de considérer cette technique à la fois dans le cadre de l'urgence en cas de nécessité de chimiothérapie néoadjuvante ou entre la chirurgie et la chimiothérapie, lorsque l'oncologue contre-indique la stimulation ovarienne ou que la patiente la refuse.

La MIV peut en effet être pratiquée quelle que soit la période du cycle avec des résultats similaires [85, 86]. Typiquement, le recueil ovocytaire est pratiqué 36 heures après l'administration d'une activité LH. Une des discussions qui subsiste reste l'intérêt de cette administration d'hCG, bien démontrée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, en termes de taux de maturation *in vitro* et de fécondation, chez des candidates à une préservation de la fertilité. Cette question est d'autant plus importante qu'il a été montré que les cellules tumorales mammaires exprimaient le récepteur à la LHCG [87].

Cette stratégie étant relativement récente en préservation de la fertilité, peu d'études sont disponibles pour estimer les résultats de la MIV dans le cadre de l'oncofertilité. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis varie entre 8 et 17. Les écarts types, particulièrement élevés, sont probablement liés à la difficulté potentielle du geste opératoire. Les taux de maturation *in vitro* varient entre 48 et 79 %, ce qui semble être équivalent à ceux rapportés chez des femmes infertiles sans pathologie cancéreuse. Enfin, la moyenne du nombre total d'ovocytes matures vitrifiés varie entre 6 et 12, ce qui est par exemple similaire aux résultats obtenus en stimulation ovarienne avec un protocole utilisant les inhibiteurs de l'aromatase.

IV. CANCER DU SEIN ET SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

La plupart des cancers du sein héréditaires sont attribuables à des mutations autosomiques dominantes au niveau de gènes de susceptibilité du cancer du sein nommées *BRCA1* et *BRCA2*. Les patientes présentant de telles mutations représenteraient environ 10 % de l'ensemble des jeunes femmes atteintes de cancer du sein. Il est estimé que, dans la population générale, une femme sur 1 000 serait porteuse d'une mutation d'un gène *BRCA* avec une incidence plus importante, jusqu'à 2,5 %, dans certains groupes ethniques tels que les

populations d'origine juive ashkénaze. Les patientes présentant une mutation du gène *BRCA1* ont un risque estimé entre 50 et 80 % de développer un cancer du sein avec possiblement des atteintes bilatérales survenant à un âge relativement jeune.

Les mutations de ce gène *BRCA1* sont également liées à un risque de cancer ovarien estimé entre 40 et 60 %. En conséquence, ces patientes se voient offrir la possibilité de bénéficier d'une mastectomie bilatérale pour réduire le risque de cancer du sein contro-latéral ainsi qu'une annexectomie bilatérale prophylactique autour de l'âge de 40 ans afin de réduire le risque de cancer ovarien mais également parfois dans le but de réduire le risque de cancer du sein. Les patientes présentant une mutation du gène *BRCA2* présentent les mêmes caractéristiques avec, toutefois, un risque moindre de cancer de l'ovaire, plus volontiers à des âges plus avancés que les patientes avec une mutation du gène *BRCA1*. L'hystérectomie n'est habituellement pas pratiquée chez ces patientes mutées pour l'un des 2 gènes, ce qui leur permet d'envisager la possibilité de mener à bien un projet de grossesse par l'intermédiaire du programme de don d'ovocytes.

La présence d'une mutation d'un gène BRCA chez des patientes présentant un cancer du sein, désireuses de préserver leur fertilité, constitue un enjeu majeur. En effet, les données sur les traitements de l'infertilité dans de larges séries de patientes porteuses de mutations de ces gènes BRCA n'ont pas montré de sur-risques de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées [88]. Des études ont même récemment montré que les patientes mutées pour BRCA présentaient des paramètres de réserve ovarienne diminués et un âge plus précoce de survenue de la ménopause comparativement à des femmes non mutées [89, 90]. Chez les patientes candidates à une préservation de la fertilité avec un protocole létrozle-FSH, un plus faible nombre d'ovocytes était finalement récupéré en cas de mutation de *BRCA1* par rapport à des femmes contrôles non mutées. En revanche aucune différence n'était retrouvée en cas de mutation de *BRCA2* [91]. De plus larges travaux sont nécessaires pour confirmer cette possible insuffisance ovarienne occulte des femmes mutées pour les gènes BRCA. Malheureusement, chez les jeunes femmes candidates à une préservation de la fertilité pour cancer du sein, le statut BRCA n'est le plus souvent pas connu au moment de la prise en charge et ne sera obtenu que plusieurs semaines ou mois plus tard [92]. Cependant, en cas de mutation avérée, il y a un risque potentiel de transmission de l'anomalie génétique à la descendance. Les patientes doivent par conséquent en être informées. Un des moyens d'éviter cette transmission pourrait être le recours au diagnostic pré-implantatoire [93] qui

reste toutefois interdit dans cette indication en France mais autorisé dans un grand nombre d'autres pays.

CONCLUSION

La préservation de la fertilité est parfaitement envisageable pour la plupart des patientes présentant un cancer du sein. Il semblerait que des protocoles de stimulation ovarienne spécifiques combinant gonadotrophine exogène et molécules anti-estrogènes puissent être utilisés chez ces patientes.

Toutefois, leur utilisation est parfaitement expérimentale tout comme la cryopréservation de fragments de tissu ovarien.

L'utilisation d'agoniste de la suppression ovarienne par GnRHa ne semble pas efficace. La MIV avec cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire pourrait être une option intéressante dans la stratégie de préservation de la fertilité de ces patientes.

Bibliographie

- [1] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E *et al.* Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8-29.
- [2] Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1718-29.
- [3] Hankey BF, Miller B, Curtis R, Kosary C. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16(7):14.
- [4] Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1734-6.
- [5] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
- [6] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-44.
- [7] Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(1):21-6.
- [8] Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17(2):121-55.
- [9] Partridge AH, Winer EP. Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast Dis* 2004;21:55-64.
- [10] Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12(1):20-37.
- [11] Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, Przypyszny M, Rein A, Winer EP. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4174-83.
- [12] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-31.
- [13] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- [14] ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirou D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans MM. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(6):465-8.
- [15] Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction* 2012;144(2):153-63.
- [16] Meirou D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(4):727-39.
- [17] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251-66.
- [18] Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N, Ganz PA. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):315-20.
- [19] Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to omentus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):386-91.
- [20] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1045-51.
- [21] Burstein HJ, Temin S, Anderson H,

- Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2255-69.
- [22] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30(5):465-93.
- [23] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, Chien AJ, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012;118(7):1933-9.
- [24] Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1646-53.
- [25] Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013;99(4):963-9.
- [26] Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, Groome NP, Davies MC, Chatterjee R. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96(12):1808-16.
- [27] Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R, Lyons P, Behera M, Copland S, Kimmick G, Shaw H, Snyder S, Antenos M, Woodruff T, Blackwell K. A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008;26(3):286-95.
- [28] Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116(9):2099-105.
- [29] Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010;94(2):638-44.
- [30] Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1336-43.
- [31] Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, Gosiengfiao Y, Gracia CR. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril* 2013;99(2):477-83.
- [32] Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011;26(7):1905-9.
- [33] Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007;16(2):S175-81.
- [34] Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353(1):64-73.
- [35] Oktay K, Sonmez M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007;12(9):1055-66.
- [36] Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, Petroff B. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(4):740-52.
- [37] Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2013;22(2):150-7.
- [38] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, Giordano M, Garrone O, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, Giraudi S, Cresti N, Magnolfi E, Scotto T, Vecchio C, Venturini M. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306(3):269-76.
- [39] Moore HCF, Unger JM, Phillips KA *et al*. Phase III trial [Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230] of LHRH analog

