

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 039

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES Gynécologie-Obstétrique

par

*Camille FRICK épouse CARBONNAUX  
née le 07 Mars 1986 à Vannes*

---

Présentée et soutenue publiquement le *31 Mars 2017*

---

Etude PRESAGE  
(PRéservation de la fErtilité par Stimulation ovarienne associée à du tAmoxifène et  
conGElation ovocytaire ou embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein)  
Analyse intermédiaire

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie BORDES

# Table des Matières

---

Liste des abréviations	5
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>2 RATIONNEL SCIENTIFIQUE</b>	<b>8</b>
2.1 Toxicité ovarienne des thérapeutiques anti-cancéreuses	8
2.2 Insuffisance Ovarienne Post Thérapeutique	16
2.3 Grossesse après cancer du sein	19
2.4 Techniques existantes de préservation de la fertilité chez la femme	20
2.5 L'étude PRESAGE	29
<b>3 MATERIEL ET METHODE</b>	<b>33</b>
3.1 Patientes et protocole	33
3.2 Traitements administrés : description et déroulement des protocoles	37
3.3 Analyses statistiques	41
3.4 Aspects règlementaires	42
<b>4 RESULTATS</b>	<b>43</b>
4.1 Population étudiée et caractéristiques des patientes	43
4.2 Faisabilité d'une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein	46
4.3 Résultats concernant les délais avant le début de la chimiothérapie	52
<b>5 DISCUSSION</b>	<b>55</b>
5.1 Faisabilité de la stimulation ovarienne pour préservation de fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein	55
5.2 Délais avant initiation de la chimiothérapie et impacts sur la survie	61
5.3 Grossesse après préservation de fertilité pour cancer du sein	66
5.4 Cas particulier des mutations BRCA	70
<b>6 CONCLUSION</b>	<b>74</b>
<b>7 BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>75</b>

# Liste des Tableaux

---

Tableau 1 : Classification des molécules de chimiothérapie selon leur degré d'ovariotoxicité, d'après Meirov et al, 1999 (12)	9
Tableau 2 : Risque d'aménorrhée chimio-induite à long terme, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie, d'après Levine et al, 2010 (13)	10
Tableau 3 : ACI par les protocoles comprenant des taxanes, synthèse des principales études, d'après Mailliez, 2011 (22)	13
Tableau 4 : Résultats de la MIV en oncofertilité pour cancer du sein, tableau modifié d'après celui de Comtet (72)	28
Tableau 5: Caractéristiques des patientes à l'inclusion	45
Tableau 6 : Résultats de la stimulation ovarienne	46
Tableau 7 : Détail des résultats pour les patientes ayant bénéficié d'une préservation embryonnaire	46
Tableau 8 : Caractéristiques des patientes en fonction du groupe de stimulation	47
Tableau 9 : Résultats de la stimulation ovarienne, comparaisons des groupes en fonction de la phase du cycle à l'initiation des traitements.	48
Tableau 10 : Caractéristiques des patientes en fonction du type de chimiothérapie	49
Tableau 11 : résultats de la stimulation ovarienne en fonction du groupe de chimiothérapie	50
Tableau 12 : Taux d'arrêt de stimulation ovarienne pour défaut de recrutement et analyse en sous-groupes en fonction du protocole de stimulation et du type de chimiothérapie	50
Tableau 13 : Détail des résultats pour les patientes en échec de stimulation ovarienne	51
Tableau 14 : détail des résultats pour les patientes présentant une mutation BRCA connue	52
Tableau 14: Analyse des délais (j) avant le début de la chimiothérapie, comparaison des groupes en fonction du type de chimiothérapie (néo-adjuvante versus adjuvante)	53
Tableau 15 : Résultats de la faisabilité d'une stimulation ovarienne (protocole antagoniste) associant des anti-oestrogènes, résumé des données de la littérature chez des patientes atteintes d'un cancer du sein	56
Tableau 16 : Impact du délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein non métastatique sur la survie, d'après le rapport de l'Inca 2012	62
Tableau 17 : Revue de la littérature des grossesses obtenues après transfert d'embryon chez les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité après cancer, d'après Alvarez et al. (119)	68

---

# Liste des figures

---

Figure 1 : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens avec l'âge, d'après Broekman _____	17
Figure 2 : Echographie endovaginale pour réalisation d'un compte de follicules antraux _____	19
Figure 3 : Méthodes de préservation de la fertilité des patientes à risque de défaillance ovarienne précoce d'après Donnez et al. _____	21
Figure 4 : schémas représentant la technique de cryopréservation de tissu ovarien _____	23
Figure 5: Représentations schématique des différentes étapes d'une FIV : Stimulation ovarienne/Ponction ovocytaire/ Fécondation In Vitro (FIV) et Injection Intra Cytoplasmique d'un Spermatozoïde (ICSI), puis développement embryonnaire/ Transfert embryonnaire _____	25
Figure 6 : Procédure de Maturation In Vitro _____	27
Figure 7 : Schéma protocole court antagoniste utilisé en pratique courante _____	29
Figure 8 : Folliculogénèse et vagues de recrutements durant le cycle menstruel, d'après Baerwald et al _____	30
Figure 10 : Vagues de folliculogénèse. Les graphiques représentent pour chaque jour du cycle le nombre moyen de follicules de plus de 5mm vus à l'échographie, d'après Baerwald et al _____	30
Figure 11 : Schéma de l'action des anti-oestrogènes et des anti-aromatases _____	31
Figure 12 : Schéma déroulement protocole étude PRESAGE _____	36
Figure 13 : Les 3 groupes de stimulation ovarienne du protocole présage en fonction de la phase du cycle lors de la consultation initiale en médecine de la reproduction. _____	38
Figure 14 : Diagramme de flux de l'analyse intermédiaire de l'étude PRESAGE _____	43
Figure 15 : Proportion des inclusions par centre _____	44

# Liste des abréviations

---

AC	Adriamycine - Cyclophosphamide
ACI	Aménorrhée Chimio Induite
AC-T	Adriamycine – Cyclophosphamide -Taxanes
ABM	Agence de Biomédecine
AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité de Médicament
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CFA	Compte des Follicules Antraux
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CPP	Comité de protection des Personnes
E2	Estrogènes
FEC	5-FluoroUracil - Epirubicine- Cyclophosphamide
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotrophin-Releasing Hormone
GnRH <sub>a</sub>	Agoniste de la GnRH
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
LH	Luteinizing Hormone
MIV	Maturation In Vitro
PF	Préservation de Fertilité
PPF	Phase Folliculaire Précoce
PFT	Phase Folliculaire Tardive
PL	Phase Lutéale
PMA	Procréation Médicalement Assistée
RH	Recepteur Hormonaux
SBR	grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson

## 1 INTRODUCTION

Avec 52000 nouveaux cas par an, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France. Environ un quart des cancers mammaires survient avant la ménopause et 7% avant l'âge de 40 ans(1). Du fait de l'augmentation de l'incidence des cancers mammaires chez les femmes jeunes et de l'avancée de l'âge de la première grossesse, il n'est pas rare d'être confronté à une patiente désirant une grossesse après traitement d'un cancer mammaire. Chez ces femmes jeunes le recours à des thérapies adjuvantes (chimiothérapie, hormonothérapie, castration chimique) est fréquent. La chimiothérapie, adjuvante ou néoadjuvante, a permis de diminuer de façon significative les taux de récurrence et d'augmenter la survie de ces patientes, mais ces traitements ne sont pas sans avoir des conséquences à plus ou moins long terme, notamment sur la fonction ovarienne. Les conséquences ovariennes de ces thérapies doivent d'ailleurs être systématiquement expliquées aux patientes pour leur permettre de donner, en toute connaissance de cause, leur consentement au traitement proposé. Il semble que cette information soit souvent insuffisante ou mal comprise et que les patientes confrontées à une infertilité secondaire le déplorent a posteriori (2). Les taux de grossesses spontanées rapportés après cancer du sein varient entre 3 et 7 % selon les séries (3-5), notamment en raison de ces traitements. Il est donc essentiel d'anticiper cette problématique en proposant le recours à des techniques de préservation de fertilité à ces jeunes patientes avant le début de tout traitement gonadotoxique.

En France, la préservation de fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 2004. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit que: «Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité » (6). Réduire les effets secondaires des traitements constitue un enjeu majeur du plan cancer, pour une meilleure qualité de vie des personnes touchées. L'objectif du dernier plan

cancer 2014-2019 est « d'assurer un accès égal des patientes sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité » (7).

L'étude **PRESAGE**, étude pilote de faisabilité de **PR**éservation de la **f**ertilité par **S**timulation ovarienne associée à du **tA**moxifène et **conG**elation ovocytaire ou embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein, propose aux patientes de moins de 40 ans qui le souhaitent une prise en charge avant chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante pour un cancer du sein infiltrant. Le but de cette étude est d'évaluer la faisabilité d'une stimulation ovarienne avec vitrification d'ovocytes et/ou d'embryons en urgence pour ne pas retarder le début du traitement. Cette stimulation, associant des gonadotrophines et du Tamoxifène, est suivie d'une ponction ovocytaire. La patiente bénéficie, selon son choix et sa situation maritale, d'une vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire.

