

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE : 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 juin 2017 à Poitiers
par **Mlle Marion JEGU**

<u>Critères d'acceptation et de refus de préservation de la fertilité chez les femmes au CHU de Nantes</u>
--

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier FRITEL

Membres :

- Monsieur le Professeur Paul BARRIERE
- Monsieur le Professeur Fabrice GUERIF
- Monsieur le Professeur Gilles BODY
- Monsieur le Docteur Thomas FREOUR

Directeurs de thèse :

- Monsieur le Professeur Paul BARRIERE
- Madame le Docteur Tiphaine LEFEBVRE

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE : 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 juin 2017 à Poitiers
par **Mlle Marion JEGU**

<u>Critères d'acceptation et de refus de préservation de la fertilité chez les femmes au CHU de Nantes</u>
--

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier FRITEL

Membres :

- Monsieur le Professeur Paul BARRIERE
- Monsieur le Professeur Fabrice GUERIF
- Monsieur le Professeur Gilles BODY
- Monsieur le Docteur Thomas FREOUR

Directeurs de thèse :

- Monsieur le Professeur Paul BARRIERE
- Madame le Docteur Tiphaine LEFEBVRE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Fritel

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Barrière

Vous m'avez aidée dans la direction de ce travail de thèse, et accueillie chaleureusement au sein de votre équipe. Un immense merci pour votre précieux soutien.

A Monsieur le Docteur Fréour,

Vous m'avez accueillie au sein de votre équipe et aidée à la réalisation de ce travail que vous me faites l'honneur de juger. Un immense merci également pour l'accompagnement et le soutien que vous m'avez témoignés.

A Messieurs les Professeurs Guérif et Body

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

A Tiphaine Lefebvre

Un immense MERCI, pour ton aide précieuse et toujours de bon conseil, ton soutien tout au long de la préparation de cette thèse, ta réactivité... et ta patience !! Tu as été parfaite dans ton rôle de directrice de thèse !

A toute l'équipe du service de Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes

Merci de votre accueil pour ce semestre. Un merci particulier aux Docteurs Florence Leperlier, Sophie Mirallie et Arnaud Reignier qui m'ont apporté leur aide dans ce travail.

A toute l'équipe de gynécologie-obstétrique du CHU de Poitiers

Merci de votre enseignement et votre accompagnement au cours de ces cinq ans.

A mes co-internes de gynécologie-obstétrique

Merci pour ces cinq années passées ensemble, merci de m'avoir fait rire, et merci pour tous ces bons moments qui resteront de bons souvenirs.

Merci à Amélie Cariou, mon inséparable complice de nos débuts, d'être devenue une amie.

Merci à Amélie Charveriat, mon amie, ma confidente, ma coach, de m'avoir toujours soutenue et guidée dans le droit chemin. Heureusement que tu étais là.... Un nombre incalculable de fois !

Merci aussi à Jérémy, Pauline, Candice, et Lucie d'avoir été là dans les moments heureux comme dans les moments difficiles.

A mes autres co-internes et collègues rencontrés au cours de mes différents stages

Merci pour ces bons moments partagés qui ont donné une saveur particulière à ces dix semestres d'internat.

A mes amis qui n'ont pas partagé cet internat de près avec moi, mais qui étaient là de loin

Merci pour votre soutien à distance, et les moments de distraction en dehors de la médecine

Enfin, à ma famille : Papa, Maman, Sarah, Laurent

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours soutenue, aidée, épaulée, encouragée dans les moments de joie comme dans les moments les plus difficiles. Sans vous je n'y serais jamais arrivée. Je vous dois tout.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	5
1- LES INDICATIONS DE PRESERVATION DE FERTILITE	5
2- LES METHODES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE	9
a- Les méthodes en cours d'analyse	9
b- Les méthodes reconnues	10
3- REVUE DE LA LITTERATURE SUR L'ACCESSIBILITE ET LA REALISATION DE LA CRYOPRESERVATION.....	12
MATERIELS ET METHODES	16
RESULTATS	18
Tableau 1 : Répartition des indications de PF entre les groupes PF et refus de PF	19
Tableau 2 : Répartition des indications de PF entre les deux sous-groupes de refus de PF.....	19
Figure 1 : Répartition des PF et refus pour chaque indication	20
.....	20
Figure 2 : Répartition des refus pour raisons médicales et personnels pour chaque indication.....	21
.....	21
Tableau 3 : Motifs de refus de préservation de fertilité d'indication médicale	21
Tableau 4 : Motifs de refus de préservation de fertilité pour raison personnelle	22
Tableau 5 : Caractéristiques de base des patientes dans les groupes PF et refus de PF	24
Tableau 6 : Caractéristiques de base des patientes au sein des sous-groupes de refus de PF	24
Figure 3 : Evolution des taux de consultation pour PF et des taux d'acceptation et de refus de PF au cours du temps.....	25
Figure 4 : Evolution des taux de refus de PF pour indication médicale et motif personnel au cours du temps.....	26
.....	26
DISCUSSION.....	27
CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	33
RESUME	39
SERMENT	40

ABREVIATIONS

ABM : Agence de la Biomédecine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ASCO : American Society of Clinical Oncology

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

CFA : Compte des Follicules Antraux

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOP : Insuffisance Ovarienne Préaturée

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

FSH : Follicle-stimulating Hormone

ORS : Observatoire Régional de la Santé

PF : Préservation de Fertilité

INTRODUCTION

La préservation de fertilité permet aux femmes en âge de procréer de préserver leurs ovocytes (ou parfois des embryons), lorsqu'elles présentent une insuffisance ovarienne alors qu'elles n'ont pas complété leur projet de maternité, ou lorsqu'elles sont à risque d'en développer une suite à certaines thérapeutiques. Le but de cette démarche est de permettre aux femmes de concevoir une descendance avec leurs propres gamètes, en cas d'infertilité lorsqu'elles seront prêtes à initier leur projet parental. Cependant, malgré l'importance de cet enjeu, seule une faible partie des patientes concernées bénéficie effectivement d'une préservation de fertilité.

1- LES INDICATIONS DE PRESERVATION DE FERTILITE

Depuis plusieurs décennies, l'incidence des cancers est en augmentation, dans les pays occidentaux (1) de même qu'en France.(2). Cette tendance touche aussi bien les sujets âgés que les sujets jeunes, les hommes que les femmes. Chez ces dernières, le cancer du sein est le plus fréquent, suivi par le lymphome (3). Cette augmentation d'incidence s'accompagne sur la même période d'une diminution de la mortalité, et donc d'une amélioration des taux de survie, avec pour le cancer du sein des taux de survie à un et trois ans supérieurs à 90 %, tous âges confondus (2). Ceci est permis par l'amélioration des thérapeutiques anti-cancéreuses, de plus en plus efficaces. Parmi elles, la chimiothérapie tient une place prépondérante (3). Elle est fréquemment utilisée dans le traitement des cancers du sein, volontiers découverts à un stade avancé chez la femme jeune (4), mais aussi dans d'autres cancers tels que les lymphomes. La radiothérapie, avec irradiation ciblée sur l'organe atteint ou corps entier (5), et l'hormonothérapie pour les cancers exprimant des récepteurs hormonaux, sont également communément utilisées (6).

Cependant, l'effet bénéfique de ces thérapeutiques est contre-balancé par leurs nombreux effets secondaires (7). En effet, si ces traitements sont efficaces de par leur toxicité sur les cellules tumorales, ils touchent également les cellules saines, entraînant des séquelles très variables dans leur type, leur intensité, et leur retentissement sur la qualité de vie. Ces effets indésirables sont différents selon les traitements utilisés, la dose administrée, et l'âge auquel ils sont introduits (5). Parmi les plus fréquentes complications, on note les troubles neurologiques et neuropsychiques, les perturbations endocriniennes et troubles de la croissance (8), les

néoplasies secondaires, en particulier radio-induites, les atteintes cardiaques, et les altérations de la fonction de reproduction, secondaires à certaines chimiothérapies et à la radiothérapie (9). Une des chimiothérapies les plus gonadotoxiques est l'utilisation d'agents alkylants, tels que le cyclophosphamide, très répandu dans le traitement des cancers du sein et des lymphomes (3). Cette molécule cible les follicules primordiaux et les ovocytes I qu'ils contiennent (c'est-à-dire les ovocytes arrêtés en première division de méiose, quiescents), et altère leur qualité en créant des lésions au niveau de leur ADN (5). En plus de cette altération qualitative des ovocytes, les études ont montré une altération quantitative de la réserve ovarienne, qui fait observer une diminution de l'hormone anti-müllérienne ou AMH (10–12), marqueur biologique reflétant la réserve ovarienne, et du compte folliculaire antral ou CFA (13), marqueur échographique de cette réserve. Des aménorrhées chimio-induites plus ou moins persistantes sont également rapportées, mais sont mal corrélées à l'état de la réserve ovarienne (14). D'autres chimiothérapies, tels que les sels de platine, les taxanes, les anthracyclines, également utilisés dans le cancer du sein, induisent des lésions de l'ADN des ovocytes, mais à une moindre mesure que les agents alkylants (15,16).

L'irradiation pelvienne est aussi fréquemment utilisée dans le traitement des cancers, en particulier gynécologiques. Elle entraîne une accélération de l'atrésie ovocytaire, et donc une diminution de la réserve ovarienne, qui s'accompagne fréquemment d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP)(8).

Ces effets néfastes sont dépendants de la dose utilisée, du schéma de traitement, et de l'âge auquel ils sont débutés (9). En radiothérapie, les fortes doses sont moins délétères chez les femmes jeunes : plus elle est débutée tôt, chez les jeunes filles pré- ou post-pubères, moins le risque d'IOP est important. Parallèlement, des doses élevées de rayons sont moins néfastes sur la réserve ovarienne chez les femmes jeunes que chez les femmes adultes. Un autre effet délétère de la radiothérapie pelvienne est son impact sur l'utérus (5). En effet, les utérus irradiés sont souvent plus petits, avec un endomètre et un myomètre atrophiés, voire des tissus ischémiés (5). Des études ont rapporté plus de complications obstétricales, telles que des fausses couches précoces, des naissances prématurées, et des petits poids de naissance (17,18). Ces effets sont dépendants de la dose d'irradiation et de l'âge. Mais l'impact utérin est plus fréquent chez des patientes irradiées dans l'enfance.

L'hormonothérapie, fréquemment utilisée dans les cancers du sein surexprimant des récepteurs hormonaux, n'est pas gonadotoxique. Cependant, elle impose un délai avant une éventuelle

conception, et impacte ainsi la fonction de reproduction : sa durée étant classiquement de cinq ans, elle décale d'autant un projet de grossesse, et le compromet dans la mesure où la réserve et la qualité ovocytaire diminuent avec l'âge, en particulier après 35 ans.