- during chemotherapy [CT] to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB [Alliance] 2014 ASCO Annual Meeting. Oral communication (2014).
- [40] Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. *Cancer Control* 2010;17(3):162-72.
- [41] First baby born of frozen embryo. *N Y Times Web*. 1984 Apr 11:A16.
- [42] Herrero L, Martínez M, Garcia-Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(4):245-50.
- [43] Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling *versus* vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):536-54.
- [44] Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99(1):37-43.
- [45] Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96(2):277-85.
- [46] Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, Alegretti JR, Motta EL. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril* 2010; 94(6):2088-95.
- [47] Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh *versus* vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010;25(1):66-73.
- [48] Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18(6):769-76.
- [49] Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, Escribá MJ, Simón C, Pellicer A. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010; 93(1):268.e11-3.
- [50] Cahill DJ, Wardle PG, Harlow CR, Hunt LP, Hull MG. Expected contribution to serum oestradiol from individual ovarian follicles in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2000;15(9): 1909-12.
- [51] Gupta PB, Kuperwasser C. Contributions of estrogen to ER-negative breast tumor growth. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):71-8.
- [52] Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4347-53.
- [53] Oktay K, [55] Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010;20(6):783-8.
- [54] Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Saforo B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3885-90.
- [55] Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26(16): 2630-5.
- [56] Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85(6):1761-5.
- [57] Adda-Herzog E, Grynberg M, Le Parco S, Sebag-Peyrelevede S, Poulain M, Fanchin R. Natural ovarian stimulation (NATOS): an innovative controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocol that combines large oocyte availability and physiologic estrogenic environment. Poster communication. ASRM annual meeting 2013, Boston.
- [58] Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziell A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97(1):125-33.
- [59] Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril* 2012;98(4):961-4.
- [60] Von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T,

Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92(4):1360-5.

[61] Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011;95(6):2125.e9-11.

[62] Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* 2012;18(1):73-91.

[63] Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013;100(6):1673-80.

[64] Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013;100(6):1681-5.

[65] Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril* 2010;94(7):2871-3.

[66] Madrigano A, Westphal L, Wapnir I. Egg retrieval with cryopreservation does not delay breast cancer treatment. *Am J Surg* 2007;194(4):477-81.

[67] Baynosa J, Westphal LM, Madrigano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg* 2009;209(5):603-7.

[68] Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevede S, le Parco S, Fanchin R, Frydman N. Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2012;97(6):1260-8.

[69] Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99(6):1503-13.

[70] Huang JY, Buckett WM, Gilbert L, Tan SL, Chian RC. Retrieval of immature oocytes followed by *in vitro* maturation and vitrification: a case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian

malignancy. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):542-4.

[71] Fasano G, Moffa F, Dechène J, Englert Y, Demeestere I. Vitrification of *in vitro* matured oocytes collected from antral follicles at the time of ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:150.

[72] Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, Loh SF, Chia YN. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014;29(2):276-8.

[73] Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013;99:1514-22.

[74] Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2009;24(9):2238-43.

[75] Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, Anderson M, Schmidt KT, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril* 2011;95(6):2158-61.

[76] Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirou D. Emergency IVF *versus* ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2013 May;99(6):1534-42.

[77] Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, Dechene J, Ferster A, Veys I, Fastrez M, Englert Y, Demeestere I. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod* 2014;29(9):1931-40.

[78] Pincus G, Enzmann EV. The comparative behaviour of mammalian eggs *in vivo* and *in vitro*. I. the activation of ovarian eggs. *J Exp Med* 1935;62:665-75.

[79] Edwards RG. Maturation *in vitro* of human ovarian oocytes. *Lancet* 1965;2:926-9.

[80] Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization *in vitro* of human oocytes matured *in vitro*. *Nature* 1969;221:632-5.

[81] Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after *in vitro* fertilization of human follicular oocytes collected from

nonstimulated cycles, their culture *in vitro* and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991;55:109-13.

[82] Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD006606.

[83] Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;99:1182-8.

[84] Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, Son WY, Holzer HE, Huang JY *et al.* Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatology [Oxford]* 2008;47(10):1506-9.

[85] Maman E, Meirou D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A. Luteal phase oocyte retrieval and *in vitro* maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;95(1):64-7.

[86] Grynberg M, Even M, Hesters L, Trèves R, Fanchin R, Frydman N. Similar *in vitro* maturation outcome of oocytes retrieved either at the follicular or the luteal phase of the cycle offers flexible options for urgent fertility preservation. Oral presentation. ASRM annual meeting, San Diego, 2012.

[87] Meduri G, Charnaux N, Spyrtos F, Hacene K, Loosfelt H, Milgrom E. Luteinizing hormone receptor status and clinical, pathologic,

and prognostic features in patients with breast carcinomas. *Cancer* 2003;97(7):1810-6.

[88] Kotsopoulos J, Shen H, Rao AV, Poll A, Ainsworth P, Fleshner N *et al.* A *BRCA1* mutation is not associated with increased indicators of oxidative stress. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(6):506-10.

[89] Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Glaz A, Górski B, Zielinska D, Toloczko-Grabarek A. Premature menopause in patients with *BRCA1* gene mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(1):59-63.

[90] Lin WT, Beattie M, Chen LM, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, Cedars M, Rosen M. Comparison of age at natural menopause in *BRCA1/2* mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013;119(9):1652-9.

[91] 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* 2010;28(2):240-4.

[92] Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Gadzicki D. Diagnostic accuracy of methods for the detection of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2007;15(6):619-627.

[93] Sagi M, Weinberg N, Eilat A, Aizenman E, Werner M, Girsh E, Siminovsky Y, Abeliovich D, Peretz T, Simon A, Laufer N. Preimplantation genetic diagnosis for *BRCA1/2*-a novel clinical experience. *Prenat Diagn* 2009;29(5):508-13.

Centre de préservation et observatoire de la fertilité du CHRU de Lille

C. DECANTER
(Lille)

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La loi du 06/08/2004 avec décret d'application du 22/12/2006 stipule que « **toute personne** peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale en vue de la réalisation d'une aide médicale à la procréation... lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité **OU** lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée... ».

CHRU de Lille - Maternité Jeanne de Flandre - Service de médecine de la reproduction -
59000 Lille

Correspondance : christine.decanter@chru-lille.fr

Les recommandations des sociétés savantes (ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*)) concluent que les patients à risque d'infertilité induite par les traitements doivent en être informés et être adressés le plus tôt possible à un médecin de la reproduction pour que toutes les options possibles de préservation de la fertilité puissent être discutées [1, 2].

Depuis 2004, une étroite collaboration entre oncologues et médecins de la reproduction a été initiée dans la région Nord-Pas-de-Calais. Le but de cette collaboration pluridisciplinaire est avant tout de proposer à chaque jeune patiente atteinte de cancer une offre de soin identique. Deux structures sont ainsi mises à la disposition des patientes et des oncologues : un centre de préservation de la fertilité offrant l'ensemble des techniques préconisées par les sociétés savantes d'oncologie et de médecine de la reproduction (cryoconservation ovarienne, congélation d'ovocytes et d'embryons, protection médicamenteuse) ainsi qu'un observatoire de la fertilité permettant le suivi longitudinal de ces patientes et de leur fonction ovarienne avant, pendant et après la chimiothérapie. Ces 2 activités sont organisées au rang régional, avec les centres d'oncologie adultes et pédiatriques, publics et privés. L'ensemble des données concernant les patientes est colligé de manière prospective de façon à pouvoir analyser en temps réel l'ensemble de nos pratiques.

I. LE CENTRE DE PRÉSERVATION

Le recrutement du centre de Lille est majoritairement représenté par les hémopathies malignes (40 %) et le cancer du sein (40 %). Les 20 autres pourcentages correspondent aux tumeurs solides autres que les tumeurs mammaires (sarcomes, tumeurs cérébrales...), aux pathologies bénignes nécessitant des traitements ovario-toxiques (pathologies auto-immunes, sclérose en plaques traitées par agents alkylants) ou aux tumeurs bénignes de l'ovaire. À ce jour, 120 tissus ovariens ont été cryopréservés. Quatre-vingts ponctions pour congélation ovocytaire ont été réalisées ; 40 pour congélation embryonnaire. Une préservation médicamenteuse par blocage ovarien (agonistes de la GnRH) est proposée systématiquement.