## 2 RATIONNEL SCIENTIFIQUE

### 2.1 Toxicité ovarienne des thérapeutiques anti-cancéreuses

La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante est recommandée si elle permet une diminution du risque de rechute d'au moins 5 % à 10 ans. Le jeune âge ( $\leq 35$  ans) au diagnostic de cancer du sein étant un facteur pronostique péjoratif, ces patientes sont souvent éligibles à une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. Les chimiothérapies actuellement validées incluent principalement les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine), les taxanes (Paclitaxel, Docétaxel) et le Carboplatine. L'utilisation de Trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblant HER2, en association à la chimiothérapie, est systématique en cas de surexpression ou d'amplification de HER2. Lorsque la tumeur exprime les récepteurs hormonaux (estrogène et/ou progestérone), il existe une indication d'hormonothérapie adjuvante. Chez les patientes non ménopausées, un traitement par tamoxifène est recommandé.

#### 2.1.1 Chimiothérapie

Les agents de chimiothérapie ont pour action principale d'interrompre les processus vitaux des cellules et d'arrêter la progression normale du cycle cellulaire. Les dommages cytotoxiques occasionnés par la chimiothérapie sont réversibles dans les tissus à cycle rapide, tels que la moelle osseuse le tractus gastro-intestinal et le thymus. A l'inverse, les dégâts causés au niveau ovarien apparaissent progressivement et sont irréversibles puisque le stock de cellules germinales est constitué avant la naissance et ne se régénère pas (8). L'effet histologique d'une chimiothérapie cytotoxique est progressif, permanent, lié à la dose, induisant la détérioration de la maturation folliculaire et/ou l'épuisement des follicules primordiaux avec fibrose et atrophie ovarienne. L'aspect histologique des ovaires après chimiothérapie est identique à celui observé en post-ménopause (9). La chimiothérapie va donc entraîner une réduction du stock folliculaire et une insuffisance endocrine et exocrine. L'âge de la patiente, le type et la dose de chimiothérapie administrée influencent l'évolution vers cette insuffisance ovarienne prématurée. Hickey et al traduisent ces résultats par le fait que la

chimiothérapie adjuvante des cancers du sein majeure de 10 ans « l'âge ovarien » en termes de fonction de reproduction (10).

L'aménorrhée chimio-induite (ACI) est le paramètre le plus utilisé pour évaluer le risque d'infertilité après traitement médical du cancer du sein. Il semble que la meilleure définition de l'ACI soit la persistance d'une aménorrhée 12 mois après la fin de la chimiothérapie.

L'âge est le facteur prédictif le plus important de l'ACI. Petrek et al ont étudié l'impact des différentes chimiothérapies chez les patientes âgées de moins de 45 ans (11). Dans cette étude prospective, 523 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie. A 6 mois de la fin du traitement, ils retrouvent 85% de reprise de cycles avant 35 ans, 61% entre 35-40 ans, mais seulement 45% à 45 ans. La probabilité de reprise des cycles diminue de 24% pour chaque année d'âge supplémentaire ( $p < 0,01$ ). L'aménorrhée apparaît donc comme réversible et ce d'autant que la patiente est jeune.

Le pourcentage d'ACI est variable en fonction de l'âge, mais également des produits utilisés, de leur association et de leur dose. Les protocoles actuellement proposés en France dans le cancer du sein comprennent des agents alkylants (cyclophosphamide), des anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), des anti-métabolites (5-Fluorouracil) et des taxanes (paclitaxel, docétaxel), voire parfois des sels de platine (carboplatine).

Le tableau 1 classe ces différentes molécules selon leur degré d'ovariotoxicité :

<b>Risque Elevé</b>	<b>Risque Modéré</b>	<b>Risque Faible</b>
Cyclophosphamide (OR=3,98)	Doxorubicine Carboplatine (OR=1,77)	5-Fluorouracil Métrothrexate Bléomycine Vincristine

OR= Odds Ratio

**Tableau 1 : Classification des molécules de chimiothérapie selon leur degré d'ovariotoxicité, d'après Meiorow et al, 1999 (12)**

Levine et al (13) résumant dans une revue de la littérature publiée en 2010 la gonadotoxicité des différentes chimiothérapies existantes selon 4 groupes (tableau 2). L'évaluation de cette toxicité est faite sur le pourcentage d'ACI.

Risque d'aménorrhée chimio induite	Age de la patiente	Type de traitement reçu
<b>Elevé (<math>\geq 80\%</math>)</b>	$\geq 40$ ans	FEC, FAC (6 cycles)
<b>Intermédiaire (30-70%)</b>	$\geq 40$ ans	AC (4 cycles)
	30-39 ans	FEC, FAC (6 cycles)
<b>Faible (<math>\leq 20\%</math>)</b>	30-39 ans	AC (4 cycles)
	$< 30$ ans	FEC, FAC (6 cycles)
<b>Minime voire Nul</b>		Méthotrexate
		Fluoro-Uracile
<b>Inconnu</b>		Trastuzumab
		Taxanes

A: Doxorubicine, C: Cyclophosphamide, E: Epirubicine, F: 5-Fluoro-Uracile

**Tableau 2 : Risque d'aménorrhée chimio-induite à long terme, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie, d'après Levine et al, 2010 (13)**

### **2.1.1.1 Protocoles à base d'anthracyclines, type FEC (5-fluorouracil, épirubicine, cyclophosphamide) ou AC (adriamycine, cyclophosphamide)**

La toxicité ovarienne des antimétabolites (5-fluorouracile) et des anthracyclines (épirubicine, doxorubicine) est très faible en monothérapie (14). En revanche, on observe une potentialisation des effets ovario-toxiques lorsque ces différentes molécules sont associées, en particulier, aux agents alkylants.

Les agents alkylants et plus particulièrement le cyclophosphamide sont les plus incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique. Le cyclophosphamide est le plus utilisé dans le traitement du cancer du sein en adjuvant et en néoadjuvant. À titre d'exemple, Meiorow et al(15) ont montré que les patientes traitées avec des agents alkylants avaient 4,52 fois plus de risque d'insuffisance ovarienne que celles bénéficiant de chimiothérapie sans alkylants ( $p = 0,001$ ).

Dans l'étude française PACS 01, 72 % des femmes traitées avant l'âge de 40 ans par 6 cycles de FEC à 100 mg/m<sup>2</sup> récupèrent des cycles à 1 an tandis qu'après 40 ans seules 10,5 % d'entre elles ont à nouveau des cycles (16).

### **2.1.1.2 Taxanes**

Les données concernant les taxanes (docétaxel, paclitaxel) sont contradictoires (16–20), et le risque d'ACI moins bien défini. On constate ainsi que la chimiothérapie à base de FEC utilisée de façon standard en France associée au Taxotère n'est jamais sans risque de gonadotoxicité même chez les femmes jeunes.

En 2005, Fornier et al (17) ont publié les résultats d'une série de 235 patientes âgées de moins de 40 ans et traitées par chimiothérapie pour un cancer mammaire. Parmi les 166 patientes évaluables, 25 (15 %) ont développé une aménorrhée de longue durée. Dans cette étude, l'association de taxanes n'a pas été un facteur de risque supplémentaire d'ovario-toxicité.

En 2009, dans une étude rétrospective comparant 3 types de chimiothérapie (protocole CMF [cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile], protocole avec taxanes, et chimiothérapie à base d'anthracyclines) administrées à 145 patientes,

Minisini et al (18) ont montré que le jeune âge (< 40 ans,  $p = 0,01$ ) et les chimiothérapies à base de taxanes ( $p = 0,03$ ) étaient associés à une plus grande récupération de la fonction ovarienne.

La même année, Han et al (19) publiaient les résultats d'une série prospective comparant différents protocoles de chimiothérapie : Docétaxel/Capécitabine, protocole AC (adriamycine, 5-fluorouracile), Paclitaxel, et protocole FAC (5-fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide). Dans cette étude, l'utilisation de taxanes était corrélée à un risque d'aménorrhée la première année qui suivait la chimiothérapie, les femmes âgées et les utilisatrices de tamoxifène ayant par ailleurs un risque d'aménorrhée définitive.

Tham et al (20) ont également montré, dans une étude rétrospective portant sur 191 patientes, que l'association taxanes + chimiothérapie selon le protocole AC augmentait le risque d'aménorrhée chimio-induite, souvent irréversible chez les femmes de plus de 40 ans.

Berlière et al (étude française PACS 01) ont montré, chez des patientes traitées par 3 FEC 100 - 3 Docétaxel, que 71,5 % des patientes sont à nouveau réglées à 1 an avant 40 ans et 20,5% après 40 ans (16). La comparaison 6 FEC 100 vs 3 FEC 100-3 Docétaxel retrouve une incidence d'ACI identique en fin de chimiothérapie (93% vs 92,5%), mais une reprise de cycles plus importante à un an de la fin des traitements chez les patientes ayant reçu du Docétaxel (35,5% vs 29%).