Pour diminuer ces effets secondaires, plusieurs techniques sont disponibles. Dans le cadre de la radiothérapie pelvienne, on peut réaliser au préalable une transposition ovarienne, ce qui permet d'écarter les ovaires du champ d'irradiation et de limiter la gonadotoxicité du traitement. Une autre technique consiste à cibler l'irradiation sur le tissu tumoral afin de diminuer l'atteinte des zones adjacentes (5). Dans le cadre de la chimiothérapie, la diffusion systémique des molécules ne permet pas de sélectionner ou d'épargner des organes. En revanche, l'impact des traitements sur la fonction de reproduction pourrait être amoindri par une mise au repos des ovaires par l'administration d'agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie (19). Ceci diminuerait l'impact des chimiothérapies sur les follicules primordiaux et les ovocytes qu'ils contiennent, comme semblait le démontrer l'étude POEMS (20), qui retrouvait une diminution de l'incidence de l'IOP et de meilleurs taux de grossesse chez les femmes ayant reçu un agoniste de la GnRH pendant une chimiothérapie pour cancer du sein (21,22). Mais cette étude ayant été interrompue prématurément et la littérature scientifique étant très contradictoire sur les bénéfices espérés, cette technique est encore considérée comme expérimentale (23). De plus, les effets indésirables des agonistes de la GnRH, tels que les bouffées de chaleur et le risque ostéoporotique, sont fréquents et non négligeables. En outre, le rationnel de cette technique concernant le mécanisme protecteur ovarien est très discutable, puisqu'il est basé sur une diminution de la stimulation folliculaire par baisse de la sécrétion de FSH, alors que les follicules primordiaux sont insensibles aux gonadotrophines. D'où la nécessité de rester prudent quant à l'utilisation de ces molécules.

Cependant, même si ces techniques limitent les effets gonadotoxiques des traitements anti-cancéreux, elles ne sont souvent pas applicables chez toutes les patientes, et ne permettent pas de préserver de façon optimale la fonction reproductrice. Or, l'incidence des cancers augmente aussi chez les jeunes, et il a été démontré que cette population retarde de plus en plus l'âge de la première grossesse pour motifs personnels ou professionnels (24). Ce qui représente un cercle vicieux, car la nulliparité et les grossesses tardives augmentent le risque de cancer du sein, premier cancer en fréquence chez la femme jeune. On est ainsi de plus en plus confronté à de jeunes femmes atteintes d'un cancer alors qu'elles n'ont pas commencé ou achevé leur projet parental. La majorité des femmes souhaitant des enfants (25–27), il est important de mettre en

œuvre des mesures de préservation de fertilité efficaces, afin de leur permettre d'accomplir leur projet de grossesse, et ne pas ajouter au poids du cancer le poids de l'infertilité. Certaines études ont d'ailleurs démontré que la préservation de fertilité améliore la qualité de vie des patients qui en bénéficient, et diminue l'impact négatif du cancer et de ses traitements (28).

L'importance de cette prise en charge est telle qu'elle est même inscrite dans la loi. Au niveau international, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) prévoit depuis 2006 que « tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilité liés à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas » (29). En France, la révision de la loi de bioéthique en 2004 reconnaît qu'« en vue de la réalisation ultérieure d'une Assistance Médicale à la Procréation (AMP), toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou tissu germinale (...) lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité » (30). Ceci est réaffirmé dans le décret d'application de cette loi en décembre 2006 et dès lors « tout patient qui sait sa fertilité menacée peut avoir accès aux différentes techniques de préservation lesquelles appartiennent désormais au domaine commun ». Il y a donc une obligation des professionnels de santé d'informer les patientes des risques d'infertilité encourus, et des moyens disponibles pour pallier ce risque. Ce sujet fait d'ailleurs partie intégrante du plan cancer 2009-2013, qui vise à faciliter l'accès à la préservation de fertilité des personnes atteintes de cancer, en reconnaissant « en lien avec l'Agence de la biomédecine (ABM), des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes, embryons et tissus germinaux), associées aux centres d'études et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) » (31). Le plan cancer 2014-2019 quant à lui prévoit de « systématiser l'information des patients concernés, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité ». L'information doit être « adaptée à la situation personnelle de ces patients », et « doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. » Enfin, si le patient le souhaite, il devra « être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité. » (32)

Nous avons vu que le cancer est une indication de préservation de fertilité chez les femmes en âge de reproduction, mais, si c'est la principale indication, ce n'est pas la seule. En effet, d'autres pathologies peuvent entraîner une baisse de la fertilité prévisible, et ouvrent la possibilité à une autoconservation de gamètes. Parmi ces autres indications, on retrouve l'insuffisance ovarienne prématurée, qu'elle soit idiopathique, génétique comme dans les

dysgénésies gonadiques telles le syndrome de Turner à caryotype 45X, ou le syndrome de l’X fragile avec la prémutation FMR1. Les chirurgies ovariennes répétées, chez les patientes présentant des kystes ovariens à répétition, volontiers bilatéraux, ou une endométriose où le développement de volumineux endométriomes peut altérer la réserve ovarienne ouvrent également la possibilité de cette démarche. Enfin, certaines maladies systémiques résistantes aux thérapies habituelles, nécessitent parfois l’utilisation de chimiothérapies, comme le lupus qui peut nécessiter le recours au cyclophosphamide, agent alkylant hautement gonadotoxique, et donnent donc accès à une préservation de fertilité. A noter enfin que la révision de la loi de bioéthique en 2011 autorise, depuis la publication du décret d’application, les femmes qui vont réaliser un don d’ovocyte, à conserver, en fonction du nombre d’ovocytes recueillis, une partie de leurs gamètes pour un usage autologue si elles n’ont pas encore eu d’enfant : ceci rapproche de la congélation « sociétale » ou « de convenance ».

2- LES METHODES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE

a- Les méthodes en cours d’analyse

Différentes options sont disponibles pour la préservation de fertilité féminine (19). La cryopréservation de cortex ovarien est la seule méthode possible chez la jeune fille pré pubère, et chez les femmes nécessitant une mise en œuvre du traitement anti-cancéreux en urgence, car elle ne nécessite pas de délai. En effet, l’intervention, sous coelioscopie, peut être réalisée dans les jours suivant le diagnostic, ou au cours du traitement chirurgical d’un cancer pelvien par exemple. Elle permet la préservation d’un grand nombre de follicules, puisqu’un fragment de tissu ovarien, voire un ovaire entier est prélevé puis congelé. Sa réutilisation ultérieure nécessite soit la réimplantation de l’ovaire ou du fragment prélevé en position orthotopique, ou en position hétérotopique (dans l’avant-bras par exemple), soit la maturation in vitro des ovocytes immatures récupérés sur le fragment ovarien prélevé. A ce jour, plus de 80 naissances ont eu lieu suite à cette méthode, qui est toujours considérée comme en partie expérimentale (33,34). Le risque potentiel de réimplanter l’ovaire ou des fragments ovariens est la réintroduction de micrométastases ovariennes chez la patiente guérie, et donc la récurrence de la maladie. La maturation in vitro des ovocytes immatures pourrait permettre de s’affranchir de ce risque, puisque seuls les ovocytes immatures récupérés au sein des follicules sont congelés après maturation in vitro, les ovocytes matures résistants mieux au processus de congélation-

décongélation que les ovocytes immatures (35). Cette technique peut également être utilisée seule, après ponction ovarienne non précédée d'une stimulation hormonale. Initialement développée pour les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, son principal avantage par rapport aux stimulations ovariennes classiques, est de ne pas ou très peu administrer de gonadotrophines, et donc d'éviter l'hyperstimulation ovarienne et l'élévation des stéroïdes, notamment l'œstradiol. En préservation de fertilité, un autre atout, du fait de l'absence de stimulation ovarienne, est l'absence de délai avant une ponction, et donc la possibilité de débuter les traitements anti-cancéreux plus rapidement, mais là encore, le peu de naissances obtenues dans cette indication en font une méthode en cours d'analyse (36).

b- Les méthodes reconnues

La technique qui donne les meilleurs résultats est la vitrification embryonnaire, c'est-à-dire la congélation ultrarapide à -196°C dans l'azote liquide, ce qui, par rapport à la méthode de congélation lente classique, permet de réduire la formation de cristaux de glace et d'améliorer la survie embryonnaire au processus de congélation-décongélation (23,37,38). En effet, c'est la méthode la plus ancienne, et la mieux maîtrisée, avec des taux de survie embryonnaire d'environ 90% (39), et permet d'espérer les meilleures chances de grossesse. Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'une stimulation ovarienne, et donc de décaler la mise en route des traitements anticancéreux d'une quinzaine de jours, et la nécessité d'être en couple. Il s'agit donc de la préservation de la fertilité du couple et non de la patiente. Ceci pose le problème du devenir des embryons en cas de séparation des conjoints ou du décès de l'un d'eux, leur utilisation n'étant possible en France que si les deux partenaires vivent toujours ensemble à l'issue de la maladie.

La technique la plus répandue, et probablement à privilégier, est la vitrification ovocytaire. La congélation lente ovocytaire existe depuis de nombreuses années, mais le taux non optimal de survie ovocytaire au processus de congélation-décongélation, lié à la formation de cristaux de glace entraînant la lyse des ovocytes, a fait abandonner cette méthode. L'apparition de la vitrification a nettement amélioré les résultats de la congélation ovocytaire également, qui était au départ utilisée surtout pour le don d'ovocytes, ainsi que pour les échecs de recueil spermatique le jour d'une fécondation in vitro. Autorisée en France depuis la révision de la loi de bioéthique de 2011 (40), cette méthode, à l'efficacité reconnue et prouvée, est

désormais la technique de référence en préservation de fertilité (40). Tout comme la vitrification embryonnaire, elle nécessite le recueil des ovocytes après stimulation hormonale et ponction ovarienne, et donc nécessite un délai. Mais son principal avantage est de préserver la fertilité de la patiente elle-même, puisque ce sont les ovocytes matures de la patiente qui vont être vitrifiés, et non des embryons. De plus, même si l'on note des taux de survie ovocytaire au processus de congélation-décongélation légèrement inférieurs aux taux de survie embryonnaire, ceux-ci restent proches de 90% de survie (39) ce qui peut en faire une méthode de choix. D'autant que les taux de grossesses cliniques et naissances vivantes obtenus avec des ovocytes vitrifiés sont désormais proches de ceux obtenus avec des ovocytes frais (41,42).

Le but de ces techniques est de préserver les gamètes des patientes avant la mise en route des thérapeutiques gonadotoxiques, afin, en cas d'IOP ou d'infertilité à l'issue des traitements, de pouvoir développer une grossesse. En effet, de nombreuses études ont montré que la grossesse n'augmente pas le risque de récurrence du cancer (43), tout comme la stimulation ovarienne ne grève pas le pronostic des tumeurs malignes, au moment du diagnostic tout comme après la guérison (23,44). Il a également été prouvé que les enfants nés de parents ayant été traités pour un cancer n'ont pas plus de risque d'anomalies génétique ou de malformation, et ne sont pas plus à risque de cancer eux-mêmes (17). A noter que plusieurs études recommandent cependant l'utilisation soit d'un inhibiteur de l'aromatase (le Létrozole), soit d'un anti-oestrogène (le Tamoxifène), en cas de stimulation ovarienne chez les femmes ayant un cancer hormonodépendant, tel que le cancer du sein, afin de limiter l'augmentation de l'oestradiolémie qui pourrait être délétère dans ce contexte (3,6,23,44). En pratique en France, on utilise le Tamoxifène, puisque le Létrozole n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et qu'il est de ce fait déconseillé dans cette indication par le laboratoire qui le commercialise. Par ailleurs, le délai nécessaire à la stimulation ovarienne et au recueil d'ovocytes dépasse rarement deux semaines, et retarde donc peu la mise en route du traitement anti-cancéreux, étant donné que l'initiation de la stimulation ovarienne peut se faire à n'importe quel moment du cycle. En effet, il a été montré que la stimulation en phase lutéale permettait des taux de fécondation des ovocytes et d'implantation embryonnaire similaires à ceux obtenus après stimulation ovarienne en début de phase folliculaire (45,46). Enfin, un délai de quinze jours à trois semaines entre le diagnostic du cancer et le début des traitements anticancéreux étant souvent possible, la réalisation d'une cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire est envisageable dans ces situations, sans impacter de façon majeure le plan de soin.