L'ensemble des demandes transite par une sage-femme dédiée, sous forme de fiches exhaustives détaillant la pathologie et le protocole

de chimiothérapie pressenti, nous permettant ainsi d'évaluer les risques d'infertilité future.

Les techniques de préservation de la fertilité appartiennent au domaine commun depuis le décret d'application de décembre 2006. Toutefois, la stimulation ovarienne de type fécondation *in vitro* (FIV) indispensable pour la congélation d'ovocytes ou d'embryons pose encore question dans le cadre précis du cancer du sein du fait de l'hyper-estradiolémie supra-physiologique induite par les gonadotrophines.

II. L'OBSERVATOIRE DE LA FERTILITÉ

Suivi prospectif

Quatre cents patientes sont actuellement recensées dans l'observatoire depuis le début de leur chimiothérapie. Le suivi consiste en l'évaluation de la fonction menstruelle et des nouveaux marqueurs de la réserve ovarienne : hormone antimüllérienne (AMH) et compte folliculaire antral. L'AMH est un marqueur en temps réel de la déplétion folliculaire sous chimiothérapie mais aussi de la récupération ovarienne après la fin du traitement [3, 4]. Les dosages d'AMH sont faits avant la chimiothérapie pour évaluer le stock folliculaire de base, puis 15 jours après la 1^{re} perfusion et 15 jours avant la toute dernière cure. Les patientes sont ensuite suivies et prélevées tous les 3 mois la 1^{re} année post fin de chimiothérapie et tous les 6 mois la 2^e année. Ensuite, la patiente est encore suivie 3 années consécutives dans le cadre du projet « elle va guérir puis voudra un enfant... » à l'aide de questionnaires annuels et d'entretiens téléphoniques. Il est maintenant bien établi que ce suivi prospectif, pathologie par pathologie et protocole par protocole, aide à mieux comprendre les mécanismes de toxicité ovarienne de la chimiothérapie, à définir plus précisément les risques réels d'infertilité et, par voie de conséquence, à mieux choisir la technique de préservation la plus adéquate [3, 4].

III. EXEMPLE D'ORGANISATION EN ONCO-FERTILITÉ À LILLE DANS LE CANCER DU SEIN : L'OBSERVATOIRE NCT 01614704

III.1. Le contexte : aspects oncologiques et reproductifs

Le cancer du sein touche 48 000 femmes/an en France. Parmi ces patientes, 7 % ont moins de 40 ans et 2 % ont entre 25 et 35 ans. Ces femmes jeunes sont en demande d'informations sur les conséquences des traitements sur leur fonction ovarienne et sur leur capacité à procréer.

Deux arguments majeurs pour justifier la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer du sein : 1/ la chimiothérapie par FEC/TAXOTERE ; 2/ la mise en différé de 3 à 5 ans du projet de grossesse chez des patientes qui ont souvent dépassé la trentaine au diagnostic. Les protocoles standard de chimiothérapie adjuvante du cancer du sein comprennent désormais des anthracyclines, des alkylants (FEC100 : 5fluorouracile 500 mg/m², épirubicine 100 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m²) et des taxanes (docétaxel 100 mg/m²). Ces avancées thérapeutiques ont significativement amélioré le pronostic de ces femmes jeunes qui pourront ultérieurement souhaiter devenir mère.

Les traitements reçus par ces femmes auront un impact sur leur capacité de la reproduction. Cependant, les données de la littérature restent assez hétérogènes. Assez peu d'études concernent les protocoles les plus récents comprenant des taxanes.

À ce jour, il reste difficile de prédire de manière individuelle l'impact des traitements sur la fonction ovarienne et les capacités de la reproduction.

III.2. La pratique dans le Nord-Pas-de-Calais

Dès 2010, une prise en charge des patientes concernées a été organisée entre le département de sénologie du centre Oscar Lambret et le service de médecine de la reproduction de l'hôpital Jeanne de Flandre.

Après une rapide mise en place entre nos deux établissements, il est apparu évident que cette offre de soins ne pourrait se limiter aux seules patientes du centre de lutte contre le cancer.

Un observatoire régional a donc été ouvert sous le numéro NCT 01614704. Il comprend deux volets. Le premier concerne la

préservation de la fertilité par congélation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne et est réservé aux patientes en situation adjuvante.

Le deuxième a trait au suivi longitudinal de la réserve ovarienne avant, pendant et après la chimiothérapie. Ce suivi de réserve est proposé à toutes les patientes qu'elles soient en situation adjuvante ou néoadjuvante et est organisé par dosage d'hormone antimüllérienne et compte folliculaire antral.

Tous les centres de cancérologie publics et privés de la région Nord-Pas-de-Calais ont été invités à participer à cet observatoire. Ainsi, toutes les patientes de la région ont les mêmes chances d'accès à une préservation de leur fertilité.

III.2.a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Sur le plan oncologique, les techniques de préservation de la reproduction sont réservées aux patientes en situation adjuvante. Le contexte néoadjuvant (et donc tumeur en place) constitue un critère d'exclusion.

Le traitement chirurgical doit avoir été complet et l'exérèse doit être passée en berges saines. Pour toutes les patientes, un bilan d'extension est exigé. La présence de localisations secondaires contre-indiquerait la proposition de préservation de la fertilité.

Les caractéristiques histologiques (type histologique, expression des récepteurs hormonaux, d'Her2), la taille ou la présence d'un envahissement ganglionnaire n'impactent pas la proposition de préservation de la fertilité.

Une mutation BRCA peut être évoquée dans ce contexte de cancer du sein précoce. Ces jeunes patientes sont donc adressées en consultation d'oncogénétique. Mais l'indentification d'une mutation BRCA 1 ou 2 ne modifie pas la prise en charge en médecine de la reproduction.

Sur le plan reproductif, le principal critère limitant est l'âge. Nous avons choisi un seuil à 38 ans, et ce pour deux raisons. La première est qu'au-delà de 38 ans se pose le problème d'une réponse ovarienne et d'une qualité ovocytaire médiocre à la stimulation. La deuxième est qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux, la durée d'hormonothérapie prolonge la séquence thérapeutique de 5 ans et expose à des difficultés de réutilisation des gamètes ou embryons congelés dans le contexte légal actuel chez des patientes qui, prises en charge à 38 ans, atteindraient 43 ans en fin d'hormonothérapie. Les situations de patientes entre 38 ans et 40 ans peuvent être discutées au cas par cas.

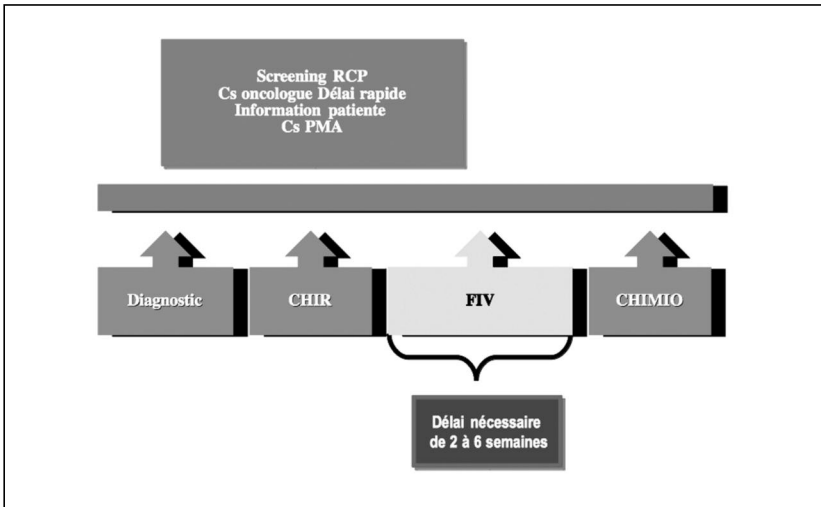
Les patientes, en couple comme célibataires, en désir actuel d'enfant ou pas se voient proposer la préservation de leur fertilité.