En 2010, Abusief et al (21) ont comparé la toxicité ovarienne en termes d'ACI chez des patientes recevant soit un protocole de type AC soit un protocole combiné AC-T (Paclitaxel). Ils retrouvent alors un risque d'aménorrhée identique après ajustement sur l'âge, l'usage de Tamoxifène et de Trastuzumab avec un odds ratio de 1,59 (IC 95% 0,8-3,2). Il est donc probable que les taxanes soient aussi voire moins gonadotoxiques que les antracyclines.

Mailliez et al, dans une revue de la littérature de 2011, résumant les résultats des principales études concernant l'ACI dans le cancer du sein (tableau 3).

Étude	Nombre de patientes	Type d'étude	Âge	FdR ACI	Incidence ACI bras taxanes	Incidence ACI bras anthracyclines	p	Point d'évaluation	Conclusion
<b>Martin 2005</b>	823	Prospective	Tous âges		61% TAC	52,4 % FAC	0,07	3 mois ACI	
<b>Fornier 2005</b>	166	Rétrospective	<40 ans		17% AC→T	Pas de bras contrôle		12 mois ACI	Pas d'impact comparé aux données de la littérature sur ACI par anthracyclines
<b>Berliere, 2008</b>	154	Prospective (PACS 01)	Tous âges	Âge	93% 3 FEC/3D	92,8 % 6 FEC	NS	% ACI en fin de traitement	NS en ACI en fin de <i>ttt</i> mais reprise de cycles et valeurs hormonales préménopausiques significativement plus importants à 1 an dans le groupe séquentiel
<b>Han, 2009</b>	122	Prospective (essai chimio-néoadjuvante)	Tous âges	Âge, tamoxifène taxanes	90,2 % D/AC 73,5 % AC→P	72,1 % AC	0,002	3 mois d'ACI durant les 24 mois de suivi	Impact des taxanes sur ACI dans la 1 <sup>re</sup> année non confirmée la 2 <sup>de</sup> année
<b>Swain, 2009</b>	708	Prospective (NSABP B30)	Tous âges	Âge, tamoxifène	83 % AC→D	Pas de bras contrôle		6 mois d'ACI dans les 24 mois de suivi	
<b>Pérez-Fidalgo, 2010</b>	305	Rétrospective RH+	Tous âges	Âge	82,7 % 4 FAC→8P 4AT→4CMF	75,5 % 6 AC/6 FAC	NS	12 mois d'ACI	Pas d'impact significatif
<b>Reh, 2008</b>	25	Prospective	Tous âges		41,7 % ACT	29 % AC	NS	6 mois d'ACI	Pas d'impact même dans sous-groupe avec marqueurs biologiques de la réserve ovarienne
<b>Tham, 2007</b>	191	Rétrospective	<50 ans	Âge, taxanes	64 % AC→T	55 % AC	0,05	6 mois d'ACI	↑ Risque d'ACI sous taxanes

ACI : aménorrhée chimio-induite, FdR : Facteurs de Risque, FAC (5-fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide), AC (adria-mycine, 5-fluorouracile), T : Paclitaxel, D : Docétaxel, NS : non significatif

**Tableau 3 : ACI par les protocoles comprenant des taxanes, synthèse des principales études, d'après Mailliez, 2011 (22)**

### 2.1.1.3 Herceptine® (Trastuzumab)

Si peu de données sont disponibles concernant l'impact des thérapies ciblées anti HER-2 sur la fonction ovarienne, il semblerait qu'il soit bien moindre que celui des thérapeutiques précédentes, voire inexistant.

L'étude de Abusief et al (21) ne retrouvait pas d'effet délétère du Trastuzumab sur la fonction ovarienne en termes d'ACI.

Ruddy et al (23) ont récemment montré, dans une analyse rétrospective menée chez 64 patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein et traitées par Paclitaxel + Trastuzumab un taux d'ACI de 28%, avec un suivi médian de 4 ans. Le principal facteur de risque d'ACI dans cette étude est l'âge de la patiente : en effet, parmi les patientes en ACI, ils retrouvaient une seule patiente âgée de moins de 40 ans (9%) alors que 78% étaient âgées de plus de 45 ans.

### 2.1.2 Hormonothérapie

Les premières observations évoquant le rôle des estrogènes dans le cancer du sein remontent à 1895. Beatson observa une amélioration des lésions thoraciques chez des patientes traitées par ovariectomie bilatérale (24), et permit alors la naissance de l'hormonothérapie.

Le citrate de clomiphène (Clomid®) est un des premiers anti-oestrogènes non stéroïdien à faire son apparition. Le Clomid® appartient à la famille des SERMs, modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes dont l'action peut avoir un effet œstrogène like ou anti-oestrogénique en fonction du type de récepteur et de sa localisation tissulaire. Paradoxalement, cet anti-œstrogène est capable d'induire des ovulations chez les femmes infertiles, en stimulant l'axe hypothalamo-hypophysaire via une déplétion oestrogénique initiale. (25)

En 1966, une deuxième molécule de la famille des SERMs est synthétisée : il s'agit du Tamoxifène, agoniste et antagoniste oestrogénique non stéroïdien, proposé initialement comme inducteur de l'ovulation, pouvant conduire à une augmentation

parfois considérable des taux d'estrogènes circulant. Par son action inhibitrice des estrogènes sur les récepteurs spécifiques du tissu mammaire, devient le traitement hormonal de référence, en phase métastatique puis adjuvante, des cancers du sein hormono-sensibles. En 1986 il reçoit l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement adjuvant des cancers du sein chez les femmes ménopausées avec des ganglions atteints. En 1990, il est autorisé dans la même indication pour des femmes ménopausées et non ménopausées sans atteinte ganglionnaire.

Sauf contre-indications, le Tamoxifène est actuellement l'hormonothérapie de référence pour les femmes jeunes présentant une tumeur à récepteurs hormonaux positifs (RH+), même lorsque cette dernière présente une surexpression ou une amplification d' HER2.

La méta-analyse effectuée par le Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) en 2005 (26) rappelle le bénéfice apporté par ce traitement hormonal adjuvant. La prise de Tamoxifène à 20 mg par jour pendant 5 ans permet une diminution du risque relatif de récurrence de 41% et une diminution du risque relatif de décès de 34 %. Cela correspond à une diminution du risque absolu de récurrence de 12% à 15 ans (33% versus 45 %) et de 9 % du risque absolu de mortalité (26% versus 35%).

Les données récentes de l'essai ATLAS (Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter) portent la durée de l'hormonothérapie à 10 ans : ils retrouvent en effet une réduction de mortalité de 30% en cas d'hormonothérapie par Tamoxifène prolongée pendant 10 ans versus 5 ans (RR=0,71 ; IC 95% 0,58-0,88) (27).

En début de traitement, les cycles menstruels sont généralement maintenus, avec toutefois des irrégularités. L'administration prolongée de tamoxifène, comme cela est le cas dans le contexte d'un cancer du sein, provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-oestrogénique central (11). Celle-ci est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Les répercussions du tamoxifène en terme d'aménorrhée induite varient selon l'âge de la patiente, la réserve folliculaire, l'administration préalable d'une chimiothérapie et la durée de la prescription.

Dans son étude, Abusief et al évaluent la possibilité de reprise des cycles après chimiothérapie et hormonothérapie par Tamoxifène (21). Après ajustement multivarié (notamment sur l'âge, le type de chimiothérapie, l'emploi de trastuzumab, et le prise de Tamoxifène) les auteurs concluent que la persistance de l'ACI est associée de façon significative à la prise de Tamoxifène chez les patientes de plus de 40 ans au moment du diagnostic (OR=2,51 ; IC95% 1,2-5,4). Les résultats ne sont pas significatifs chez les patientes de moins de 40 ans (OR=1,89 ; IC95% 0,52-6,89)

Si le traitement en lui-même ne semble pas impacter directement sur la réserve ovarienne, c'est surtout la durée de l'hormonothérapie, variant de 5 à 10 ans, qui expose la femme au vieillissement ovarien physiologique, en différant d'autant un projet de grossesse.

## **2.2 Insuffisance Ovarienne Post Thérapeutique**

L'ovaire est une glande mixte avec une fonction endocrine (production d'œstrogènes, progestérone et androgènes) et une fonction exocrine (production des ovocytes). L'insuffisance Ovarienne Induite par les Thérapeutiques Anti-cancéreuses (IOITA) correspond à une défaillance de ces fonctions avant l'âge de la ménopause, de durée variable et liée à l'administration des traitements anticancéreux. Elle se distingue donc de la ménopause précoce, qui se définit comme une défaillance ovarienne définitive survenant après la puberté et avant l'âge de 40 ans.