3- REVUE DE LA LITTERATURE SUR L'ACCESSIBILITE ET LA REALISATION DE LA CRYOPRESERVATION

Cependant, malgré les différentes techniques disponibles et la législation existante imposant que toute personne qui va recevoir un traitement gonadotoxique puisse être adressée à un spécialiste de l'infertilité si elle le souhaite, cette pratique est encore rare (47). En effet, non seulement une minorité de patientes aurait accès à ces consultations, mais en plus elles ne bénéficieraient pas toutes d'une information par l'oncologue ou le médecin référent sur les risques d'atteinte de la fonction de reproduction suite aux traitements, ni sur la possibilité de préserver leur fertilité et les moyens disponibles pour cela. Il existe là une grande inégalité dans l'information reçue par rapport aux hommes, qui eux reçoivent une information adaptée dans 80% des cas (48). Ceci se traduit dans la pratique par des taux de cryopréservation de sperme de plus de 95% chez les hommes, alors que les taux de préservation de fertilité féminine varient entre 2 et 65% selon les études (23). Les facteurs influençant l'information des patientes par les praticiens sont parfois subjectifs, ou basés sur une méconnaissance des techniques existantes (49,50). En effet, certains cliniciens croient peu aux bénéfices de la conservation de gamètes, qu'ils considèrent encore expérimentale, et n'en parlent volontairement pas à leurs patientes, pour ne pas les retarder dans leur traitement et ne pas diminuer leurs chances de guérison. Pour d'autres, il n'y a pas lieu de réaliser une préservation de fertilité car ils pensent que les traitements ne sont pas gonadotoxiques et que la fertilité ne sera pas altérée. Des médecins peuvent également adapter leur discours en fonction de leur patiente, réservant les informations complètes aux femmes jeunes, en couple, nullipares et souffrant d'un cancer peu avancé, et évitent d'informer les femmes plus âgées et angoissées de peur de créer une surcharge émotionnelle dans ce contexte de stress lié au cancer. L'aspect financier intervient aussi dans l'information délivrée, les femmes ayant de bas revenus, ou n'ayant pas de complémentaire santé qui prend en charge ces dépenses, dans les pays où la sécurité sociale n'existe pas, bénéficieraient de moins d'informations relatives à la préservation de fertilité (47,49,50). La perception du désir d'être informé que les praticiens perçoivent chez leurs patientes module aussi leur discours. Ils n'expliquent pas les différentes options envisageables lorsqu'ils pensent que la possibilité d'une grossesse ne fait pas partie des priorités de leur malade. Enfin, certains cliniciens ne sont pas à l'aise avec ce sujet, et ne l'abordent pas si la patiente n'en fait pas la demande (49).

Pourtant, étant donné que la majorité des femmes jeunes atteintes d'un cancer ont un désir d'enfant à l'issue de la maladie (26,27), la valeur de la famille prend une dimension encore plus importante pour les patientes ayant dû affronter un cancer. Et ce, d'autant plus que le recul du désir de grossesse, pour motif personnel ou professionnel, augmente la prévalence de nullipares au moment du diagnostic de cancer, et donc augmente le nombre de femmes avec un désir de maternité non accompli. Celles qui ont accès à ces consultations de préservation de la fertilité les trouvent importantes pour la compréhension du cancer, de ses traitements, et des risques encourus, en particulier sur la fertilité, et trouvent ces consultations très utiles pour leur prise de décision (51,52). Ceci est d'autant plus vrai que l'information reçue permet de mieux comprendre la situation globale du cancer, ses traitements avec leurs risques et les moyens disponibles pour diminuer les effets indésirables. (53) Les patientes peuvent alors faire un choix éclairé, entraînant moins de conflits et d'hésitations liés à cette décision (54).

La majorité des patientes souhaite recevoir le plus d'informations possible, qu'elles viennent de leur médecin, d'internet (55), ou de dispositifs d'aide à la décision mis en place par certaines équipes (56). En effet, d'un point de vue plus psychologique, le « conflit décisionnel », qui est un état d'incertitude à propos d'une décision à prendre, est plus élevé en cas de stress ou de manque d'information avant la prise de décision, et il est à risque d'entraîner des regrets dans le futur en lien avec cette décision, voire de la rancœur envers les équipes médicales. Or, il a été démontré que l'information reçue, en particulier au cours d'une consultation spécialisée sur la fertilité, diminuait ce conflit décisionnel, et diminuait les regrets associés à la prise de décision (57), quelle qu'elle soit, permettant à terme d'améliorer la qualité de vie (28). D'autant que la capacité de reproduction après le cancer est un élément important chez ces femmes, qui ont souvent peur de l'infertilité (27), et qui sont à risque de dépression si elles ne parviennent pas à avoir d'enfant (58). D'ailleurs, des études ont rapporté une qualité de vie diminuée chez les patientes présentant des effets indésirables des traitements en lien avec la fonction de reproduction, comme une irrégularité des cycles menstruels (59). L'amélioration de la qualité de vie grâce aux préservations de fertilité est probablement liée en partie à l'espoir de vie après le cancer qu'elles font naître chez les patientes. A un moment où ces femmes ont la sensation de ne rien contrôler, le fait de pouvoir participer activement à l'élaboration du plan de soin, d'avoir un choix, est souvent vécu de manière positive. Elles considèrent en outre que si une préservation de gamètes leur est proposée, c'est qu'il y a véritablement un espoir de guérison (60), et le fait d'avoir des ovocytes ou embryons congelés constitue une « raison à quoi se raccrocher » (61).

Cela explique pourquoi la majorité des femmes qui vont bénéficier d'une consultation avec un spécialiste de la fertilité vont entreprendre la démarche de préserver des gamètes (28). A noter que plus cette consultation a lieu précocement après l'annonce du diagnostic de cancer, mieux elle est appréciée par les femmes qui se sentent moins pressées de prendre une décision, et ont plus le temps de mûrir leur choix (51). La majorité des femmes rapporte également l'intérêt de recevoir une information avant cette consultation spécialisée, si possible écrite, afin de débiter leur réflexion au plus tôt, même si la plupart d'entre elles prennent leur décision à l'issue de l'entretien (52). Par ailleurs, les femmes trouvent également intéressant de se voir répéter les informations tout au long du traitement et du suivi (62). La façon dont les explications sont fournies aux patientes est importante, et conditionne la décision en elle-même, les patientes ayant besoin de se sentir soutenues dans leur démarche, aussi bien par leur entourage que par leur médecin (63). Une attitude empathique des professionnels de santé, patiente, et encourageant à poser des questions, permettrait de diminuer l'anxiété des femmes, d'augmenter leurs capacités de compréhension, améliorant ainsi leur prise de décision (64).

L'acquisition des informations et la discussion avec le clinicien sur la meilleure option à choisir font partie du processus décisionnel des femmes. Après avoir recueilli un maximum de données sur le sujet, les patientes vont ensuite chercher des témoignages de femmes ayant été dans leur situation, et se fonder en partie sur leur expérience pour prendre leur décision, en pesant le pour et le contre de tous les éléments à leur disposition. C'est là que leur sont utiles les informations objectives telles que les résultats des études ou les taux de succès de chaque technique de préservation de fertilité. Elles vont ensuite appliquer ce schéma à leur propre situation, et décider, avec le soutien de leur médecin, de la meilleure option pour elles (63).

Différents éléments de réflexion entrent en compte dans l'élaboration de ce choix (61) : l'évaluation cognitive de la situation, avec les chances de succès, les risques des traitements utilisés pour la préservation de fertilité, à mettre en balance avec les risques d'infertilité liés aux traitements anticancéreux, et l'aspect technique avec le temps nécessaire à l'autoconservation des gamètes, et éventuellement le coût que cela va engendrer. Vient ensuite l'analyse émotionnelle, qui met en opposition la joie et le bonheur d'une possible maternité, à la douleur et l'épuisement causés par l'accumulation des thérapies anticancéreuses et de préservation de la fertilité. Les aspects moraux et spirituels sont aussi appréhendés, du fait que ces techniques ne sont pas « naturelles », et peuvent soulever des questions éthiques, par exemple lors de la congélation d'embryons le cas échéant. Enfin, l'opinion de l'entourage, en particulier du

conjoint chez les femmes en couple, a une grande importance. Plusieurs aspects sont pris en considération dans l'élaboration de la décision. Il a été montré que pour les femmes qui vont réaliser une préservation de fertilité, l'élément le plus important est l'intensité de leur désir de grossesse (52,62,65) ; les autres facteurs influençant positivement cette démarche étant un âge plus élevé (plus de 30 ans), le souhait du partenaire et avoir un partenaire stable, ces derniers critères n'étant pas retrouvés dans toutes les études (55,66). En effet, l'influence du statut marital des femmes sur leur décision de préserver ou non leur fertilité n'est pas corroborée par tous les travaux (55). Les facteurs qui retiennent les femmes d'autoconserver leurs gamètes et qui sont associés à des conflits décisionnels importants et à risque élevé de regrets, sont le manque de temps pour réaliser une stimulation ovarienne en vue d'une ponction ovocytaire (57), et le coût d'une telle procédure (52,67,51,68). Il faut cependant préciser que le montant d'une préservation de gamètes, s'il est nettement plus élevé chez la femme que chez l'homme, a beaucoup diminué ces dernières années, et que cette inégalité a tendance à se réduire (67). Par ailleurs, même s'il est élevé, le coût d'une autoconservation est rarement le facteur limitant la démarche (61). Cependant, il peut inciter les femmes à choisir une méthode de préservation de fertilité plutôt qu'une autre (69), tout comme la peur de l'infertilité peut faire choisir aux patientes un traitement anti-cancéreux plutôt qu'un autre, pour diminuer l'impact sur la fonction de reproduction (70). Le désir intense de survie et de se concentrer sur le traitement du cancer, et le poids attendu des techniques de préservation de fertilité pèsent également beaucoup dans le choix final. Enfin, concernant les caractéristiques socio-démographiques des patientes accédant à une préservation de fertilité, plusieurs études aux Etats-Unis ont montré qu'il s'agissait fréquemment de patientes blanches, de niveau d'éducation élevé, sans enfants (47,52,53), mais comme nous l'avons vu, l'âge ne semble pas être un facteur unanime selon les études (51,65).