III.2.b. Organisation

Les patientes potentiellement concernées sont repérées le plus tôt possible, parfois même avant la prise en charge chirurgicale et au plus tard lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Une fois identifiée, la patiente sera rapidement reçue et informée par l'oncologue (note d'information remise) puis adressée en médecine de la reproduction, et la patiente est reçue dans les plus brefs délais via une fiche de liaison et des contacts téléphoniques et par messagerie électronique rapprochés. Sous réserve de cette orientation précoce, la stimulation ovarienne peut être intégrée sans difficulté entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante (Document 1). En fonction de la période du cycle de la patiente, le délai nécessaire varie de 2 à 6 semaines.

À ce jour, 40 patientes ont pu bénéficier d'une congélation d'ovocytes et 100 sont suivies régulièrement dans l'observatoire [5-7].

Document 1 - La chronologie en pratique



CONCLUSION

L'efficace collaboration entre oncologues et médecins de la reproduction permet à toutes les femmes concernées de la région Nord-Pas-de-Calais d'accéder à une préservation de leur fertilité. L'organisation bien établie entre les différents intervenants et l'identification précoce de la patiente permet d'intégrer les techniques de préservation de la fertilité à l'offre des soins sans impacter sur la prise en charge carcinologique. Après avoir établi la faisabilité de ce projet à une échelle locale puis régionale, la prochaine étape va consister en une diffusion de cette collaboration à l'échelon national.

Bibliographie

- [1] Loren AW *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- [2] ASRM Practice Committee. Fertility Sterility 2013.
- [3] Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010 Feb;20(2):280-5.
- [4] Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014 Mar 26;12:26.
- [5] Decanter C. American Society of Reproductive Medicine, Boston. 2013.
- [6] Decanter C. International Society for Fertility Preservation, Valencia. 2013.
- [7] Mailliez A. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio. 2013.

Aspects psychologiques et éthiques soulevés par les techniques de la préservation de la fertilité féminine

R. TRÈVES
(Clamart)

Résumé

L'oncofertilité est une discipline émergente dans le champ de la médecine de la reproduction. De fait, elle pose de nouvelles problématiques et soulève des questions à la fois psychologiques et éthiques tant du côté des patients que des soignants.

Mots clés : préservation de la fertilité, cancer, psychologie, éthique

Hôpital Antoine Béclère - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 157 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart

Correspondance : rachel.treves@gmail.com

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

« Par une certaine partie de nous-mêmes, nous vivons tous au-delà du temps »

Kundera

Depuis que les progrès diagnostiques et thérapeutiques ont permis une augmentation significative de l'espérance de vie des patientes atteintes de cancer, les questions relatives à leur qualité de vie sont devenues prépondérantes. En particulier, la problématique de la fertilité après guérison est désormais au centre des préoccupations. Ainsi, depuis une dizaine d'années se sont développées des techniques de préservation de la fertilité (PF) visant à offrir aux jeunes patients la possibilité de concevoir un enfant avec leurs propres gamètes en cas de perte de la fonction gonadique après leurs traitements radio-chimiothérapeutiques.

Dans cet article nous nous intéresserons aux aspects psychologiques de la préservation de la fertilité chez la femme et discuterons des aspects éthiques soulevés par cette technique.

Ces jeunes femmes touchées par la maladie sont brutalement confrontées à une situation traumatique : l'annonce de leur cancer et le risque mortel qu'il comporte. D'autre part, elles apprennent de façon quasiment simultanée que le traitement utilisé pour tenter de les guérir risque d'altérer leur fertilité. Mais il est désormais possible d'envisager de tenter de préserver leur fertilité avant leur traitement.

Ce flot d'informations divergent impose à la patiente de se penser à la fois comme porteuse d'une maladie mortelle et de se projeter dans un désir d'enfant futur. Au-delà de la probabilité de guérison du cancer, la proposition de PF incite la patiente à se projeter dans l'après-cancer, à penser à sa descendance et donc sa survie. Ainsi les patientes peuvent envisager un avenir en refoulant la menace de mort représentée par leur maladie.

I. LES ANNONCES

I.1. L'annonce du cancer

Le mot « cancer », sans doute davantage que toute autre maladie, fait peur avant même de faire mal. Les réactions brutales des patientes exprimées par des pleurs, des cris et parfois la sidération sont à entendre comme des réponses en écho à la violence de l'annonce, à cette parole sidérante et « incompréhensible » à laquelle la patiente est confrontée.

C'est donc lourd de craintes et de ces représentations que le patient entend le diagnostic. Parfois les examens et les consultations antérieures l'ont alerté. L'annonce en sera-t-elle moins violente ? Pas nécessairement. Une annonce, quel qu'en soit le cadre, est toujours un moment traumatique et confronte le sujet à une expérience irréprésentable. « Notre inconscient est inaccessible à la représentation de notre propre mort » [1]. Un choc « unimaginable » d'autant plus que la maladie cancéreuse a la particularité d'être diagnostiquée parfois avant même que le patient ne se sente malade. Comment donner un sens à quelque chose que l'on ne voit pas, que l'on ne perçoit encore ?

Face au cataclysme de l'annonce, chaque patient va réagir différemment, en fonction de son histoire, de son âge, du moment où il se situe dans sa vie. En fonction, surtout, de sa capacité à résilier ce traumatisme, à absorber ce choc. Le rôle du médecin « annonceur » est fondamental s'il est capable d'attendre et d'entendre en retour les émotions, les dire et la révolte des patients qu'il a provoqués par ses paroles. Tel le messenger porteur de nouvelles catastrophiques, il doit être en mesure d'endosser provisoirement le rôle de mauvais objet.

I.2. L'annonce de la préservation de fertilité

L'annonce de préservation de fertilité délivrée par le médecin devrait être accueillie par les patientes avec soulagement, au regard de la découverte de la maladie. Il existerait donc une ouverture vers la vie dans ce parcours, et le médecin peut avoir l'impression de faire une offre rassurante pour l'avenir de la patiente. Cette parole atténue-t-elle les effets de la première annonce, celle du diagnostic de la pathologie cancéreuse ?

Depuis le début de la maladie, il n'est question que de gestes techniques et d'actes concernant la prise en charge médicalisée de son

corps. La médecine propose une PF qui était inenvisageable il y a quelques années. Avant, les patientes atteintes de cancer devaient se plier aux conséquences des traitements sur leur fertilité. Ce progrès est une opportunité pour celles qui peuvent en bénéficier, mais il a aussi son revers dont on doit mesurer les conséquences psychologiques.

Cette consultation est vécue comme pesante car les patientes se trouvent placées à cet instant face à une double finitude. Elles entendent le risque mortel en tant que sujet mais également la menace de mort de leur filiation puisque, sans enfant, c'est par elles que s'interromprait la descendance. Ce qui vient d'être dit est nuancé par l'annonce d'une possible mise en place d'une préservation de leur fertilité, les faisant alors envisager un avenir où existe la possibilité de fonder leur famille.

II. LA CONSULTATION D'ONCOFERTILITÉ

II.1. Le cadre des consultations

La consultation de PF succède à celle de l'annonce du cancer posée quelques jours avant par l'oncologue. C'est donc dans ces circonstances que le gynécologue (accompagné parfois par un psychologue) reçoit les patientes, nouvellement informées de leur maladie et des conséquences lourdes qui vont en découler. Cependant il arrive parfois qu'aucune information quant aux effets des traitements sur leur fertilité future n'ait été donnée. Il est important de noter que le discours de l'oncologue est rarement entendu dans son intégralité, notamment sur les possibles altérations de la fertilité, comme si dans ce temps premier d'annonce seul le diagnostic de cancer avait pu être entendu et que l'information complète peine à trouver son chemin. C'est alors au gynécologue de reprendre avec la patiente les effets des traitements anti-cancéreux sur sa fertilité. C'est parce que le gynécologue commence la consultation par « *savez-vous pourquoi vous êtes là ?* » qu'il peut se rendre compte qu'elle n'en avait pas toujours une idée précise : « *pour un bilan gynécologique* », dit l'une, « *m'enlever les ovaires,* » dit une autre.