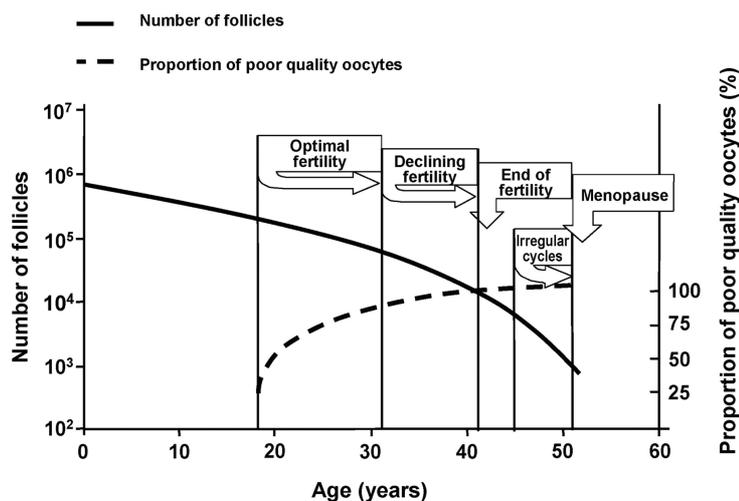
Les traitements proposés dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein sont susceptibles de compromettre la fonction reproductrice des ovaires, et donc le potentiel de fertilité chez les femmes jeunes. Dans ce contexte, l'infertilité féminine peut-être la conséquence de 2 phénomènes qui souvent s'additionnent : la gonadotoxicité de la chimiothérapie (altération directe du stock des follicules primordiaux) et le vieillissement ovarien physiologique (durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée).

Les méthodes d'évaluation de la fonction ovarienne sont de trois ordres: clinique, biologique et échographique.

### 2.2.1 L'évaluation clinique de la réserve ovarienne

Les arguments cliniques évocateurs d'une réserve ovarienne altérée sont l'âge et la durée des cycles.

Les études montrent que la fertilité diminue après 30 ans, avec une franche cassure après 36 ans (28). Ceci s'explique par la diminution quantitative du pool de follicules primordiaux et par l'altération de la qualité ovocytaire (figure 1).



**Figure 1 : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens avec l'âge, d'après Broekman (28)**

L'évaluation de l'insuffisance ovarienne repose également sur l'analyse de la durée des cycles, pouvant aller d'un raccourcissement (< 28 jours) à une aménorrhée. Le déclin de la fertilité apparaissant en moyenne 12 ans avant l'âge de la ménopause (33).

Cette évaluation clinique de l'aménorrhée, largement utilisée dans la littérature pour rendre compte des effets gonadotoxiques de la chimiothérapie du cancer du sein (15-25), n'est cependant pas suffisante : la réapparition de cycles menstruels chez une patiente ne présage pas de sa fertilité ultérieure, que celle-ci soit naturelle ou médicalement assistée.

### 2.2.2 Dosages Hormonaux : FSH, Oestradiol, Inhibine-B et AMH

Le bilan hormonal réalisé entre J1 et J3 du cycle est un élément fondamental pour évaluer la réserve ovarienne. Il associe un dosage de la FSH, de l'oestradiol, et de l'hormone anti-Müllérienne (AMH) qui présente l'avantage de pouvoir être dosée à n'importe quel moment du cycle (29). Une insuffisance ovarienne se traduit par une augmentation de la FSH, et une diminution de l'oestradiolémie et de l'AMH.

Comparée aux marqueurs traditionnels (cliniques, FSH, E2), l'AMH est un meilleur marqueur de la transition avant la ménopause (30). La synthèse de l'AMH débute quelques jours après la naissance, son taux reste indétectable durant la période pré-pubertaire, augmente progressivement pendant la puberté puis décroît avec l'âge pour devenir à nouveau indétectable à la ménopause (31). Plusieurs études (29,32-34) montrent qu'il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques d'AMH, la réserve ovarienne et la réponse à la stimulation ovarienne.

Les variations de l'AMH après chimiothérapie pour cancer du sein ont été étudiées. Si les résultats de ces études sont concordants quant à la baisse de l'AMH pendant et après la chimiothérapie (35-39), l'utilisation de l'AMH comme facteur prédictif de la fonction ovarienne ultérieure reste discutée, les résultats des études étant discordants sur ce point. Les données les plus récentes sont celles de l'étude prospective française OBAMA (39). Elle a inclut 134 patientes en âge de procréer bénéficiant d'une chimiothérapie pour cancer du sein. Des dosages d'AMH ont été réalisés avant pendant et après la chimiothérapie. L'étude s'attachait à évaluer le lien entre ces dosages et l'obtention d'une grossesse après traitement. Il s'avère que l'AMH, bien que bon reflet de la réserve ovarienne, n'est pas un bon facteur pronostic de grossesse.

### 2.2.3 Marqueur échographique de la réserve ovarienne : le Compte de Follicules Antraux (CFA)

L'analyse échographique de la réserve ovarienne est réalisée par le compte des follicules antraux (CFA) en début de cycle. Il correspond au nombre de follicules entre 2 et 10 mm repérés par échographie endovaginale en début de cycle (figure 2). En période d'activité génitale, il est normal lorsque compris entre 5 et 12 par ovaire. Le nombre de follicules antraux diminue avec l'âge de la femme (40). Ce paramètre échographique est corrélé aux dosages hormonaux à J3 (coefficient de corrélation FSH=0,57, E2= -0,25) et plus particulièrement au taux d'AMH (coefficient de corrélation =0,77) (33).

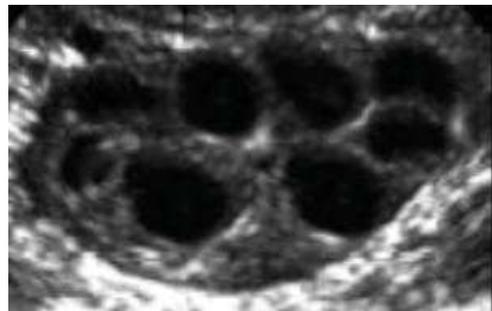


Figure 2 : Echographie endovaginale pour réalisation d'un compte de follicules antraux

### 2.3 Grossesse après cancer du sein

Pendant de nombreuses décennies, la crainte que les niveaux élevés d'œstradiol et de progestérone liés à la grossesse puissent stimuler les cellules hormono-sensibles dormantes tumorales du sein était la principale raison pour laquelle les médecins n'encourageaient pas la grossesse chez les patientes en rémission du cancer du sein.

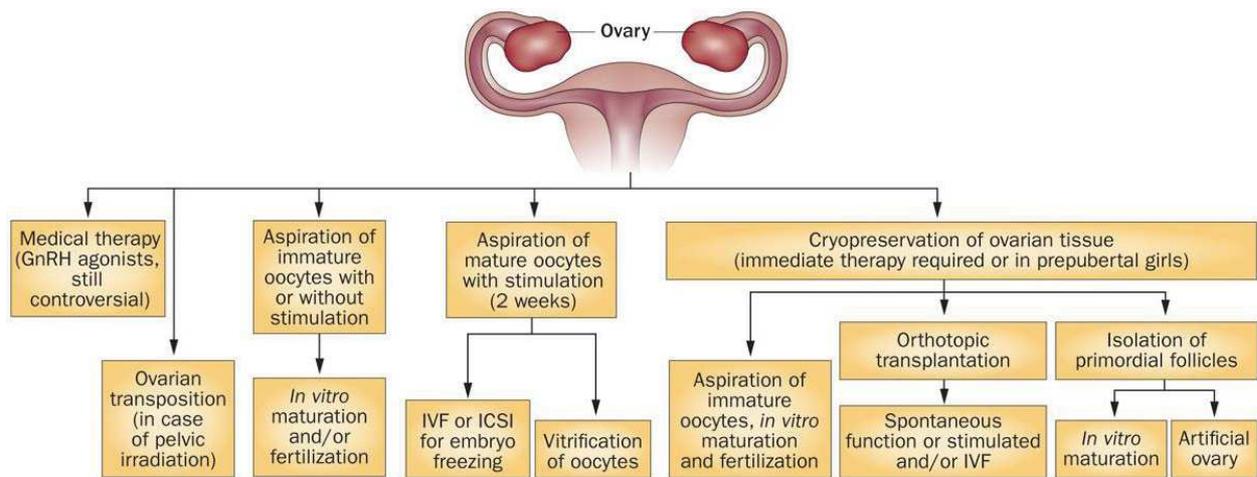
La grossesse est ensuite apparue comme un effet protecteur potentiel. Dans une méta-analyse de 2011, regroupant 14 études et incluant 1244 cas de grossesse après cancer du sein et 18 145 témoins avec cancer du sein traité et pas de grossesse, Azim et al. retrouvent une réduction significative du risque de décès de 41% chez les femmes qui ont eu une grossesse après cancer du sein, comparativement aux femmes du groupe

témoin (41). Le risque relatif commun était significativement plus faible chez les femmes atteintes d'un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire. D'autres études se sont attachées à évaluer l'impact d'une grossesse sur le risque de récurrence chez des sous groupes particuliers, notamment les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs ou les patientes porteuses d'une mutation BRCA (42,43). Elles rapportent des résultats similaires en terme de sécurité d'une grossesse après cancer du sein. Une large étude danoise rétrospective (44) supporte également cette hypothèse. Trois cent soixante et onze patientes âgées de moins de 45 ans ont été suivies pour une grossesse après traitement d'un cancer du sein. Une diminution significative du risque de décès était retrouvée chez les patientes ayant accouché à terme en comparaison aux patientes chez qui la grossesse avait été interrompue précocément (RR 0,73 ; IC 95% 0,54-0,99). De plus, aucun effet néfaste d'une interruption précoce de la grossesse sur la survie n'était signalé (44).