Les facteurs impliqués dans la décision de préserver ou non sa fertilité sont donc nombreux et variés. Le but de cette étude est d'évaluer le taux de préservation de fertilité chez les patientes qui pourraient en bénéficier et les raisons des refus, lorsque le facteur financier n'est pas impliqué dans le processus décisionnel, ainsi que de comparer les caractéristiques démographiques et paracliniques des patientes qui ont préservé leur fertilité et celles qui ne l'ont pas réalisé.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant les femmes ayant consulté pour vitrification ovocytaire dans le cadre d'une préservation de la fertilité dans le service de médecine et biologie de la reproduction du CHU de Nantes entre Janvier 2013 et Décembre 2016. Les données ont été recueillies à partir du logiciel Medifirst, déclaré à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Toutes les femmes reçues en consultation spécialisée de préservation de la fertilité ont eu un interrogatoire complet répertoriant leurs antécédents personnels médico-chirurgicaux et familiaux, ainsi qu'un bilan hormonal et une échographie pelvienne, avec leur accord, en urgence le jour de la consultation en Médecine de la Reproduction. Elles ont toutes reçu une information claire et loyale sur le risque d'infertilité à l'issue des traitements, les moyens disponibles pour réaliser une préservation de fertilité, les bénéfices et éventuels risques associés, ainsi que l'échec possible de la technique. Les données cliniques étudiées étaient l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporelle, basée sur le calcul du poids (en kg) sur la taille (en mètre) au carré), le statut tabagique, la gestité et la parité. L'évaluation de la réserve ovarienne était appréciée biologiquement par le dosage de l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne), et échographiquement par le CFA (Compte des Follicules Antraux). Le dosage de l'AMH a été réalisé avec la technique immuno-enzymatique de Beckman Coulter Immunotech 2^{ème} génération jusqu'en novembre 2015 puis par la technique automatisée par électrochimiluminescence de Roche. Le CFA était réalisé par voie vaginale avec un échographe Siemens® Acu X150 équipé d'une sonde endovaginale de 4-9 MHz. Pour les patientes avec diagnostic récent de cancer, le dosage de l'AMH et le CFA ont été réalisés en urgence le jour de la consultation et non en début de cycle comme habituellement, afin de ne pas retarder la prise en charge anticancéreuse.

Les femmes ont été divisées en deux groupes : celles ayant bénéficié d'une préservation de fertilité (groupe PF), et celles n'ayant pas préservé leur fertilité (refus de PF). Ces dernières ont été séparées en deux sous-groupes : refus pour raison médicale, et refus pour motif personnel.

Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons inclus toutes les femmes de 18 à 45 ans adressées en consultation de préservation de la fertilité sur cette période, soit 175 patientes, après exclusion des mineures et des femmes ayant bénéficié d'une cryopréservation de cortex ovarien. Les femmes ayant réalisé une préservation de fertilité ont toutes bénéficié d'une vitrification ovocytaire et non embryonnaire.

Les statistiques régionales concernant l'incidence du cancer chez les femmes jeunes ont été recherchées sur le site internet de l'Observatoire Régional de la Santé, afin de pouvoir évaluer le pourcentage de femmes ayant bénéficié d'une consultation de préservation de fertilité parmi la population pouvant y prétendre.

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel GraphPad Prism5. La description des variables quantitatives comprenait la moyenne et les écarts types. La description des variables qualitatives comprenait les effectifs et les pourcentages de chaque modalité. Après vérification de la normalité de leur distribution, les variables quantitatives ont été analysées par le test t de Student ou et le test de Mann-Whitney pour les analyses non paramétriques en fonction des effectifs. Pour comparer des variables qualitatives un test du Chi2 ou un test exact de Fisher ont été utilisés en fonction des effectifs. Un $p < 0,05$ était considéré significatif, en formulation bilatérale.

Les indications de PF étant des données fixes, les analyses statistiques ont été réalisées sur la base des 175 patientes effectives (127 femmes dans le groupe PF et 48 femmes dans le groupe refus de PF). En revanche, les caractéristiques de base des patientes, comme par exemple l'âge et la réserve ovarienne, étant susceptibles de se modifier au cours du temps, ces analyses statistiques ont porté sur 193 femmes. Ainsi, parmi les 127 patientes ayant eu recours à une vitrification ovocytaire, 18 d'entre elles ont réalisé plusieurs cycles de stimulation, soit 145 cycles au total, comptant comme 145 patientes, auxquelles se sont ajoutées les 48 patientes du groupe refus pour les calculs.

RESULTATS

Deux cents deux femmes, dont 174 avec un cancer de diagnostic récent, ont été adressées en Médecine de la Reproduction pour préservation de la fertilité entre Janvier 2013 et Décembre 2016. Vingt-sept femmes ont été exclues : 15 étaient mineures, 11 ont bénéficié d'une cryoconservation de cortex ovarien, et une patiente avait refusé la prise en charge d'emblée et nous n'avions aucune donnée la concernant. Parmi les 175 femmes incluses, 127 (73%) ont réalisé 145 cycles de stimulation ovarienne en vue d'une ponction pour vitrification ovocytaire, et 48 (27%) n'ont pas bénéficié de préservation de leur fertilité : 24 (50%) pour contre-indication médicale, et 24 (50%) pour motif personnel. Dans le groupe refus de PF pour raison médicale, une patiente a été adressée deux fois en consultation entre 2013 et 2016, mais la PF a été refusée pour cause médicale dans les deux cas.

Les indications de consultation sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Parmi l'ensemble des femmes incluses, 150 avaient un cancer (86%), dont 84 un cancer du sein (48%), 35 un lymphome (20%), et 31 un autre type de cancer solide (18%). Parmi les 25 femmes adressées pour motif non-oncologique, 11 avaient une IOP (Insuffisance Ovarienne Prématmée) (6%), 9 un antécédent de chirurgie ovarienne (5%), et 5 étaient adressées pour autre motif (3%) [antécédent de chimiothérapie chez 2 patientes (1%), antécédent d'allogreffe pour 1 patiente (0.5%), une aplasie médullaire idiopathique chez une patiente, (0.5%) et un syndrome de Good Pasture pour une patiente, (0.5%)].

Dans le groupe PF, 106 femmes avaient un cancer (83%), dont 58 un cancer du sein (46%), 25 un lymphome (20%), et 23 un autre cancer (18%). Parmi les 21 femmes adressées pour motif non-oncologique, 9 avaient une IOP (7%), 9 avaient eu une chirurgie ovarienne (7%), et 3 étaient adressées pour un autre motif (2%) [2 patientes pour un antécédent de chimiothérapie (1.5%), et une patiente pour un antécédent d'allogreffe (0.8%)].

Dans le groupe refus de PF, 44 femmes avaient un cancer (92%), dont 26 un cancer du sein (54%), 10 un lymphome (21%), 8 un autre cancer (17%). Quatre femmes présentaient une indication non oncologique : 2 avaient une IOP (4%), et 2 un autre motif (4%) (une aplasie médullaire idiopathique et un syndrome de Good Pasture).

La répartition des indications médicales de préservation de fertilité était comparable entre les groupes PF et refus de PF, mais également entre les deux sous-groupes de refus de PF (Tableaux 1 et 2)

Tableau 1 : Répartition des indications de PF entre les groupes PF et refus de PF

	Population totale (n=175)	PF (n= 127)	Refus PF (n=48)	p
Cancer total	150 (86%)	106 (83%)	44 (92%)	0,20
Cancer du sein	84 (48%)	58 (46%)	26 (54%)	0,40
Lymphome	35 (20%)	25 (20%)	10 (21%)	0,94
Autre cancer	31 (18%)	23 (18%)	8 (17%)	0,90
IOP	11 (6%)	9 (7%)	2 (4%)	0,70
Chirurgie	9 (5%)	9 (7%)	0	0,13
Autre indication	5 (3%)	3 (2%)	2 (4%)	0,80

Les données sont présentées en effectifs (pourcentage). PF : préservation de la fertilité, IOP : Insuffisance ovarienne prématurée.

Tableau 2 : Répartition des indications de PF entre les deux sous-groupes de refus de PF

	Refus de PF pour raison médicale (n=24)	Refus de PF pour motif personnel (n=24)	p
Cancer total	23 (96%)	21 (88%)	0,62
Cancer du sein	14 (58%)	12 (50%)	0,78
Lymphome	4 (17%)	6 (25%)	0,74
Autre cancer	5 (21%)	3 (13%)	0,72
IOP	0	2 (8%)	0,49
Chirurgie	0	0	/
Autre indication	1 (4%)	1 (4%)	0,46

Les données sont présentées en effectifs (pourcentage). PF : préservation de la fertilité, IOP : Insuffisance ovarienne prématurée.

Le cancer était donc le principal motif de consultation en préservation de la fertilité. Ainsi sur les patientes atteintes d'un cancer, 106 (71%) ont réalisé une préservation de fertilité, et 44 (29%) n'en ont pas bénéficié, dont 23 (15%) pour raison médicale, et 21 (14%) pour raison personnelle.

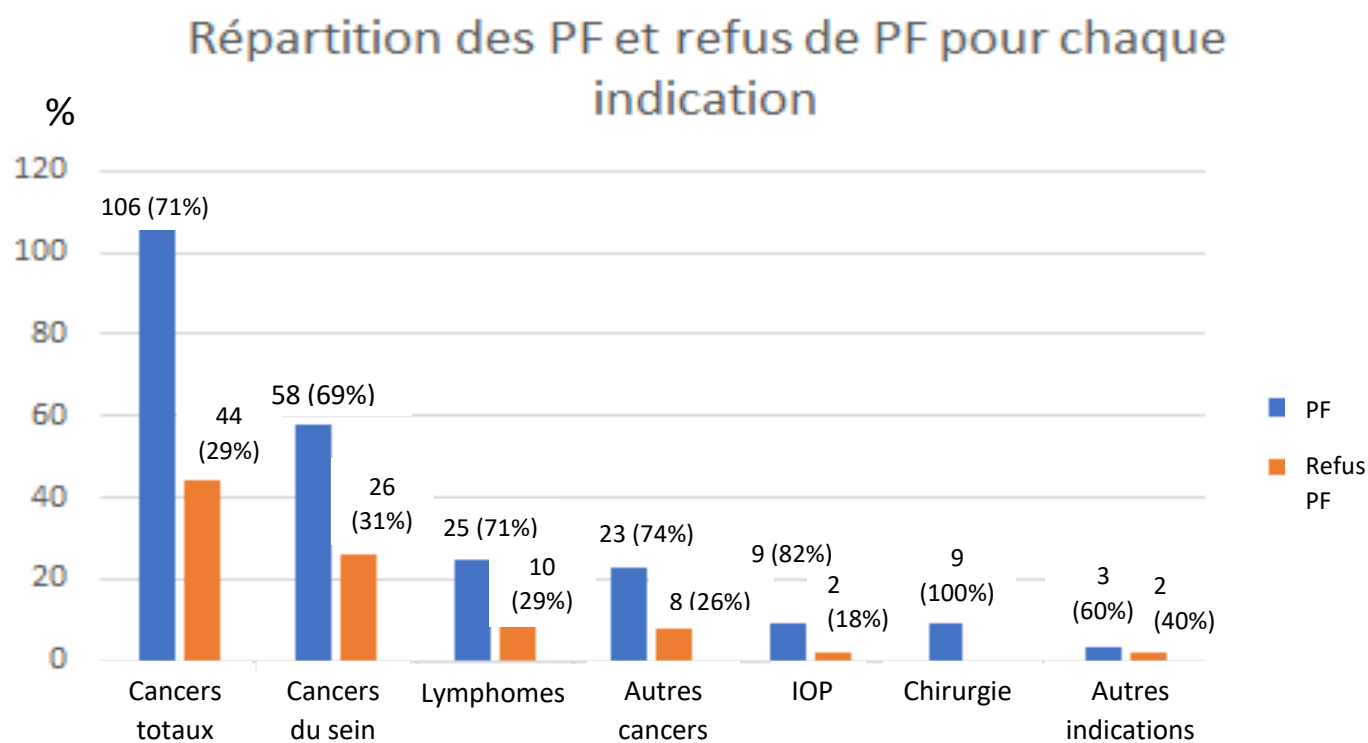
Mais selon les estimations de l'Observatoire Régional de la Santé (ORS), on compte environ 290 nouveaux cas de cancer par an chez les femmes jeunes en Loire-Atlantique. Ainsi, sur les 1160 jeunes femmes qui auraient été nouvellement diagnostiquées porteuses d'un cancer entre Janvier 2013 et Décembre 2016 dans ce département, seules 174 (15%) ont été adressées en

consultation spécialisée de fertilité, et 106 (9%) d'entre elles seulement ont bénéficié d'une vitrification ovocytaire.