Souvent longue et éprouvante, cette consultation d'oncofertilité est la première du circuit de PF. Elle a pour but d'informer au mieux la patiente de l'impact du traitement sur sa fertilité et de choisir éventuellement la technique de PF la plus adéquate. L'information est

délivrée dans un langage accessible. La patiente est systématiquement avertie du caractère relativement récent, voire expérimental de certaines techniques ainsi que de l'absence de garantie de grossesse offerte en PF en général.

Lors de ces explications, certaines patientes s'effondrent en larmes, comme si c'était à ce moment-là qu'elles réalisaient ce qui leur arrive, c'est-à-dire qu'elles sont atteintes d'une maladie grave aux lourds effets secondaires. La parole du gynécologue peut dès lors être perçue par les patientes comme rassurante, pleine de promesses pour l'avenir, ou au contraire inquiétante.

II.2. L'entretien psychologique

L'entretien psychologique individuel fait suite à la consultation en binôme avec le gynécologue. C'est un moment propice pour les patientes où peuvent se réamorcer leurs pensées, les capacités de rêveries, et où les sens divers que recèlent une décision, mettre en place ou pas une PF, peuvent être évoqués.

On peut les laisser se questionner sur les effets psychiques de ces nouveaux dispositifs techniques, sur les fantasmes qu'ils suscitent et sur la façon dont l'image de soi est mise à l'épreuve. Écouter le patient, se rendre disponible à son imaginaire favorisent la mise en place des processus psychiques de défense pour faire face à l'épreuve de la maladie.

L'écoute bienveillante du discours du patient permettrait de mettre à jour les angoisses de mort, en réponse à la fois avec le risque vital et à une stérilité annoncée. Ainsi cette consultation permet d'offrir à la patiente un cadre contenant qui puisse accueillir tout mouvement dépressif. Le psychologue doit prendre aussi un temps pour écouter ce que la patiente a entendu des explications et adapter le discours informatif donné par le gynécologue, afin que celui-ci soit plus audible pour la patiente. Le péril vital qui menace la femme et parfois sa famille sera pensé autrement, face à l'imminence du traitement lourd et castrateur qui ne fait que renforcer les angoisses de mort.

III. LES PATIENTES DÉJÀ MÈRES ET LES AUTRES

L'offre de PF est ressentie différemment selon que les femmes ont un enfant ou pas. Parmi celles qui ont déjà un enfant, la réaction face

à la proposition de PF est parfois plus nuancée : « l'important c'est que je me soigne pour pouvoir voir grandir mes enfants ».

Le discours est souvent totalement divergent pour les femmes qui n'ont pas d'enfant et qui nous disent « à quoi cela sert de guérir si ce n'est pas pour être mère plus tard... ? ». Ces patientes sont d'ailleurs parfois demandeuses de traitement anti-cancéreux moins efficaces mais avec un impact moindre sur fertilité [2].

III.1. La prise en charge chez les enfants

Lorsqu'un enfant est atteint d'un cancer, la décision à prendre quant à la PF revient aux parents.

Des affects de culpabilité sont perçus chez ces parents qui ont le sentiment d'avoir transmis la maladie à leur enfant. Tentent-ils d'une certaine façon, en acceptant la mise en place de la PF, de réparer « leur faute » et de permettre à leur enfant de devenir parent un jour ?

Préserver la fertilité d'une petite fille c'est aussi signifier aux parents qu'elle va vivre et grandir. Les parents peuvent ainsi se représenter un avenir et créer une alliance avec leur enfant en évitant de penser à une éventuelle désaffiliation, entraînée par la mort, et de leur permettre de s'imaginer grands-parents en maintenant la généalogie familiale.

III.2. Lorsque c'est une adolescente

Les consultations avec les adolescentes sont particulières car se pose toujours la question de la présence ou non des parents. L'adolescente, mineure, est dépendante de la décision de ses parents alors que la prise de décision devrait lui revenir. L'adolescente se trouve à cet instant prise dans une position régressive infantile en contradiction avec le fait qu'en tant qu'adolescente, elle est au seuil de sa sexualité adulte, parfois même réalisée. La situation est très délicate d'autant plus que sa sexualité devient transparente aux yeux de sa famille et que la relation avec la mère se trouve souvent dans des liens de fusion-défusion très violents, propres à la période adolescente. Il est à la fois inconfortable pour cette adolescente de dire à ses parents de ne pas venir à la consultation car elle n'a pas toujours envie d'exposer son intimité alors qu'elle a également besoin d'eux comme soutien dans ce moment d'extrême fragilité pour elle. Il existe, par ailleurs, une pression de la part de certains parents à vouloir que leur enfant fasse

« le maximum » (congélation d'ovocyte + fragment ovarien) alors que la jeune fille exprime une réticence à subir encore d'autres traitements invasifs.

III.3. La patiente vierge

Les femmes que nous recevons en consultation sont parfois encore vierges. Il est alors compliqué, à la fois pour l'équipe et pour la patiente, de savoir qu'elle conduite tenir. En effet, la technique la plus performante aujourd'hui implique une défloration par la sonde échographique qui sert à ponctionner les ovocytes.

Même si nous entendons dans le discours des patientes leur envie de faire « ce qui marche le mieux », d'un autre côté elles craignent la perte de leur « virginité ». Mais une question se pose tout de même : que signifie perdre sa « virginité » au prix de préserver sa fertilité ?

IV. REPRÉSENTATION DE LA CONGÉLATION DE L'EMBRYON

Nous avons montré [3] que les patientes ayant eu recours à une PF projetaient dans leurs gamètes congelés de véritables potentiels humains. Ainsi, à la question : « Que représentent pour vous vos embryons congelés ? », une large majorité répondent : « des futurs bébés », « des bébés qui m'attendent », « des enfants que j'appellerai Picard ou Findus » traduisant les diverses représentations, parfois humoristiques, induites par la technique.

Certaines se sentent rassurées d'avoir « quelqu'un » qui les attend pour plus tard, comme si elles souhaitaient conserver une part d'elle-même, indemne de tout traitement qui pourra être ainsi « congelée » et gardée à l'abri, pour plus tard, être restituée.

IV.1. La temporalité

Nous entendons par « temporalité » la manière dont les processus psychiques créent leur propre gestion du temps, indépendamment du temps chronologique. Intéressons-nous de plus près à la façon dont sont annoncées au sujet à la fois sa maladie, son infertilité potentielle

et la PF. Tout cela dans un temps qui se télescope presque. Cette temporalité bien particulière n'est pas sans conséquences psychologiques et subjectives.

Il est demandé au sujet dans une même unité de temps de se penser comme sujet mourant et aussi comme sujet fécond. Comment intégrer psychiquement ces informations contradictoires ?

Le médecin, de son côté, est pris dans une temporalité bien différente : celle de l'urgence. Sa parole est aussi dépendante de ce temps imposé. Si le traitement anti-cancéreux doit commencer rapidement, et c'est souvent le cas, il n'y a donc pas le choix de patienter. Tous les acteurs concernés dans ce parcours sont donc pris en otage par le temps.

La notion de temporalité peut aussi être évoquée par rapport à la technique de PF en elle-même. La cryoconservation est bien une mise en suspens de la vie d'un tissu vivant, il va pendant toute la durée de la congélation être dans cet entre-deux, ni vraiment tout à fait vivant, ni vraiment tout à fait mort, seulement arrêté dans son évolution, suspendu pour un temps.

Ce qui a été préservé peut alors attendre pour être utilisé ultérieurement, attendre que la patiente devienne « maître » de décider d'en avoir besoin et envie, sans insistance ni urgence.