La raison pour laquelle la grossesse peut avoir un effet protecteur n'est pas bien comprise: une explication possible est ce que l'on appelle le «healthy mother effect», un biais de sélection venant d'un meilleur état de santé global des patientes débutant une grossesse. Une hypothèse supplémentaire est basée sur l'expression des gènes: le tissu mammaire des femmes ayant accouché présente une réduction significative de l'expression des récepteurs aux œstrogènes alpha, des récepteurs à la progestérone et HER2 et deux fois plus de récepteurs aux œstrogènes bêta, par rapport aux nullipares, et ce jusqu'à 10 ans après la grossesse, ce qui peut avoir un impact positif sur le risque de récurrence (45).

## **2.4 Techniques existantes de préservation de la fertilité chez la femme**

Différentes options de préservation de fertilité (PF) peuvent être proposées aux patientes (Figure 3). Les seules techniques établies de PF féminine, actuellement recommandées par les sociétés savantes (46–48), sont la congélation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne. La cryopréservation de tissu ovarien, la congélation d'ovocytes ou d'embryons après maturation in vitro, la suppression ovarienne par agonistes de le GnRH ou l'ovariopexie, restent à ce jour considérées comme expérimentales, bien que pratiquées en routine par certaines équipes (49).



**Figure 3 : Méthodes de préservation de la fertilité des patientes à risque de défaillance ovarienne précoce d'après Donnez et al. (50)**

#### 2.4.1 La prévention médicamenteuse par les agonistes de la GnRH (GnRH<sub>a</sub>)

L'administration d'analogues de la GnRH, après un effet flare-up, entraîne une freination des sécrétions des gonadotrophines, et donc de la sécrétion ovarienne des œstrogènes et de la progestérone. L'ovaire étant mis au repos, il devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques. En 1985, Ataya et al. (8) ont testé cette hypothèse sur des rats traités par cyclophosphamide. Ils ont montré que l'utilisation d'analogues de la GnRH dans ce modèle animal préservait les petits follicules ovariens au cours de la chimiothérapie. Ce modèle animal ayant été critiqué en raison de la voie d'administration intrapéritonéale des cytotoxiques, la même équipe (51) a utilisé des singes rhésus pour montrer l'effet protecteur des analogues de la GnRH sur le capital folliculaire au cours d'une chimiothérapie par voie systémique.

Cet effet protecteur démontré chez l'animal reste très débattu chez la femme. Dans une méta-analyse récente concernant les patientes traitées pour cancer du sein, Munhoz et al (52) compilent les résultats des 7 études prospectives randomisées publiées. Le critère d'évaluation de la fonction ovarienne était la reprise des cycles

menstruels après une période minimale de suivi de 6 mois post-chimiothérapie. Les résultats sont en faveur d'un bénéfice significatif à l'utilisation des GnRHa en cours de chimiothérapie concernant la reprise des cycles avec un odds ratio à 6 mois à 2,41 (IC95% 1,40-4,50 ;p=0,002) et à 12 mois à 1,85 (IC95% 1,33-2,59 ; p<0,001).L'utilisation des GnRHa était également associé à un nombre plus important de grossesses : OR 1,85 ; IC95% 1,02-3,36 ; p=0,04).

Cette stratégie médicamenteuse de Préservation de Fertilité (PF), bien que controversée, présente l'avantage de ne nécessiter aucun délai d'action ni de stimulation ovarienne, pas plus qu'un recours à une chirurgie supplémentaire. L'utilisation des GnRHa en PF ne peut être proposée en dehors d'essais thérapeutiques.

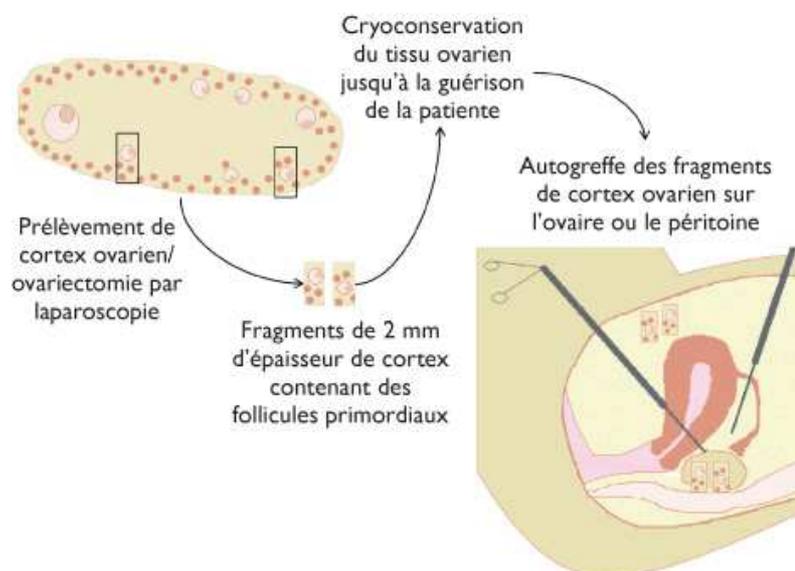
Plusieurs hypothèses ont été avancées pour justifier l'effet protecteur du blocage ovarien :

- diminution du recrutement folliculaire par inhibition de sécrétion de la FSH ;
- diminution de l'exposition des ovaires aux produits toxiques de par l'hypoestrogénie et l'hypoperfusion utéro-ovarienne qui en découle ;
- up-régulation par le 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 (53). Si les dernières réticences concernant l'usage des agonistes de la GnRH dans le cas particulier du cancer du sein se dissipent, cette stratégie de préservation de la fertilité pourrait être proposée dans chaque cas relevant de la chimiothérapie, y compris en situation néo adjuvante.

#### 2.4.2 La cryopréservation de cortex ovarien

Il s'agit d'un prélèvement de tissu ovarien (partiel ou de la totalité de l'ovaire), réalisé par coelioscopie ou laparotomie, dans le même temps que la chirurgie carcinologique ou avant en cas de chimiothérapie néoadjuvante. Après un acheminement rapide au laboratoire, la médullaire est retirée (et envoyée en anatomopathologie), le cortex, isolé et fragmenté, est alors congelé. La greffe peut ensuite se faire en site orthotopique, dans le pelvis, ou hétérotopique (tissu sous cutané de l'avant-bras, paroi abdominale...) (50)(Figure 4).



**Figure 4 : schémas représentant la technique de cryopréservation de tissu ovarien**

La première greffe de tissu ovarien cryopréserveré a été publiée en 2000 par Oktay et al(54). Il s'agissait d'une greffe orthotopique qui a permis d'obtenir, après stimulation de l'ovulation, un développement folliculaire et une sécrétion d'œstradiol. La même équipe, en 2004, décrit l'obtention d'embryons après greffe hétérotopique. L'un d'eux a été transféré sans obtenir de grossesse (55). C'est la première fois qu'il a été montré formellement que l'on pouvait obtenir des ovocytes et des embryons, dans l'espèce humaine après congélation décongélation et autogreffe de cortex ovarien. La naissance du premier enfant a été annoncée en octobre 2004 par l'équipe de Donnez, à la suite d'une greffe orthotopique (56).

La loi de bioéthique autorise depuis 2004 le prélèvement de tissu germinale en vue de la préservation de la fertilité mais son utilisation potentielle n'est possible que dans le cadre d'un protocole de recherche. A ce jour, une centaine de patientes ont bénéficié de greffes de cortex ovarien ayant permis la naissance de 37 enfants vivants en bonne santé (57).

Cette technique représente la seule possibilité de restitution d'une activité endocrine et exocrine ovarienne. Elle ne nécessite en outre aucun délai avant l'initiation de la chimiothérapie, et peut-être proposée chez les femmes pré-pubères. Cette technique peut également être combinée avec celle de la maturation in vitro d'ovocytes immatures (58).

Une des limites de la greffe de fragments de cortex ovarien est le risque de réintroduction de la maladie initiale par le biais de cellules tumorales présentes dans les fragments ovariens. Si ce risque est faible pour les cancers du sein de type canauxaires infiltrants, il est par contre intermédiaire pour les types lobulaires infiltrants et la technique est déconseillée chez les patientes porteuses de mutation BRCA (59).