Parmi les autres indications de PF, 9 femmes atteintes d'IOP ont vitrifié des ovocytes (82%), ainsi que les 9 femmes qui ont eu des chirurgies ovariennes répétées (100%), et 3 femmes qui avaient une autre indication de PF (60%).

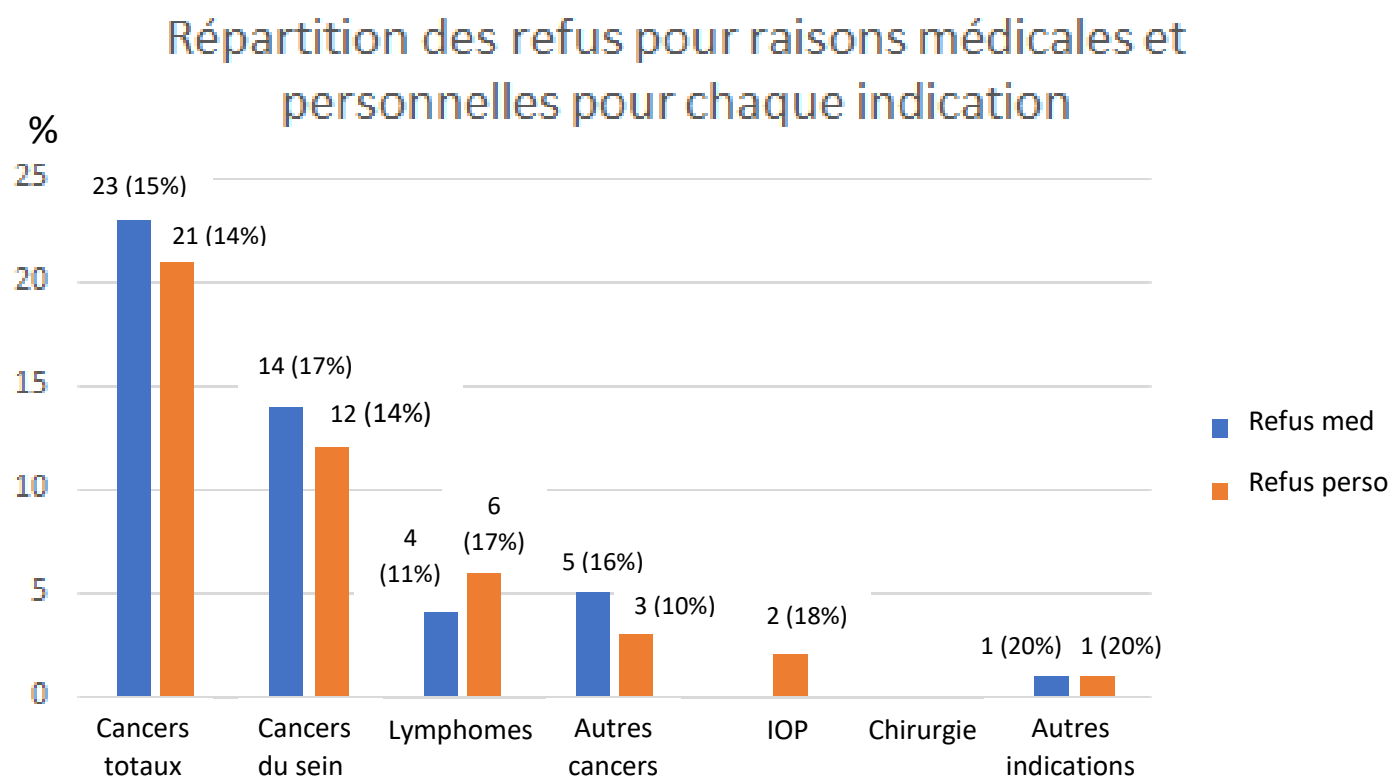
Pour chaque indication, la répartition des patientes dans les groupes PF et refus de PF est présentée dans la figure 1 et celle dans les deux sous-groupes de refus dans la figure 2.

Figure 1 : Répartition des PF et refus pour chaque indication



Les données sont présentées en effectifs (pourcentage). PF : préservation de la fertilité, IOP : Insuffisance ovarienne prématurée.

Figure 2 : Répartition des refus pour raisons médicales et personnelles pour chaque indication



Les données sont présentées en effectifs (pourcentage). PF : préservation de la fertilité, IOP : Insuffisance ovarienne prématurée.

Cinquante pourcents des refus étaient pour raison médicale, et 50% pour motif personnel.

Les raisons médicales de contre-indication à la préservation de fertilité sont présentées dans le tableau 3, celles pour motifs personnels dans le tableau 4.

Tableau 3 : Motifs de refus de préservation de fertilité d'indication médicale

	Nombre de patientes (%)
IOP et/ou âge élevé	8 (33)
- IOP	4 (17)
- Age élevé	2 (8)
- IOP + âge élevé	2 (8)
Maladie évolutive ou métastatique ou récidivante	8 (33)
Urgence à débiter le traitement anti-cancéreux	6 (25)
Absence de traitement gonadotoxique	2 (8)

Tableau 4 : Motifs de refus de préservation de fertilité pour raison personnelle

	Nombre de patientes (%)
Au moins un enfant : projet de maternité déjà réalisé ou initié	14 (58)
Peur de la lourdeur des traitements de PF	3 (12,5)
Désir de débiter le traitement anti-cancéreux en urgence	2 (8)
Absence de désir de grossesse	1 (4)
PF reportée ultérieurement : patiente ayant un risque d'IOP dans un contexte de syndrome de l'X fragile familial	1 (4)
Absence de motif	5 (21)

Deux femmes ont évoqué deux raisons pour justifier leur refus.

Dans le groupe refus de PF pour raisons médicales, 23 patientes avaient un cancer (96%) et une patiente une pathologie auto-immune avec nécessité d'un traitement par endoxan (4%). Parmi les patientes avec cancer, 14 avaient un cancer du sein (58%), 4 un lymphome hodgkinien ou non (17%), et 5 un autre type de cancer solide (21%). Deux femmes de ce groupe n'ont pu bénéficier d'une préservation de fertilité pour un âge élevé (8%), l'une avait un cancer du sein (4%), et l'autre la pathologie auto-immune nécessitant le traitement par endoxan (4%). Quatre femmes atteintes d'un cancer n'ont pu préserver leur fertilité du fait d'une IOP (17%) : 2 avaient un cancer du sein (8%), une un lymphome (4%) et une un autre cancer solide (4%). Enfin, deux femmes n'ont pu autoconserver des ovocytes pour à la fois un âge élevé et une IOP débutante (8%) : une avait un cancer du sein (4%) et une un autre cancer solide (4%). Les six patientes qui nécessitaient une chimiothérapie en urgence avaient un cancer du sein pour trois d'entre elles (12.5%), et un lymphome pour les trois autres (12.5%). Les quatre patientes qui n'ont pu préserver leur fertilité pour récurrence de cancer avaient un cancer du sein (17%), les patientes qui n'ont pu être prises en charge à cause d'un cancer évolutif avaient un cancer du sein pour deux d'entre elles (8%) et un autre type de cancer solide pour les deux autres patientes (8%) ; enfin, une femme avec un cancer du sein (4%) et une femme atteinte d'un autre cancer (4%) n'ont pas eu de préservation de fertilité du fait de l'absence de traitement anti-cancéreux gonadotoxique.

Dans le groupe refus pour raisons personnelles, 12 patientes avaient un cancer du sein (50%), 6 un lymphome (25%), 3 un autre cancer solide (12,5%), une patiente avait une prémutation FMR1 sans IOP (4%) (mais dont la sœur avait déjà une IOP dans le cadre d'un syndrome de l'X Fragile associé à cette mutation ; cette patiente a donc été prise en compte

comme IOP), une autre avait une IOP post-chirurgicale (4%) (annexectomie pour tumeur borderline), et une dernière patiente avait une aplasie médullaire idiopathique (4%) et nécessitait une chimiothérapie en vue d'une hétérogrefe de moelle osseuse. Concernant le sous-groupe dont le motif de refus était l'accomplissement de leur désir de maternité, 10 femmes avaient un cancer du sein (42%), 3 un lymphome (12,5%), une femme un autre type de cancer solide (4%). Dans le sous-groupe dont la raison du refus était la crainte de la lourdeur de la PF, deux étaient atteintes de lymphome (8%), et une avait un cancer du sein (4%). Enfin, parmi celles sans motif prononcé de refus, une patiente avait un cancer du sein (4%), et deux un autre type de cancer solide (8%).

Les tableaux 5 et 6 résument les caractéristiques démographiques et paracliniques des patientes. Les femmes du groupe PF étaient significativement plus âgées que celles du groupe refus (28,9 +/- 5.1 ans PF vs 32,1 +/- 5.9 ans, respectivement ; $p=0.0005$). L'âge n'était pas significativement différent entre les deux sous-groupes de refus de PF ($p=0,06$).

Concernant l'IMC, le tabagisme, et l'évaluation de la réserve ovarienne basée sur la concentration sérique d'AMH et le CFA, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes de patientes ni entre les deux sous-groupes de refus de PF.

Le nombre de grossesses antérieures par femme n'était pas significativement différent entre les femmes avec PF et celles avec refus de PF ($p=0.10$), et entre les deux sous-groupes de refus de PF ($p=0.32$). En revanche, la parité était significativement différente entre les deux groupes (respectivement 0.4 +/-0.7 dans le groupe PF vs 0.8 +/-0.9 dans le groupe refus ; $p=0.003$). De même, la différence de parité était significative entre les femmes qui n'ont pas préservé pour raisons médicales et celles qui ne l'ont pas fait pour motifs personnels (0,4 +/-0.6 vs 1,1 +/-1.0 respectivement ; $p=0.01$).