Quand la femme décidera-t-elle de décongeler ? Quel âge aura-t-elle ? Ce n'est pas parce que la temporalité est suspendue pour l'organe que la temporalité du sujet ne continue pas de s'écouler et que le temps ne fait pas son œuvre sur lui.

IV.2. La question du refus de préservation de fertilité

Il est rarement arrivé que des patientes ne souhaitent pas faire de PF. Certaines ne donnent plus de nouvelles après la consultation, d'autres appellent pour prévenir que finalement elles souhaitent ne rien mettre en place.

Une patiente nous dit : « *Non mais moi, la grossesse en soi, cela ne m'intéresse pas trop ; avoir un enfant oui, mais le gros ventre et tout ce n'est pas mon truc, il y a d'autres façons d'avoir des enfants...* ».

Une autre nous dit : « *Franchement je ne sais pas quoi vous dire, je n'ai jamais pensé à avoir un enfant, je suis plus intéressée par ma carrière qu'autre chose, ce n'est pas facile de donner une réponse comme ça ...* ».

Nous pouvons être étonnés de ce refus, mais il mérite surtout notre attention. Celles qui refusent : pourquoi refusent-elles ? Pouvons-nous y voir un mouvement auto-destructeur ? Ou alors est-ce l'envie de laisser faire la nature, et par là de ne pas prévoir ?

Le processus psychologique ne se développe pas dans l'urgence. C'est bien pour cela qu'il est parfois proposé un court temps de réflexion, nécessaire afin que les représentations multiples que prend l'intervention de préservation puissent être pensées. Le psychologue peut entendre autrement ce qui se joue sur la scène médicale, et en reparler avec la patiente, en des termes moins dévastateurs que ceux du discours médical brut. Reparler avec la patiente également de ce qu'elle peut en penser, et donc en dire elle-même : « *j'aurais l'impression qu'on m'arrache une partie de moi-même si on m'enlevait un ovaire, et ça je n'en suis pas capable...* ».

V. QUESTIONNEMENTS ÉTHIQUES

Les questionnements éthiques peuvent se discuter suivant trois grands axes. En effet, ces problématiques peuvent se rapporter aux patientes elles-mêmes, à la future utilisation des produits de congélation et à la descendance.

Nous ne ferons ici que soulever de manière non exhaustive les principales questions éthiques qui se sont posées lors des consultations d'oncofertilité réalisées à Antoine Béclère. Certaines de ces problématiques font partie des réflexions éthiques déjà présentes dans le champ de la médecine et de la biologie de la reproduction.

V.1. Du point de vue des patientes

V.1.a. Devons-nous considérer le pronostic de la patiente avant de proposer une PF ?

Il arrive effectivement que les oncologues adressent des patientes au pronostic vital très engagé au gynécologue. Quelle doit-être la conduite à tenir lorsque les équipes savent pertinemment que ce qui sera congelé sera inéluctablement voué à la destruction après le décès de la patiente ? Doit-on alors tenir compte de l'importance qu'une préservation de la fertilité peut représenter pour la patiente ? Cette

situation pose également la question de l'information du pronostic donnée par l'oncologue à la patiente. Tous les oncologues ne vont pas jusqu'à informer leur patiente d'une issue fatale.

V.1.b. La question des patientes vierges

Pouvons-nous offrir à ces femmes des techniques qui sont établies d'un point de vue scientifique mais qui impliquent pour certaines une perte de leur virginité au moment du recueil ovocytaire ? Quel que soit le motif de la persistance de virginité, il est remarquable de constater qu'une très large majorité acceptera de recourir à des prélèvements transvaginaux.

V.1.c. La complexité de choisir entre la congélation ovocytaire ou embryonnaire

Cette problématique ne concernera que les patientes en couple. En effet, la législation française implique qu'une patiente célibataire ne pourra se voir proposer qu'une cryopréservation ovocytaire (la cryopréservation embryonnaire avec sperme de donneur étant interdite dans cette situation).

Avant la généralisation de la vitrification, les couples devaient faire face au dilemme du choix de la congélation gamétique ou d'embryons. En effet, les résultats largement supérieurs obtenus en cryopréservation embryonnaire comparativement aux ovocytes, en système de congélation lente, avaient tendance à orienter les patientes vers un choix susceptible de les placer devant d'autres problèmes. En effet, la législation française implique que les embryons congelés appartiennent au couple, et ne peuvent s'utiliser que dans le cadre où ce dernier est pérenne [4]. Cela soulève par conséquent la question de la congélation systématique d'ovocytes, ce d'autant que les nouvelles techniques de congélation (vitrification) permettent l'obtention de résultats similaires en ovocytes et en embryons.

V.2. L'utilisation future des gamètes

V.2.a. Quel est le temps optimal de conservation des gamètes ?

Il n'est à ce jour pas connu, en particulier pour les ovocytes vitrifiés.

V.2.b. Quid de la PF dans les cas de pathologie nécessitant une hystérectomie ?

La législation française interdisant la gestation pour autrui (GPA), quelle doit être la conduite à tenir pour les patientes pour lesquelles la pathologie primitive fait indiquer une hystérectomie ? Certains groupes prennent le parti de ne pas proposer de PF dans ces situations. D'autres orienteront leurs patientes vers l'étranger, dans des pays où la GPA est autorisée, tandis que d'autres proposeront une congélation gamétique ou de tissu ovarien dans l'optique de modifications de la loi. Par ailleurs, la perspective de la transplantation utérine constitue un argument supplémentaire pour la proposition de PF, y compris dans les situations devant conduire à une hystérectomie.

V.2.c. Quel est l'âge limite d'utilisation des gamètes congelés ?

Les lois de bioéthique font état d'une prise en charge par l'assurance maladie des techniques d'assistance médicale à la procréation jusqu'à l'âge de 43 ans. L'utilisation de gamètes ou d'embryons congelés dans un contexte d'oncofertilité devra vraisemblablement refaire discuter de l'âge limite de restitution. Jusqu'à quel âge une grossesse peut-elle être autorisée chez une patiente qui, pendant plusieurs années, aura eu une contre-indication à la grossesse de la part des oncologues ?

La greffe de tissu ovarien, en permettant à la fois une reprise de fonction ovarienne exocrine et endocrine, pourrait, si elle était envisagée après 45 ans, faire repousser artificiellement l'âge de survenue de la ménopause. Par ailleurs, elle soulève également la question du *risque de réintroduction des cellules malignes*.

V.3. La reproduction post-mortem ?

Que faire si la patiente décède et avait préalablement congelé des embryons avec son conjoint ?

Les questions éthiques doivent aussi être examinées à l'égard de la descendance. En effet, rares sont les données actuellement disponibles sur les enfants issus des techniques de préservation de la fertilité. Par ailleurs, chez les femmes atteintes de cancers du sein évoluant dans un contexte de mutation des gènes BRCA, l'utilisation des ovocytes ou embryons congelés impliquera un risque de transmission de la mutation chez les futurs enfants.

CONCLUSION

Au-delà des deux temps que sont, « coup sur coup », l'annonce du cancer et la PF, l'offre elle-même vient convoquer le sujet dans son entier, puisqu'elle l'amène à se poser des questions essentielles sur ses limites, des origines de la vie à la finitude de soi.

Préserver la fertilité chez des patientes atteintes d'une pathologie cancéreuse, avec toujours un risque léthal, pourrait amener à se poser la question de préserver une part d'elles-mêmes du côté de la vie.

Il est particulièrement intéressant de noter que bien qu'informé de l'incertitude de succès des techniques de PF, une grande majorité des patientes optent pour leur mise en place.

Il est important de rester vigilant, car quoi qu'il en soit, ce qui a été congelé reste très investi par les patientes. Ce n'est donc pas sans une certaine prudence qu'il faut penser à « l'après-préservation » et il conviendra de bien les informer à nouveau, au moment de la décongélation et être prêt à accueillir une nouvelle déception.