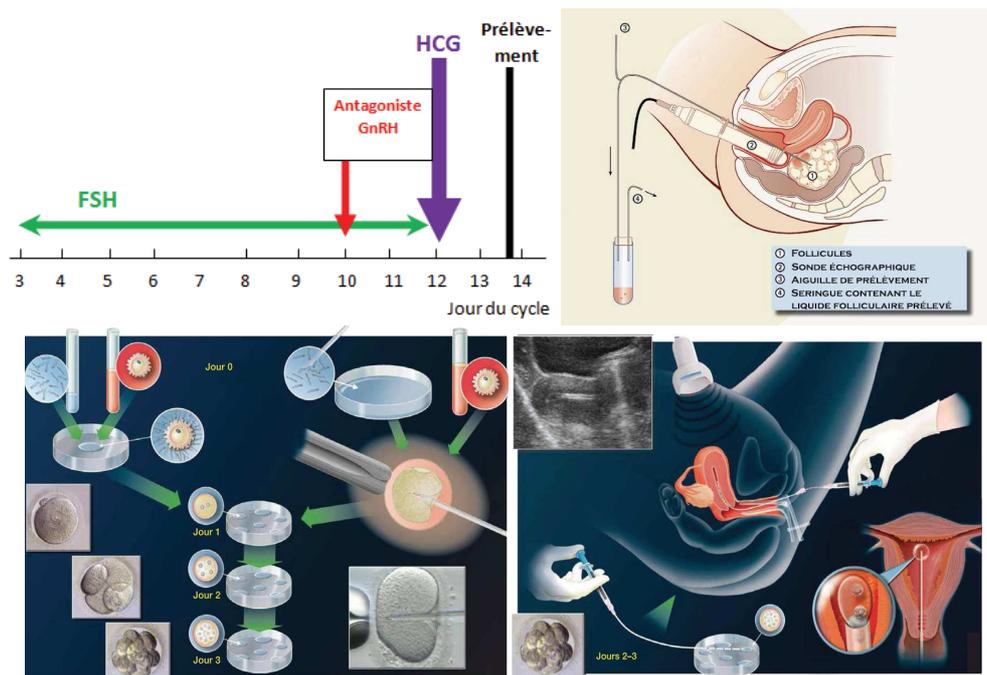
L'amputation significative du stock folliculaire secondaire à l'ovariectomie explique que cette technique soit encore discutée pour les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein, chez qui on peut espérer une récupération spontanée de la fonction ovarienne après chimiothérapie.

#### **2.4.3 Cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après stimulation ovarienne**

La cryopréservation embryonnaire, utilisée quotidiennement dans les centres d'assistance médicale à la procréation, est la technique de préservation de fertilité qui offre le plus de chances de grossesse, entre 25 et 35%.

Le principe (Figure 5) est d'effectuer une Fécondation In Vitro (FIV), puis de congeler les embryons obtenus. La stimulation de l'ovulation est réalisée dès le début du cycle (J2-J3), pendant 12 à 15 jours, grâce à des injections quotidiennes de gonadotrophines (FSH) qui permettent le développement de follicules contenant des ovocytes. La stimulation ovarienne devra être suffisamment forte pour obtenir un

maximum d'ovocytes matures. Il s'ensuit une surveillance biologique et échographique du développement folliculaire, avant l'administration d'un autre produit (hCG ou Ovitrelle®) afin de déclencher l'ovulation. Le taux d'oestradiol plasmatique est alors de l'ordre de 1500 à 2000pg/mL durant quelques jours. Les ovocytes sont ensuite prélevés par aspiration transvaginale échoguidée avant d'être mis en fécondation. Les embryons obtenus sont cryopréservés et seront, à distance des traitements, décongelés et réimplantés dans l'utérus de la patiente (60).



**Figure 5: Représentations schématisées des différentes étapes d'une FIV : Stimulation ovarienne/Ponction ovocytaire/ Fécondation In Vitro (FIV) et Injection Intra Cytoplasmique d'un Spermatozoïde (ICSI), puis développement embryonnaire/ Transfert embryonnaire**

Depuis janvier 2013, la cryopréservation d'ovocytes matures non fécondés par vitrification peut être proposée. Il s'agit d'une véritable technique de préservation de fertilité de la femme, comme peut l'être la conservation de sperme avant traitement pour l'homme. Le principe est le même que pour la préservation embryonnaire en terme de stimulation ovarienne et de recueil ovocytaire. Les ovocytes prélevés sont alors cryopréservés par vitrification. La vitrification, autorisée en France depuis juillet 2011, est une technique qui consiste en une descente très rapide en température avec adjonction de fortes doses d'agents cryoprotecteurs, prévenant les effets toxiques et osmotiques associés aux gradients de concentration induits par la cristallisation lors de

la congélation lente. La durée d'exposition de l'ovocyte aux solutions cryoprotectrices est réduite pour en limiter la toxicité. Les ovocytes seront décongelés dans un second temps, après la fin des traitements du cancer, pour être fécondés ; les embryons obtenus seront alors transférés dans l'utérus de la patiente.

La littérature, hors contexte d'oncofertilité, montre que les chances de grossesse sont corrélées à l'âge et au nombre d'ovocytes matures recueillis. Cette technique est utilisée depuis plusieurs années par de nombreuses équipes avec des résultats équivalents à ceux obtenus avec des ovocytes « frais » (61). Ainsi, le taux de naissance par ovocyte vitrifié est rapporté entre 4,47% (62) et 6.8 % (61) avec une moyenne de 22,53 ovocytes matures pour obtenir une naissance vivante (62). Dans l'étude de Rienzi et al, le taux de naissance vivante est de 46,4% à partir de 8 ovocytes vitrifiés chez des patientes de moins de 38 ans (63), quand Cobo et al estiment que 8 à 10 ovocytes matures vitrifiés sont suffisants pour assurer un succès raisonnable (64).

Le choix entre embryons et ovocytes ne doit donc pas se faire sur les chances de réussite, mais après discussion avec la patiente. La cryopréservation d'ovocytes, contrairement à celle des embryons, ne nécessite pas que la patiente ait un partenaire stable, et répond mieux à la problématique de préservation de la fertilité de la femme.

Les données concernant la santé des enfants nés après vitrification ovocytaire sont par ailleurs rassurantes. A ce jour plus de 1000 enfants sont nés suite à cette technique sans qu'il n'ait été noté d'augmentation de l'incidence des malformations (65).

Si l'on se réfère à l'AMM des médicaments utilisés pour la stimulation ovarienne, celle-ci est contre-indiquée en cas de cancer du sein. Ceci explique que jusqu'à présent ces techniques de FIV n'ait été que très peu proposées aux femmes dans le contexte de l'oncofertilité et de carcinome mammaire, pathologie oestrogéno-dépendante. La principale réticence vient des éventuels risques liés à l'état d'hyper-oestradiolémie induit par la stimulation ovarienne, avec des valeurs sériques pouvant atteindre, pendant une dizaine de jour, 10 à 20 fois ceux d'un cycle naturel. Pour pallier ce problème, des protocoles spécifiques ont été proposés, associant à l'administration classique de gonadotrophines exogène des molécules anti-oestrogéniques.

#### 2.4.4 Maturation ovocytaire in Vitro (MIV)

La vitrification embryonnaire ou ovocytaire est maintenant possible à partir d'ovocytes maturés in vitro. Cette technique présente les 2 principaux avantages de pouvoir être réalisée en urgence à n'importe quel moment du cycle et sans exposition hormonale exogène.

La MIV consiste en un recueil de complexe cumulo-ovocytaires par ponction transvaginales échoguidée des follicules antraux, 36 H après administration de 10 000UI de gonadotrophine chorionique (hCG). Les ovocytes, récupérés au stade de vésicule germinative, sont ensuite maturés in vitro 24 à 48h dans un milieu spécifique avant de pouvoir être vitrifiés ou fécondés (Figure 6).

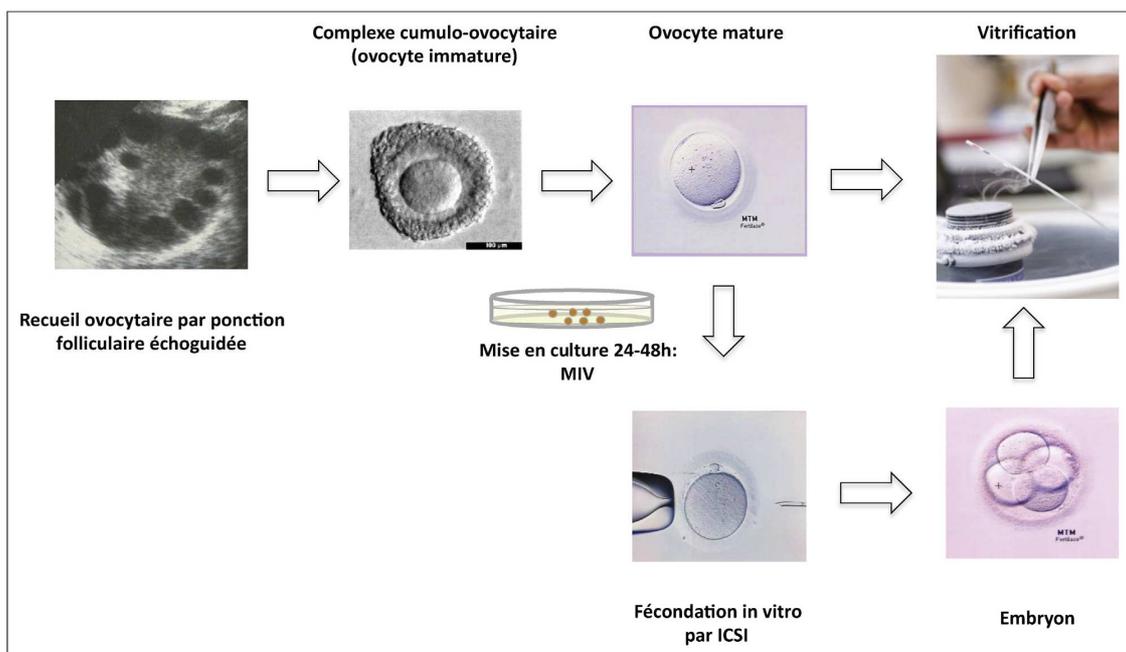


Figure 6 : Procédure de Maturation In Vitro

Cette stratégie permet une prise en charge assez rapide puisque les auteurs décrivent en moyenne une ponction 13 jours après la première consultation (66). La principale limitation de cette technique reste le CFA dont dépendra le nombre final d'ovocytes vitrifiés à l'issue de la MIV. On considère qu'environ 5000 enfants sont issus