Tableau 5 : Caractéristiques de base des patientes dans les groupes PF et refus de PF

	DM N (%)	Population totale (n=193)	PF (n=145)	Refus PF (n=48)	p
Age	0	29,7 +/- 5,5	28,9 +/- 5,1	32,1 +/- 5,9	0,0005
IMC	20 (10%)	22,98 +/- 5,2	22,8 +/- 5,2	23,6 +/- 5,1	0,47
Tabagisme	22 (11%)				0,57
- Absence		110 (57%)	88 (61%)	22 (46%)	
- Sevré		20 (12%)	18 (12%)	2 (4%)	
- Actif		41 (21%)	33 (23%)	8 (17%)	
Gestité	22 (11%)	0,8 +/- 1,2	0,7 +/- 1,0	1,3 +/- 1,6	0,10
Parité	16 (8%)	0,5 +/- 0,8	0,4 +/- 0,7	0,8 +/- 0,9	0,0031
AMH	21 (11%)	3,7 +/- 3,1	3,9 +/- 3,2	3,1 +/- 2,9	0,23
CFA	45 (23%)	19,8 +/- 12,5	19,8 +/- 12,3	19,8 +/- 13,7	0,99

Age exprimé en années, IMC (indice de masse corporelle) en kg/m², effectif et pourcentage de patientes pour chaque statut tabagique en nombre de patientes, gestité en nombre de grossesse, parité en nombre d'enfants, AMH en ng/mL, CFA en nombre de follicules. P<0,05 considéré significatif. DM : données manquantes. Les données sont présentées comme moyenne+/- écart-type ou effectifs (pourcentages)

Tableau 6 : Caractéristiques de base des patientes au sein des sous-groupes de refus de PF

	DM N (%)	Refus de PF d'indication médicale (n=24)	Refus de PF pour motif personnel (n=24)	p
Age	0	33,7 +/- 6,4	30,5 +/- 5,0	0,06
IMC	15 (31%)	24,3 +/- 5,3	23,1 +/- 5,1	0,51
Tabagisme	16 (33%)			0,24
- Absence		7	15	
- Actif ou sevré		6	4	
Gestité	13 (27%)	1 +/- 1,6	1,6 +/- 1,7	0,32
Parité	7 (15%)	0,4 +/- 0,6	1,1 +/- 1,0	0,0113
AMH	17 (35%)	2,1 +/- 1,7	3,9 +/- 3,4	0,07
CFA	23 (48%)	14,9 +/- 10,1	24,3 +/- 15,4	0,09

Age exprimé en années, IMC (indice de masse corporelle) en kg/m², effectif et pourcentage de patientes pour chaque statut tabagique en nombre de patientes, gestité en nombre de grossesse, parité en

nombre d'enfants, AMH en ng/mL, CFA en nombre de follicules. $P < 0,05$ considéré significatif. DM : données manquantes. Les données sont présentées comme moyenne $\pm$ écart-type ou effectifs (pourcentages)

L'évolution du nombre de consultation pour PF et l'évolution des taux d'acceptation et de refus de PF au cours du temps sont présentées dans les figures 3 et 4. On notait une augmentation globale des consultations pour préservation ovocytaire, qui étaient multipliées par trois entre 2013 et 2016.

Figure 3 : Evolution des taux de consultation pour PF et des taux d'acceptation et de refus de PF au cours du temps.

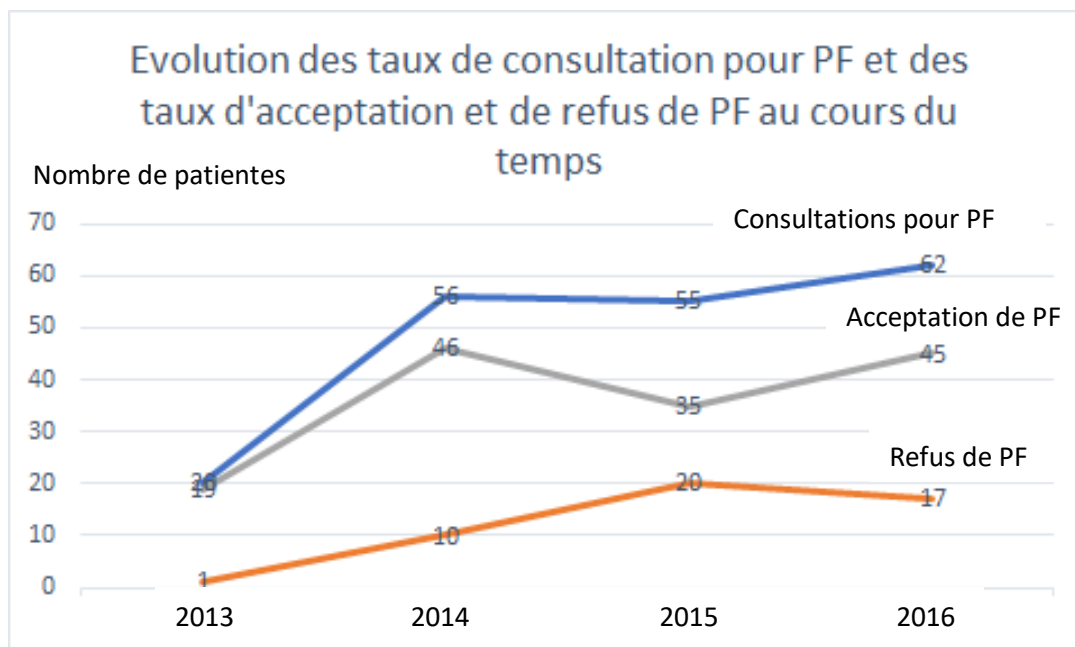
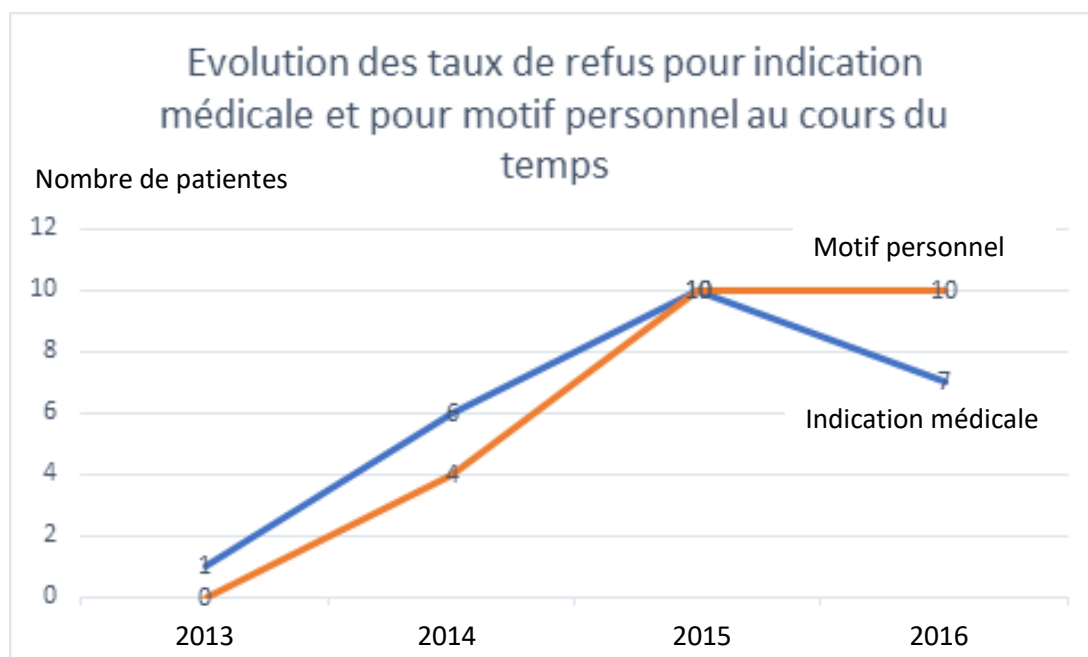


Figure 4 : Evolution des taux de refus de PF pour indication médicale et motif personnel au cours du temps.



DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent que les patientes sont encore trop rarement référées en consultation spécialisée d'infertilité avant un traitement anti-cancéreux, puisque seules 15% des femmes jeunes qui ont développé un cancer sur la période d'étude en ont bénéficié. Ces résultats sont inférieurs à ceux retrouvés dans la plupart des autres travaux, qui retrouvent des taux de consultation variant de 33% à 63% (47,51,52,57,68). Or, ces autres études ont toutes été réalisées avant 2013, alors qu'on pourrait penser que les techniques de préservation de fertilité étaient moins performantes et moins répandues qu'aujourd'hui. Ces recherches ont pour la plupart été menées en Amérique du Nord, où les recommandations de l'ASCO de 2006 établissant que les oncologues doivent référer leurs patientes ayant un cancer durant leur vie reproductive à des spécialistes de l'infertilité avant démarrage des traitement anti-cancéreux, semblent avoir été mieux suivies que les recommandations françaises équivalentes de l'ABM datant de la même année. Seule une étude américaine, publiée en 2011 et étudiant la préservation de fertilité chez les femmes atteintes d'un cancer entre 1993 et 2007, retrouve un taux de consultation chez un spécialiste de la fertilité encore plus faible, de 5% (28), mais l'étude se déroulant majoritairement avant les recommandations de l'ASCO, cela est plus compréhensible. Cependant, lorsque l'on regarde l'évolution des taux de consultation au cours du temps, on remarque que le nombre de patientes adressées à cette consultation spécialisée augmente et est multiplié par trois entre la première et la dernière année de l'étude, ce qui témoigne d'une sensibilisation des oncologues à la préservation de fertilité. Il faut cependant rester prudent quant à l'interprétation de ce pourcentage de patientes référées en consultation de préservation de fertilité, car il s'agit de 15% de toutes les patientes ayant eu un cancer sur cette période. Or, nombre d'entre elles n'ont pas été adressée à cette consultation spécialisée probablement parce que le traitement dont elles relevaient n'était pas gonadotoxique, et qu'il n'y avait pas d'indication à réaliser une telle prévention. De même, l'interprétation des taux de préservation de fertilité dans le cas du cancer du sein doit être analysée avec réserve, étant donné que notre service dispose d'un protocole de recherche clinique pour cette indication ; les résultats seraient possiblement moins bons dans un centre ne proposant pas de prise en charge particulière pour ce cancer.