Peut-on alors se dire qu'on tente aussi par la PF de « préserver » une certaine « fertilité psychique » ? Qui permettrait aux patientes de pouvoir penser leur guérison et se projeter dans une vie future ? Cela nous paraît être un étayage essentiel à un moment où leur vie est totalement bouleversée.

Bibliographie

[1] Freud S. « *Considération actuelle sur la guerre et la mort* » in Essai de psychanalyse, Payot, 1968.

[2] Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. Hum Reprod Update 2009 Sep-Oct;15(5):587-97.

[3] Trèves R, Grynberg M, Parco SI, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. Future Oncol 2014 May;10(6):969-74.

[4] Loi n° 2011-118 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

Préservation de la fertilité féminine. Synthèse

B. HÉDON ^{1a} *, S. DEUTSCH-BRINGER ^{1a}, A. TORRE ², A. RAFII ^{1b}
(Montpellier, Poissy)

Résumé

Le champ nouveau de la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes d'un cancer est immense. Il est devenu une composante essentielle de la prise en charge des cancers. Il repose sur des techniques très sophistiquées, aussi bien pour ce qui est du traitement du cancer lui-même, car les protocoles doivent être adaptés, que pour l'utilisation à bon escient des techniques d'AMP. Tout amateurisme doit en être exclu car les enjeux sont vitaux et ses espoirs ne doivent en rien être trahis. Il ne fait pas de doute que des moyens doivent être donnés aux équipes de médecine de la reproduction pour relever le défi, et que l'offre de soins dans ce domaine mette toutes les patientes à égalité sur le territoire national.

1 - CHU de Montpellier - Hôpital A. de Villeneuve - Département de gynécologie-obstétrique - Faculté de médecine Montpellier-Nîmes - Université de Montpellier - 34295 Montpellier 05

a - Équipe de médecine de la reproduction

b - Équipe de chirurgie gynécologique et oncologique

2 - Centre hospitalier intercommunal de Poissy-Saint Germain en Laye - Unité clinique d'assistance médicale à la procréation - Service de gynécologie-obstétrique - Université de Versailles Saint-Quentin - 10 rue du Champ Gaillard - 78303 Poissy

* Correspondance : bernard.hedon@gmail.com

Mots clés : cancer, fertilité, préservation de la fertilité

Déclaration publique d'intérêt

Non applicable ; ne concerne pas de produits industriels ni de médicaments.

INTRODUCTION

La préservation de la fertilité est le grand sujet du moment qui réunit deux types de praticiens que rien n'appelait a priori à travailler ensemble : les oncologues et les spécialistes de la fertilité. Son concept résulte des progrès réalisés dans la prise en charge du cancer. La survie n'est plus le seul objectif. La qualité de la survie prend de plus en plus d'importance, et cela implique évidemment, pour les femmes jeunes en âge de procréer, la possibilité d'avoir une famille normale.

Du côté de l'assistance médicale à la procréation (AMP), les avancées techniques, en particulier dans la cryoconservation gamétique et gonadique, donnent les outils pour répondre de mieux en mieux à la demande. Les espoirs qu'ils peuvent procurer aux patientes ne sont pas que d'ordre théorique ou expérimental, les mêmes techniques étant de plus en plus couramment utilisées pour la prise en charge de l'infécondité classique. Leurs résultats sont donc chiffrés et connus et ce sont ces mêmes résultats qui peuvent être proposés aux patientes dont la fertilité risque d'être mise à mal en raison de la nécessité de traiter un cancer.

La prise en compte de la préservation de la fertilité est devenue une obligation médicale depuis les lois de bioéthique qui prévoient que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (...) peut bénéficier du recueil et de la conservation (...) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ». C'est aussi une obligation morale vis-à-vis des patientes car la fécondité est une valeur essentielle aux yeux de beaucoup. Cela peut aussi dans certains cas être un outil qui contribue à restaurer l'espoir chez des patientes qui pourraient être désespérées par le diagnostic qui vient de leur être donné.

Mais la pratique génère de très nombreuses questions d'ordre technique, car tout n'est pas résolu, mais aussi d'ordre psychologique et organisationnel.

Il est donc nécessaire que les praticiens oncologues intègrent la réflexion sur la préservation de la fertilité dans leur programme de prise en charge des patientes. L'évocation de cette question doit désormais faire partie de la consultation d'annonce. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) doivent comporter parmi leurs membres participants un spécialiste de la fertilité et de l'AMP qui soit en mesure de discuter des modalités techniques envisageables dans chaque cas individuel. Les centres d'AMP doivent mettre en place les organisations et les réseaux pour faciliter l'accès aux soins à ces patientes particulières. Les pouvoirs publics doivent donner les moyens supplémentaires qui sont nécessaires car cette activité nouvelle ne peut se substituer à aucune autre. Elle est porteuse d'espoir et de progrès pour les patientes, reconnus comme tels par le dernier plan cancer (2014-2019) [1]. Si les mots qui y sont écrits ont un sens, nous sommes collectivement engagés pour :

- « systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité ;
- développer de nouvelles recommandations professionnelles sur l'évaluation des risques d'altération de la fertilité, les possibilités de préserver la fertilité avant la mise en route des traitements et les techniques de préservation de la fertilité en fonction des différentes situations de sexe, d'âge, de pathologie et de traitements lors des réunions de concertation pluridisciplinaire ;
- assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité : organisation formalisée entre les centres d'assistance médicale à la procréation (associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie) et les professionnels cancérologues et spécialistes de la reproduction ;

- favoriser la recherche sur la prévention et la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration... ».

I. LES QUESTIONS TECHNIQUES

Il serait présomptueux de prétendre à être exhaustifs. Elles touchent aux domaines suivants :

- la toxicité des médicaments et des thérapeutiques anticancéreuses. Le champ est immense, car elles sont fonction de la nature des molécules, des associations thérapeutiques, des doses administrées, des durées d'administration, de l'âge des patientes et sûrement de nombreux autres facteurs. La connaissance est très insuffisante dans ce domaine. Les protocoles thérapeutiques ont été élaborés jusqu'ici essentiellement en fonction des courbes de survie. Il faudra désormais, pour une évaluation correcte, y ajouter des courbes de toxicité gonadique ;
- les délais de mise en œuvre de la préservation de la fertilité et leur conséquence sur les chances de guérison des patientes. Même si les équipes sont organisées pour répondre immédiatement à la demande, la plupart des techniques nécessitent un temps significatif pour être réalisées. En matière d'AMP, ce délai est au minimum de 15 jours, au mieux. Il est bien souvent beaucoup plus long et si on veut atteindre les chiffres statistiques qui donnent une probabilité de grossesse au-delà du seul facteur « chance » il faut pouvoir réaliser plusieurs cycles successifs ;
- les risques supplémentaires que peuvent faire courir les thérapeutiques nécessaires à l'AMP. Cela est le cas par exemple des traitements de stimulation de l'ovulation en cas de cancer hormono-dépendant (sein). On peut citer aussi la réalisation du geste de ponction folliculaire par voie transvaginale en cas de cancer abdominal avec possibles localisations ovariennes ou péritonéales. Le risque lié à la greffe ultérieure de tissu ovarien qui peut réinstaller des cellules cancéreuses dans un organisme qui en aurait été débarrassé est démontré chez l'animal. Qu'en est-il en pratique chez l'humain ? Le comble serait de cryopréserver le cancer en même temps que la fertilité... ;
- les résultats réels qui sont offerts aux patientes. S'agissant de l'AMP avec vitrification ovocytaire ou embryonnaire, les résultats actuellement obtenus chez des patientes infécondes

sont-ils exactement transposables chez des patientes atteintes de cancer ? La qualité gamétique est-elle comparable ? Les données existent chez l'homme et les CECOS ont l'expérience que l'autoconservation spermatique en cas de cancer est très loin de la qualité obtenue en cas d'autoconservation avant stérilisation ou de conservation pour don de sperme. Les données sont encore trop parcellaires chez la femme pour pouvoir en tirer un enseignement, mais elles sont concordantes pour souligner que la réponse ovarienne est moins bonne en cas de cancer. S'agissant de prélèvements gonadiques, malgré les grossesses qui ont été obtenues après greffe, on doit encore considérer qu'il s'agit de techniques expérimentales. Il n'est pas possible de donner aux patientes des données quantitatives à partir desquelles elles pourraient se faire une opinion.