de MIV, avec, pour le moment, un devenir comparable à celui des enfants nés après FIV (67).

Les 1er résultats d' études sur la MIV dans le cadre de l'oncofertilité pour cancer du sein rapportent un taux de recueil ovocytaire équivalent chez des patientes atteintes d'un cancer du sein comparativement à un groupe témoin de patientes saines (68). Le nombre d'ovocytes matures congelés suite à la MIV de 6,4 à 8 en moyenne dans ce contexte précis (tableau 4).

Auteur	Réf	Nombres de patientes (n)	Nombre d'ovocytes recueillis	Taux de maturité (%)	Nombre d'ovocytes matures vitrifiés	Nombre d'embryons congelés
<b>Shalom-Paz et al 2010</b>	(69)	66				
		Cohorte Embryons n=31	9,7 ± 6,4	53,2	/	5,8 ± 2,7
		Cohorte Ovocytes n=35	11,4 ± 8,8	64,2	7,9 ± 6,6	/
<b>Moria et al 2010</b>	(70)	87	9 (6-16)	50	8 (4 -17)	/
<b>Grynberg et al 2016</b>	(71)	248				
		Phase Folliculaire n=127	9.3 ± 0.7	66,7	6,2 ± 0,4	/
		Phase Lutéale n=121	11,1 ± 0,8	64,5	6,8 ± 0,5	/

**Tableau 4 : Résultats de la MIV en oncofertilité pour cancer du sein, tableau modifié d'après celui de Comtet (72)**

Cette technique est une perspective prometteuse pour la préservation de fertilité en urgence chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

## 2.5 L'étude PRESAGE

Dès 2003, l'intérêt d'une stimulation ovarienne préalable à la ponction d'ovocytes est envisagé dans le cadre de la préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer car les résultats de la FIV en cycle naturel restent médiocres.

Une stimulation ovarienne comporte un certain nombre de paramètres qui doivent être pris en compte dans les situations de préservation de fertilité : le temps nécessaire à la réalisation d'un cycle de stimulation, et la nécessité d'utiliser de fortes doses de gonadotrophines avec une hyperoestradiolémie induite.

### 2.5.1 Protocole antagoniste de type « random-start »

Il est essentiel que la stimulation ne retarde pas la prise en charge oncologique. En assistance médicale à la procréation, il existe différents protocoles de stimulation ovarienne. Le protocole antagoniste est le plus court, et représente par conséquent la méthode de choix. Classiquement, la stimulation ovarienne est initiée en phase folliculaire précoce (2<sup>ème</sup> -3<sup>ème</sup> jours du cycle), dans l'objectif d'une synchronisation optimale avec le cycle ovarien physiologique. Le traitement par gonadotrophines dure ensuite de 10 à 15 jours. Il est nécessaire d'ajouter un antagoniste de la GnRH afin d'éviter une ovulation prématurée, en général vers le 6<sup>ème</sup> jour de stimulation. Lorsque la croissance folliculaire est considérée adéquate, l'ovulation est déclenchée, et la ponction ovocytaire réalisée 35 à 36H plus tard (Figure 7).

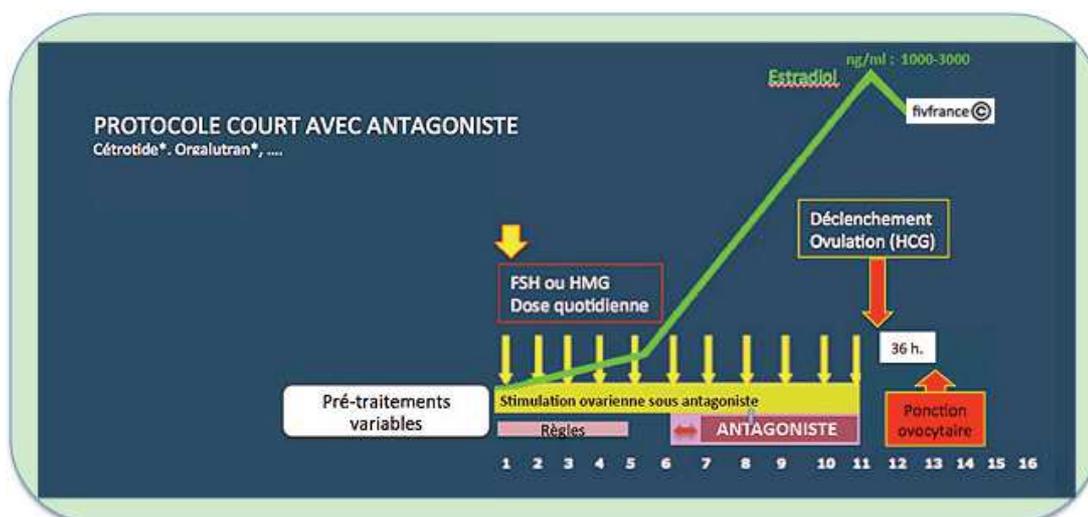
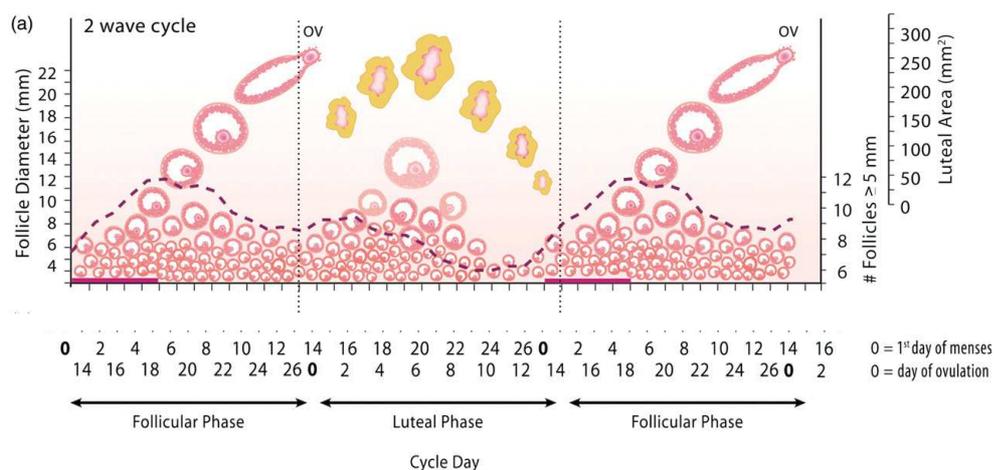


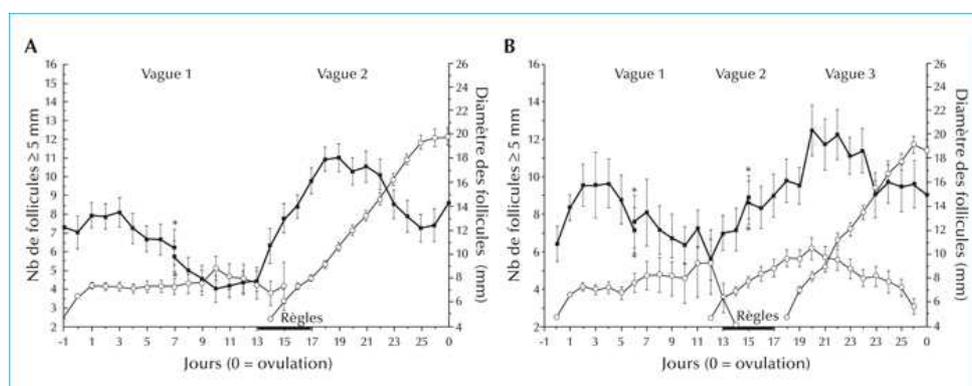
Figure 7 : Schéma protocole court antagoniste utilisé en pratique courante

Même s'il s'agit du protocole le plus court, il nécessite néanmoins d'attendre le début du cycle menstruel pour commencer la stimulation, impliquant un délai qui n'est pas toujours compatible avec l'urgence de l'initiation de la chimiothérapie. Une nouvelle approche a été développée ces dernières années afin de pouvoir débuter le traitement oncologique dans les meilleurs délais : c'est le principe des stimulation dites de type « random-start ». La stimulation est démarrée indépendamment du cycle, évitant de devoir attendre les règles suivantes pour commencer le traitement, permettant par conséquent d'effectuer un cycle complet de stimulation en 2 à 3 semaines après la consultation initiale.