Concernant le taux de refus de préservation de fertilité chez les patientes atteintes d'un cancer par contre, s'il reste certes assez élevé car concerne plus d'un quart des patientes (29%),

il est plus bas que ceux retrouvés dans la plupart des études (28,51,57,65,67–69) où ils varient de 16 à 98%, cette dernière valeur étant retrouvée dans une étude récente de 2012 (48). Cependant, l'absence de préservation de fertilité dans notre travail est pour moitié motivée par une contre-indication médicale à un tel acte. Le taux de refus pour motif personnel est donc beaucoup plus faible puisqu'il est divisé par deux, soit environ 14%, ce qui en fait un des taux les plus bas. On retrouve d'ailleurs ce même taux de refus de préservation ovocytaire pour motif personnel chez les patientes qui ont un cancer, tout comme chez celles qui ont un cancer du sein en particulier. Ceci est une force de notre étude, puisqu'à ce jour, c'est la seule étude à notre connaissance qui précise la raison du refus, médicale ou personnelle, mettant à jour que toutes les femmes ne peuvent pas bénéficier d'une autoconservation ovocytaire, tout en expliquant les principales causes. De même pour les motifs des refus médicaux : on ne peut comparer nos données avec celles d'autres centres, ni juger de la sévérité ou non de nos contre-indications médicales en fonction des indications. Par contre, les motifs de refus des patientes ont bien été étudiés dans la littérature, et recourent ceux que nous avons retrouvés. En effet, nous avons mis en évidence que plus de la moitié des refus pour raisons personnelles est un projet de maternité déjà débuté ou complété. Loin derrière, le poids des traitements de l'infertilité et le désir de débuter les traitements anti-cancéreux au plus vite sont également rapportés. Ces motifs sont corroborés par ces précédents travaux, avec cependant un manque de précision quant au désir de grossesse : en effet, toutes les études ne précisent pas si ces femmes avaient déjà eu un ou plusieurs enfants avant de décliner l'autoconservation pour absence de désir de grossesse. D'autres raisons sont retrouvées par certains auteurs, à savoir le manque de temps pour réaliser une stimulation ovarienne, que nous avons classé dans les refus de cause médicale. Cependant, les études ne précisent pas si le manque de temps disponible est affirmé par l'équipe médicale, ou s'il s'agit de la perception des patientes, qui se sentent parfois pressées de prendre une décision et jugent elles-mêmes de l'urgence de la situation. Une autre cause souvent citée qui pousse les patientes à décliner l'autoconservation ovocytaire est le coût d'une telle procédure ; mais le système de soin français prenant en charge les dépenses associées à cette démarche, ce critère ne rentre pas dans le processus décisionnel de nos patientes.

Concernant les motifs des refus personnels d'autoconservation ovocytaire, si un projet de maternité déjà réalisé peut-être une cause évidente de refus, la peur du poids des traitements de préservation de fertilité ou la peur de décaler les traitements anti-cancéreux sont des motifs potentiellement modifiables. Ils peuvent en effet être liés à une mauvaise information des patientes, ou une mauvaise compréhension de leur part, ce qui constitue le principal facteur de

risque de refus de préservation de fertilité, comme il l'a été démontré (26). D'où l'intérêt des consultations avec un spécialiste de l'infertilité, pour donner une information adéquate et précise. Ces motifs sont d'ailleurs plus rarement retrouvés dans notre étude comparativement aux autres travaux : ainsi, même s'ils restent les deuxième et troisième causes de refus pour motif personnel, ils sont loin derrière la principale cause qui est d'avoir déjà au moins un enfant.

L'évolution des motifs de refus au cours du temps montre initialement une augmentation des refus, en lien avec une augmentation du nombre de patientes adressées en consultation de préservation de la fertilité, puis une diminution du taux global de refus, alors que la proportion de patientes ayant consulté augmente la même année ; tout comme le faible taux de refus par rapport à la littérature, ceci peut être en lien avec l'efficacité de nos consultations et la démocratisation de cette technique dans les plans de soins des patientes jeunes atteintes de cancers. Cependant, il faut préciser que cette tendance à l'augmentation puis diminution du taux de refus global est associée à une variation symétrique du taux de refus pour indication médicale, mais que les refus pour motif personnel augmentent les deux premières années, puis stagnent, probablement lié au fait qu'un projet de maternité déjà réalisé est un motif de refus difficilement modifiable.

Un autre point fort de notre travail est la comparaison des caractéristiques démographiques entre les deux catégories de femmes (préservation ovocytaire et refus), avec une comparaison également des deux sous-groupes de patientes qui n'ont pas bénéficié de cette technique. Là encore, c'est une des seules études à effectuer cette analyse (71). Cette comparaison montre que les patientes qui n'ont pas réalisé de préservation de fertilité sont plus âgées que celles qui en ont bénéficié. Ceci confirme des résultats antérieurs (51,71), où l'âge des femmes semble influencer leur décision. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes plus âgées sont plus à même d'avoir déjà eu des enfants, qui est le principal critère de refus d'autoconservation. Par contre, l'âge plus élevé des femmes qui n'ont pas eu la possibilité médicale pour autoconserver peut s'expliquer lui par le fait qu'une des causes mêmes de non indication à préserver est l'âge élevé, car souvent associé à une baisse de la réserve voire une insuffisance ovarienne, qui ne laisse pas espérer de bons résultats en cas de stimulation ovarienne. De plus, certaines femmes auraient eu potentiellement plus de 43 ans au moment de l'autorisation de conception, âge limite du remboursement de la prise en charge de l'infertilité en France.

L'IMC, le tabagisme et l'évaluation de la réserve ovarienne sont semblables dans les deux populations, ainsi qu'au sein du groupe refus. La diminution de la réserve ovarienne chez les

femmes présentant un lymphome est probable (72), mais discutée, de même que pour d'autres néoplasies(73). L'absence de différence significative retrouvée dans notre étude pour la réserve ovarienne pourrait s'expliquer en partie par le fait que la répartition des indications est comparable entre les deux groupes. Concernant la parité des femmes, on note que les patientes du groupe refus de préservation de fertilité ont eu significativement plus d'enfants que celles du groupe cryopréservation ovocytaire. Cette différence reste significative pour la parité entre les deux catégories de femmes du groupe refus, ce qui conforte l'idée qu'avoir des enfants freine les patientes dans cette démarche et constitue le principal motif de refus personnel. En revanche, les patientes ne pouvant accéder à une préservation de fertilité pour raison médicale ont peut-être un désir de grossesse, mais du fait de leur âge ou leur réserve ovarienne, risquent de ne pas pouvoir l'accomplir.

Un autre point fort de notre étude est le nombre de patientes incluses, qui est certes limité, mais toutefois supérieur à la majorité des études sur le sujet. De même, la diversité des indications de préservation de fertilité est un atout de notre travail, puisque la plupart des articles porte sur la préservation de fertilité dans le cancer, voire dans le cancer du sein exclusivement, ce qui en limite la portée, même si le cancer du sein représente un des principaux motifs de consultation de préservation de la fertilité chez les femmes jeunes. La valeur de nos résultats est renforcée par des indications de préservation de fertilité comparables entre les groupes.

Notre travail comporte plusieurs biais. Le premier est le caractère rétrospectif de notre étude, qui limite la généralisation de nos résultats et leur application à toute population. Un autre biais est l'absence de renseignement sur le statut marital des patientes. Plusieurs travaux ont en effet montré que l'avis du partenaire était pris en compte au moment de la décision de réaliser ou non une autoconservation ovocytaire (52,56) : ce paramètre a pu influencer les femmes dans leur décision, et rendre les groupes significativement différents sur ce point, en ce sens que les patientes ayant refusé de préserver leur fertilité étaient peut-être ou non plus fréquemment célibataires que les femmes ayant choisi de préserver, et moins dans la projection d'une grossesse. Le nombre important de données manquantes concernant ce critère ne nous a pas permis de le prendre en compte dans l'analyse socio-démographique des groupes.

Il en est de même de l'absence de renseignement sur l'origine ethnique des femmes. En effet, certaines femmes ont des convictions spirituelles ou religieuses plus ou moins marquées en fonction de leur origine et de leur culture. Certaines croyances sont un frein à la réalisation d'une préservation de fertilité, notamment concernant la congélation embryonnaire, ce qui n'était cependant pas la technique proposée en priorité par notre centre. Il a été démontré que

ces convictions peuvent influencer la décision finale, même si elles ne sont pas toujours le critère décisionnel principal (61). Ceci est un biais retrouvé dans la plupart des études aux Etats-Unis : ces travaux portent pour la majorité sur des femmes caucasiennes, avec un niveau d'éducation élevé, qui ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population de l'Amérique du Nord. Notre étude ne précise pas non plus le niveau d'éducation des patientes, ces informations n'étant malheureusement pas systématiquement consignées dans les dossiers. En revanche, même si aucun pourcentage n'est réalisable de manière fiable, le profil des femmes retrouvé dans les études américaines semble représenter également la majorité des patientes adressées en consultation de préservation de la fertilité dans notre étude.

Enfin, si notre étude rapporte les motifs des refus, en particulier des patientes, nous n'avons pas collecté d'informations sur le processus décisionnel, ni sur les étapes de cette décision. Les patientes qui refusaient la préservation de fertilité donnaient en général leur décision le jour même de la consultation, alors qu'elles en avaient probablement discuté en amont avec leur entourage, et leur conjoint en particulier pour les patientes qui étaient en couple. Des informations sur ces paramètres auraient pu aider à comprendre les motifs de refus, voir adapter le discours lors de la consultation, afin, en cas de motif modifiable comme une peur des traitements de préservation de fertilité, de conseiller au mieux ces femmes pour éviter qu'elles ne puissent potentiellement regretter leur choix ultérieurement.

A côté des techniques de préservation de fertilité disponibles et proposées aujourd'hui, les grandes avancées des équipes scientifiques et médicales en termes de technologie de la reproduction sont également porteuses d'espoir pour les patientes à risque d'infertilité, qu'elles soient atteintes d'un cancer ou non. En effet, les nombreuses voies de recherche, tant sur des molécules permettant de contrer les effets des chimiothérapies au niveau des ovocytes, que sur la maîtrise de la folliculogénèse in vitro, ou la création de matrices ovariennes artificielles capables de soutenir le développement de follicules, sont autant de promesses de maternité pour ces patientes, pour qui plusieurs techniques de préservation de fertilité seront disponibles(74), et qui pourront donc peut-être un jour choisir la solution la plus adaptée à leur situation et leurs convictions. Ceci permettra à terme d'augmenter le nombre de patientes bénéficiaires, et diminuer encore les risques de regrets ultérieurs.

CONCLUSION

Les consultations de préservation de fertilité pour les patientes qui pourraient en bénéficier ne sont pas encore assez proposées et réalisées. Mais le taux de refus de préservation chez les patientes qui en bénéficient, plus faible que dans la littérature, en particulier pour raisons personnelles, montre l'efficacité de ces consultations spécialisées et l'aspect bénéfique qu'elles ont sur les patientes, à savoir une meilleure information, et une prise de décision éclairée, qui aboutissent assez souvent à une acceptation de cette démarche. En effet, l'étude des causes de refus pour raisons personnelles, montre qu'en dehors d'un projet de grossesse déjà accompli, les motifs invoqués peuvent être rediscutés et aboutir à l'acceptation d'une autoconservation ovocytaire par les patientes. En effet, certaines patientes semblent être réticentes à l'idée de subir des traitements supplémentaires ou décaler des thérapeutiques anti-cancéreuses le cas échéant, au risque de développer une insuffisance ovarienne ou une infertilité par la suite. Une information adéquate pourrait les aider à mesurer l'importance éventuelle de préserver leurs ovocytes.

En outre, l'augmentation de la prévalence des cancers, en particulier chez les femmes jeunes nullipares, renforce la nécessité de développer ce champ d'activité. L'extension de cette procédure pour qu'une plus grande proportion de femmes atteintes d'un cancer ou à risque d'insuffisance ovarienne prématurée puisse en bénéficier semble indispensable. En effet, la majorité des femmes éprouve ou éprouvera un désir de maternité, et cette démarche de préservation de fertilité est associée à une amélioration de la qualité de vie des patientes qui en bénéficient. De surcroît, les femmes concernées en France ne sont pas impactées dans leur choix par des limites matérielles du fait de la prise en charge intégrale des procédures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
2. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
3. Decanter C, Robin G. [Fertility preservation strategies in young women in case of breast cancer or hematologic malignancy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013;41(10):597-600.
4. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002;13(2):273-9.
5. Chan JL, Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):631-6.
6. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1535-43.
7. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1997-2008.
8. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003;18(1):117-21.
9. Vassilakopoulou M, Boostandoost E, Papaxoinis G, de La Motte Rouge T, Khayat D, Psyrri A. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:328-34.
10. Henry NL, Xia R, Schott AF, McConnell D, Banerjee M, Hayes DF. Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve. *The Oncologist*. 2014;19(1):68-74.
11. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(9):2099-105.
12. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014;12:26.
13. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. 2010;94(2):638-44.
14. Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016;31(12):2737-49.