Les réponses à ces questions ne pourront être obtenues que par l'accumulation de l'expérience, mais aussi en encourageant les recherches plus fondamentales qui doivent être menées en utilisant des modèles cellulaires et animaux. Ces recherches doivent trouver des financements. Il ne serait pas éthique de laisser perdurer la situation actuelle de méconnaissance relative qui amène à proposer et faire des choses chez des patientes sans savoir exactement quelles conséquences elles peuvent avoir et surtout quel bénéfice elles sont susceptibles d'en retirer.

II. LES QUESTIONS PSYCHOLOGIQUES

Il ne suffit pas de décréter que la question de la préservation de la fertilité doit être évoquée de façon systématique. Il est important que les psychologues, les théoriciens de la consultation d'annonce, ceux qui ont l'expérience du dialogue avec les patientes dont l'état émotionnel est soumis à rude épreuve en raison de la découverte de leur cancer et de toutes les conséquences qu'il peut avoir sur leur vie actuelle et leur vie future, se penchent sur la question et évaluent l'impact que peut avoir la prise en compte de la préservation de la fertilité.

Il y a très certainement des effets positifs tels que de pouvoir se projeter avec espoir vers l'avenir en envisageant ce qui peut se passer après la guérison.

Mais il y a aussi sûrement des effets négatifs : la patiente peut se sentir submergée par un trop grand nombre de questions, devenir sidérée et incapable de réagir. La préservation de la fertilité n'est

sûrement pas la plus simple à considérer, surtout si on lui tient le langage de vérité sur le caractère relatif des chances de grossesse, du retard que cela va provoquer pour la mise en route de son traitement anti-cancéreux, des modifications que cela peut induire dans le type de protocole thérapeutique qui peut lui être proposé... Cette question, comme toutes les autres et même encore plus que les autres, est soumise au libre choix de la patiente après que toutes les informations lui aient été données. Les psychologues doivent nous éclairer sur les réactions que cela peut provoquer, le ressenti des patientes, et sur la meilleure manière de faire afin de ne pas transformer ce qui théoriquement devrait être bénéfique en un maléfice inutile qui vient compliquer la gestion émotionnelle de la patiente.

III. LES QUESTIONS ORGANISATIONNELLES

Pour mettre en œuvre cette activité, de nouvelles relations doivent être établies entre médecins de la reproduction et cancérologues, avec l'investissement que cela comporte en termes de sensibilisation des équipes et de maintien du lien.

Les centres qui se mettent en ordre de marche en organisant une consultation de préservation de la fertilité le savent bien : il n'y a pas de consultations plus difficiles et qui prennent plus de temps. Il faut pouvoir réagir dans l'urgence et que la patiente soit vue dans la foulée immédiate de la découverte de son cancer et de l'annonce qui lui en est faite. Il faut s'avancer sur le plan technique en évoquant les diverses possibilités sans même savoir le type de traitement qui sera finalement retenu par la RCP, cette dernière ayant sa rythmicité propre. Beaucoup de consultations ne déboucheront sur aucune prise en charge, soit que la patiente décide de ne pas y donner suite, soit que les techniques envisagées s'avèrent incompatibles avec la prise en charge du cancer. Pour celles chez qui il pourra y avoir une suite, il va falloir intégrer leur prise en charge en dehors du programme de l'AMP classique, ce qui bien évidemment pose des problèmes de disponibilité médicale. Au-delà de cela il faut aussi prendre conscience que cette activité ne peut connaître d'interruption : pas d'arrêt pendant la trêve de Noël ou les congés d'août, pas d'arrêt non plus si le praticien qui s'y consacre plus particulièrement est absent. Il faut obligatoirement installer une forme de polyvalence des praticiens. En pratique cela n'est possible que parmi les équipes d'AMP suffisamment nombreuses qui ont la possibilité de

détacher un praticien compétent pour assurer les consultations demandées la veille pour le lendemain, pour participer régulièrement aux RCP d'oncologie, pour développer les techniques de prise en charge et assurer la coordination avec le reste de l'AMP, cliniciens et biologistes. Le point de vue du responsable d'équipe que je suis est que cela passe obligatoirement par la création d'un poste supplémentaire de praticien hospitalier au sein de ces équipes. Les besoins nationaux sont que tous les CHU se doivent de pouvoir offrir ce service (31 CHU en France), mais aussi sûrement un certain nombre de centres hospitaliers régionaux en fonction de leur activité dans la prise en charge des cancers, de leur lien avec un centre anti-cancéreux et de la qualité et de la structuration de leur équipe d'AMP. Une estimation d'un besoin d'une soixantaine de praticiens serait réaliste.

Ces praticiens auront pour tâche d'organiser et d'animer les réseaux d'oncofertilité, de promouvoir et réaliser les recherches indispensables, de sensibiliser leurs confrères oncologues, d'assurer la coordination entre eux et l'équipe d'AMP clinico-biologique, de participer aux RCP et de diffuser la connaissance auprès du corps médical dans son ensemble, qui se doit d'avoir une connaissance de cette nouvelle réalité dans la prise en charge des cancers.

IV. LES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

De plus en plus de sociétés savantes rédigent des recommandations pour que la préservation de la fertilité soit prise en compte dans le cadre de la prise en charge des cancers [2]. Elles sont le fait de sociétés savantes dont le champ d'action est la fertilité, ou celui du cancer, ou encore d'un type de patient, par exemple la femme pour les gynécologues-obstétriciens ou l'enfant pour les pédiatres. Elles sont cependant trop disparates et incomplètes en fonction de l'angle de vue de la société savante qui les a émises. Elles sont aussi encore trop imprécises quant aux techniques à proposer et aux conditions qui doivent être réunies pour rendre réelles les chances de grossesse ultérieure. Les sociétés savantes doivent créer en leur sein des groupes de réflexion et des commissions qui travaillent sur ce sujet. C'est ce que le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) a fait au sein de la commission « infécondité » en y adjoignant la « préservation de la fertilité ». En faisant ainsi, ce sont essentiellement des spécialistes de la fertilité qui contribuent à l'animation de

ce groupe particulier. Il sera sans doute important de permettre à une commission « préservation de la fertilité » d'avoir son autonomie de façon à ce qu'oncologues et spécialistes de la fertilité puissent s'y retrouver afin de contribuer ensemble à l'avancée de la réflexion dans ce domaine qui leur est commun.

CONCLUSION

Le champ nouveau de la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes d'un cancer est immense. Il est devenu une composante essentielle de la prise en charge des cancers. Il repose sur des techniques très sophistiquées, aussi bien pour ce qui est du traitement du cancer lui-même, car les protocoles doivent être adaptés, que pour l'utilisation à bon escient des techniques d'AMP. Tout amateurisme doit en être exclu car les enjeux sont vitaux et ses espoirs ne doivent en rien être trahis. Il ne fait pas de doute que des moyens doivent être donnés aux équipes de médecine de la reproduction pour relever le défi, et que l'offre de soins dans ce domaine mette toutes les patientes à égalité sur le territoire national. Comme nos ministres l'ont écrit dans leur introduction du 3^e plan cancer : « Il faut préparer notre pays aux extraordinaires progrès thérapeutiques de ces prochaines années. Notre objectif, et notre devoir, est de permettre à tous de bénéficier de ces progrès ».

Bibliographie

[1] Plan cancer 2014-2019 : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Publication de la République Française, 4 février 2014.

[2] Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : infertilité (la prise en charge du couple infertile), 2010.