15. Pérez-Fidalgo JA, Roselló S, García-Garré E, Jordá E, Martín-Martorell P, Bermejo B, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(1):245-51.
16. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1635-9.
17. Edgar AB, Wallace WHB. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007;43(13):1890-4.
18. Green DM, Whittom JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1070-80.
19. Muñoz M, Santaballa A, Seguí MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, et al. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2016;18(12):1229-36.
20. Gerber B, Ortmann O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa)? *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1051-3.
21. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(12):2408-19.
22. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, Peccatori FA, Anserini P, Valenzano Menada M, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;71:25-33.
23. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 4 2016;14:1.
24. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E, ESHRE Reproduction and Society Task Force. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):848-60.
25. Schover LR. Motivation for parenthood after cancer: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):2-5.
26. 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;15(5):587-97.
27. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(20):4174-83.

28. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118(6):1710-7.
29. ASCO Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients: Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2006;2(3):143-6.
30. Code de la santé publique - Article L2141-11. Code de la santé publique.
31. Introduction - rapport_fertilite_et_cancer_2012.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_2012.pdf
32. Plan cancer 2014-2019 [Internet]. [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/Flips/PlanCancer/PlanCancer/assets/basic-html/page71.html>
33. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(8):1167-70.
34. Ladanyi C, Mor A, Christianson MS, Dhillon N, Segars JH. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research. *J Assist Reprod Genet*. 2017;
35. 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(3):168-73.
36. Chian R-C, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1173-81.
37. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(1):186-93.
38. AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):209-22.
39. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskő B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cité 9 mai 2017];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3980916/>
40. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique | Legifrance [Internet]. [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F4198AA9A4EDF0B258D831A183188E4A.tpdila20v_2?cidTexte=JORFTEXT000024323102&categorieLien=id
41. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139-55.

42. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(9):2239-46.
43. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J*. 2010;16(4):404-11.
44. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3).
45. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A, FertiPROTEKT study group. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:146-9.
46. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):215-21.
47. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(4):766-73.
48. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(17):2147-53.
49. Peddie VL, Porter MA, Barbour R, Culligan D, MacDonald G, King D, et al. Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: a qualitative study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(9):1049-57.
50. Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2009;44(4):394-400.
51. Hill KA, Nadler T, Mandel R, Burlein-Hall S, Librach C, Glass K, et al. Experience of young women diagnosed with breast cancer who undergo fertility preservation consultation. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(2):127-32.
52. Kim J, Deal AM, Balthazar U, Kondapalli LA, Gracia C, Mersereau JE. Fertility preservation consultation for women with cancer: are we helping patients make high-quality decisions? *Reprod Biomed Online*. 2013;27(1):96-103.
53. Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27(8):2413-9.
54. Bastings L, Baysal Ö, Beerendonk CCM, Int'Hout J, Traas M a. F, Verhaak CM, et al. Deciding about fertility preservation after specialist counselling. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29(8):1721-9.
55. Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(13):1670-7.

56. Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1053-61.
57. Benedict C, Thom B, Kelvin JF. Young Adult Female Cancer Survivors' Decision Regret About Fertility Preservation. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2015;4(4):213-8.
58. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC, Madlensky L, Pierce JP. Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(2):477-85.
59. Kondapalli LA, Dillon KE, Sammel MD, Ray A, Prewitt M, Ginsberg JP, et al. Quality of life in female cancer survivors: is it related to ovarian reserve? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2014;23(2):585-92.
60. Hoeg D, Schmidt L, Macklon KT. Young female cancer patients' experiences with fertility counselling and fertility preservation-a qualitative small-scale study within the Danish health care setting. *Ups J Med Sci*. 2016;1-6.
61. Hershberger PE, Sipsma H, Finnegan L, Hirshfeld-Cytron J. Reasons Why Young Women Accept or Decline Fertility Preservation After Cancer Diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 2016;45(1):123-34.
62. Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(22):5155-65.
63. Hershberger PE, Finnegan L, Altfeld S, Lake S, Hirshfeld-Cytron J. Toward theoretical understanding of the fertility preservation decision-making process: examining information processing among young women with cancer. *Res Theory Nurs Pract*. 2013;27(4):257-75.
64. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2009;25(4):268-77.
65. Baysal Ö, Bastings L, Beerendonk CCM, Postma S a. E, IntHout J, Verhaak CM, et al. Decision-making in female fertility preservation is balancing the expected burden of fertility preservation treatment and the wish to conceive. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015;30(7):1625-34.
66. Ter Keurst A, Boivin J, Gameiro S. Women's intentions to use fertility preservation to prevent age-related fertility decline. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):121-31.
67. Bann CM, Treiman K, Squiers L, Tzeng J, Nutt S, Arvey S, et al. Cancer Survivors' Use of Fertility Preservation. *J Womens Health 2002*. 2015;24(12):1030-7.
68. Mersereau JE, Goodman LR, Deal AM, Gorman JR, Whitcomb BW, Su HI. To preserve or not to preserve: how difficult is the decision about fertility preservation? *Cancer*. 2013;119(22):4044-50.
69. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T, von Wolff M. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):651-6.

70. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(11):1151-6.
71. Jenninga E, Hilders CG, Louwe LA, Peters AA. Female fertility preservation: practical and ethical considerations of an underused procedure. *Cancer J Sudbury Mass*. 2008;14(5):333-9.
72. Lekovich J, Lobel ALS, Stewart JD, Pereira N, Kligman I, Rosenwaks Z. Female patients with lymphoma demonstrate diminished ovarian reserve even before initiation of chemotherapy when compared with healthy controls and patients with other malignancies. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):657-62.
73. Bénard J, Duros S, El Hachem H, Sonigo C, Sifer C, Grynberg M. Freezing oocytes or embryos after controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients: the state of the art. *Future Oncol Lond Engl*. 2016;12(14):1731-41.
74. Sonigo C, Sermondade N, Benard J, Benoit A, Shore J, Sifer C, et al. The past, present and future of fertility preservation in cancer patients. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;

RESUME

Toutes les femmes en âge de procréer à risque de présenter une insuffisance ovarienne devraient être adressées en consultation de préservation de la fertilité (PF), l'évolution des procédures se fait actuellement vers la vitrification ovocytaire. Cependant, des études ont rapporté des taux de refus de préservation de fertilité variant de 16 à 98%, les principaux motifs étant d'avoir déjà des enfants, la lourdeur des techniques de préservation de la fertilité, et l'urgence à débiter les traitements gonadotoxiques pour les patientes atteintes d'un cancer. Cependant, il est important de clarifier les motivations sous-tendant l'acceptation ou le refus de préservation de fertilité, afin d'adapter et améliorer le conseil médical à ces patientes.

Notre étude monocentrique rétrospective a inclus toutes les patientes de 18 à 45 ans adressées en consultation de préservation de fertilité dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes entre Janvier 2013 et Décembre 2016.

Un total de 175 femmes a bénéficié d'une consultation de PF sur la période donnée. Parmi toutes les femmes incluses, 127 (73%) ont accepté la vitrification ovocytaire, et 48 femmes (27%) n'ont pas bénéficié de prise en charge : 24 pour raison médicale (50%), et 24 pour motif personnel (50%). Les principales indications de consultation étaient les cancers (86%), suivis par les insuffisances ovariennes prématurées (IOP) (6%) et les chirurgies ovariennes répétées (5%). 29% des femmes présentant un cancer ont refusé la préservation de fertilité et 18% pour les IOP. Toutes les patientes du groupe chirurgie ont vitrifié des ovocytes. Les principaux refus de PF pour motif médical étaient l'âge et l'insuffisance ovarienne (33%), et les principaux motifs personnels de refus étaient d'avoir au moins un enfant (58%), la lourdeur des protocoles de préservation de fertilité (12,5%), et un désir de débiter immédiatement les traitements anti-cancéreux (8%).

Cette étude confirme le taux relativement élevé de refus de PF retrouvé dans la littérature, avec un taux de refus pour motif personnel nettement inférieur. Ceci montre l'efficacité des consultations de PF, qui doivent aider les femmes à réaliser l'importance de cette procédure, afin de diminuer les risques éventuels de regrets et améliorer leur qualité de vie ultérieure.

Mots clés

Préservation de fertilité / raisons de refus / cancer / vitrification / ovocytes

SERMENT

RESUME

Toutes les femmes en âge de procréer à risque de présenter une insuffisance ovarienne devraient être adressées en consultation de préservation de la fertilité (PF), l'évolution des procédures se fait actuellement vers la vitrification ovocytaire. Cependant, des études ont rapporté des taux de refus de préservation de fertilité variant de 16 à 98%, les principaux motifs étant d'avoir déjà des enfants, la lourdeur des techniques de préservation de la fertilité, et l'urgence à débiter les traitements gonadotoxiques pour les patientes atteintes d'un cancer. Cependant, il est important de clarifier les motivations sous-tendant l'acceptation ou le refus de préservation de fertilité, afin d'adapter et améliorer le conseil médical à ces patientes.

Notre étude monocentrique rétrospective a inclus toutes les patientes de 18 à 45 ans adressées en consultation de préservation de fertilité dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes entre Janvier 2013 et Décembre 2016.

Un total de 175 femmes a bénéficié d'une consultation de PF sur la période donnée. Parmi toutes les femmes incluses, 127 (73%) ont accepté la vitrification ovocytaire, et 48 femmes (27%) n'ont pas bénéficié de prise en charge : 24 pour raison médicale (50%), et 24 pour motif personnel (50%). Les principales indications de consultation étaient les cancers (86%), suivis par les insuffisances ovariennes prématurées (IOP) (6%) et les chirurgies ovariennes répétées (5%). 29% des femmes présentant un cancer ont refusé la préservation de fertilité et 18% pour les IOP. Toutes les patientes du groupe chirurgie ont vitrifié des ovocytes. Les principaux refus de PF pour motif médical étaient l'âge et l'insuffisance ovarienne (33%), et les principaux motifs personnels de refus étaient d'avoir au moins un enfant (58%), la lourdeur des protocoles de préservation de fertilité (12,5%), et un désir de débiter immédiatement les traitements anti-cancéreux (8%).

Cette étude confirme le taux relativement élevé de refus de PF retrouvé dans la littérature, avec un taux de refus pour motif personnel nettement inférieur. Ceci montre l'efficacité des consultations de PF, qui doivent aider les femmes à réaliser l'importance de cette procédure, afin de diminuer les risques éventuels de regrets et améliorer leur qualité de vie ultérieure.

Mots clés

Préservation de fertilité / raisons de refus / cancer / vitrification / ovocytes