L'explication tient au fait qu'il existe plusieurs vagues de recrutement folliculaire au cours d'un cycle menstruel avec apparition régulière de nouveaux follicules antraux sensibles à la FSH (73). Les figures 8 et 9 rappellent la folliculogénèse au cours du cycle menstruel, selon la théorie de l'existence de vagues successives de recrutement folliculaire.



**Figure 8 : Folliculogénèse et vagues de recrutements durant le cycle menstruel, d'après Baerwald et al (74)**



**Figure 9 : Vagues de folliculogénèse. Les graphiques représentent pour chaque jour du cycle le nombre moyen de follicules de plus de 5mm vus à l'échographie, d'après Baerwald et al (73)**

Les auteurs d'études récentes s'accordent à dire que le rendement de la stimulation ovarienne de type « random-start » est identique à celui de la stimulation classique, avec un nombre d'ovocytes recueillis comparables quelque soit la phase initiale de stimulation (75-77).

## 2.5.2 Association Gonadotrophines Recombinantes – Tamoxifène

Si l'on se réfère à l'AMM des gonadotrophines exogènes, médicaments utilisés en stimulation de l'ovulation, celle-ci est contre indiquée en cas de cancer du sein. Cela tient au fait que la stimulation entraîne des taux d'estrogènes circulants pouvant atteindre des valeurs allant jusqu'à 10 à 20 fois celles d'un cycle menstruel naturel, pendant la durée du traitement, dans un contexte de pathologie souvent hormono-dépendante. L'hyperoestradiolémie induite pourrait stimuler la prolifération de cellules malignes exprimant les récepteurs aux oestrogènes et ainsi faire progresser une tumeur ou augmenter le risque de récive. Des protocoles de stimulation spécifiques pour patientes présentant un cancer du sein ont ainsi été développés. Ces derniers font appel à des molécules visant à limiter les effets de l'oestradiol (Tamoxifène) ou la synthèse des oestrogènes (anti-aromatases).

Les premiers travaux associant des anti-oestrogènes à la stimulation ovarienne classique ont étudié l'adjonction de Tamoxifène. Le Tamoxifène a une action antagoniste compétitive au niveau du tissu mammaire : cette molécule, en entrant en compétition avec les estrogènes au niveau de leur récepteur spécifique, limite l'effet des stéroïdes à ce niveau (Figure 10).

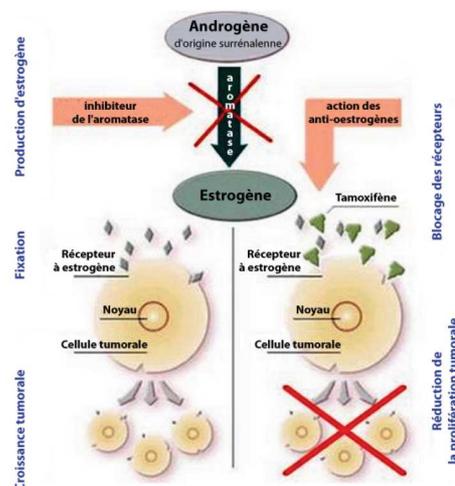


Figure 10 : Schéma de l'action des anti-oestrogènes et des anti-aromatases

En interrompant la boucle de rétro-contrôle négative des oestrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, le tamoxifène entraîne par ailleurs, chez la femme non-ménopausée, une hyperoestradiolémie proche de celle rencontrée chez les femmes prises en charge en assistance médicale à la procréation .

### **2.5.3 Etude PRESAGE**

L'étude PRESAGE propose une préservation de fertilité par vitrification ovocytaire et ou embryonnaire après stimulation ovarienne associant le Tamoxifène à de la FSH recombinante avant chimiothérapie pour cancer du sein. Il s'agit à notre connaissance de la première étude prospective multicentrique française évaluant la faisabilité d'une telle stimulation ovarienne. Le bénéfice attendu principal de cette association est d'améliorer la préservation de la fertilité chez des patientes jeunes avec un projet parental non accompli, présentant un cancer du sein, sans retarder leur mise en traitement (chirurgie et/ou chimiothérapie) et sans altérer leur pronostic carcinologique.

## 3 MATERIEL ET METHODE

### 3.1 Patientes et protocole

Il s'agit d'une analyse intermédiaire des résultats de l'étude PRESAGE (PRéservation de la fÉrilité par Stimulation ovarienne associée à du tAmoxifène et conGÉlation ovocytaire ou embryonnaire) étude prospective, multicentrique française évaluant la faisabilité d'une préservation de fertilité par vitrification ovocytaire et ou embryonnaire après stimulation ovarienne associant le Tamoxifène à de la FSH recombinante avant chimiothérapie pour cancer du sein.

Cette analyse intermédiaire porte sur les données des 52 premières inclusions réalisées dans 5 centres (binômes CLCC/ service de PMA):

- Centre 01 : **Nantes** (Institut de Cancérologie de l'ouest, CRLCC René Gauducheau / service de médecine de la reproduction, CHU Nantes)
- Centre 02 : **Angers** (Institut de Cancérologie de l'Ouest, CRLCC Paul Papin / CHU Angers, service de médecine de la reproduction)
- Centre 03 : **Rennes** (Centre Eugène Marquis, CRLCC / service de médecine de la reproduction, CHU Rennes)
- Centre 04 : **La Roche Sur Yon** (CH La Roche sur Yon / centre médecine de la reproduction Procréalis)
- Centre 05 : **Clermont-Ferrand** (CLCC Jean Perrin / service de médecine de la reproduction, CHU Clermont-Ferrand)

### **3.1.1 Objectifs de l'étude**

#### **3.1.1.1 Objectif principal**

Evaluer la faisabilité d'une stimulation ovarienne associant le Tamoxifène à de la FSH recombinante puis vitrification ovocytaire et/ou congélation embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein.

#### **3.1.1.2 Objectifs secondaires**

- Evaluer le délai moyen de début de la chimiothérapie
- Evaluer l'impact du type de stimulation sur le nombre et la qualité des ovocytes et/ou des embryons recueillis (phase du cycle au début de stimulation)
- Evaluer l'impact de la procédure de stimulation ovarienne sur la récurrence et la survie à 5 ans
- Evaluer le nombre de grossesses obtenues

Dans notre analyse intermédiaire, réalisée après les 52 premières inclusions dans l'étude, nous ne pourrions rendre compte des résultats concernant ces 2 derniers points.

### **3.1.2 Critères de Jugement**

#### **3.1.2.1 Critère d'évaluation principal**

La faisabilité de la stimulation ovarienne est évaluée sur le nombre d'ovocytes prélevés par patiente incluse.

#### **3.1.2.2 Critères d'évaluation secondaires**

- Délai en jours entre la consultation initiale avec l'oncologue et le jour de l'administration des premiers traitements de chimiothérapie.
- Nombre d'ovocytes/embryons cryopréservés en fonction de la phase du cycle à l'initiation de la stimulation.

### 3.1.3 Population étudiée

#### 3.1.3.1 Critères d'inclusion

- Obtention du consentement éclairé signé avant toute procédure spécifique à l'essai
- Age compris entre 18 et 40 ans
- Carcinome mammaire infiltrant prouvé histologiquement
- Indication de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante validée en RCP pré-thérapeutique
- T0-T1-T2-T3
- N0-N1-N2a
- M0 après bilan d'extension selon les recommandations de l'INCA
- Statut BRCA indifférent
- AMH  $\geq 1$  ng/mL **et/ou** CFA  $\geq 5$  (échographie: ovaires ponctionnables par voie transvaginale)
- Sérologie HIV négative
- Protection sociale
- Contraception mécanique efficace devant être poursuivie pendant toute la durée du traitement du cancer du sein.

#### 3.1.3.2 Critères d'exclusion

- Antécédents de cancer du sein
- Antécédent de cancer autre inférieur à 5 ans à l'exception des cancers cutanés baso-cellulaires et spino-cellulaires
- Grossesse en cours
- Embolie pulmonaire de moins de 6 mois
- Thrombose veineuse profonde de moins de 6 mois
- Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant pas au sujet de comprendre l'étude ou signer le consentement (art. L.1121-6, L.1211-8, L.1211-9)

### 3.1.4 Design de l'étude

Patiente 18 – 40 ans  
Carcinome mammaire infiltrant  
Consultation chirurgien ou oncologue => indication de chimiothérapie  
Programmation bilan d'extension, si négatif => proposition d'inclusion

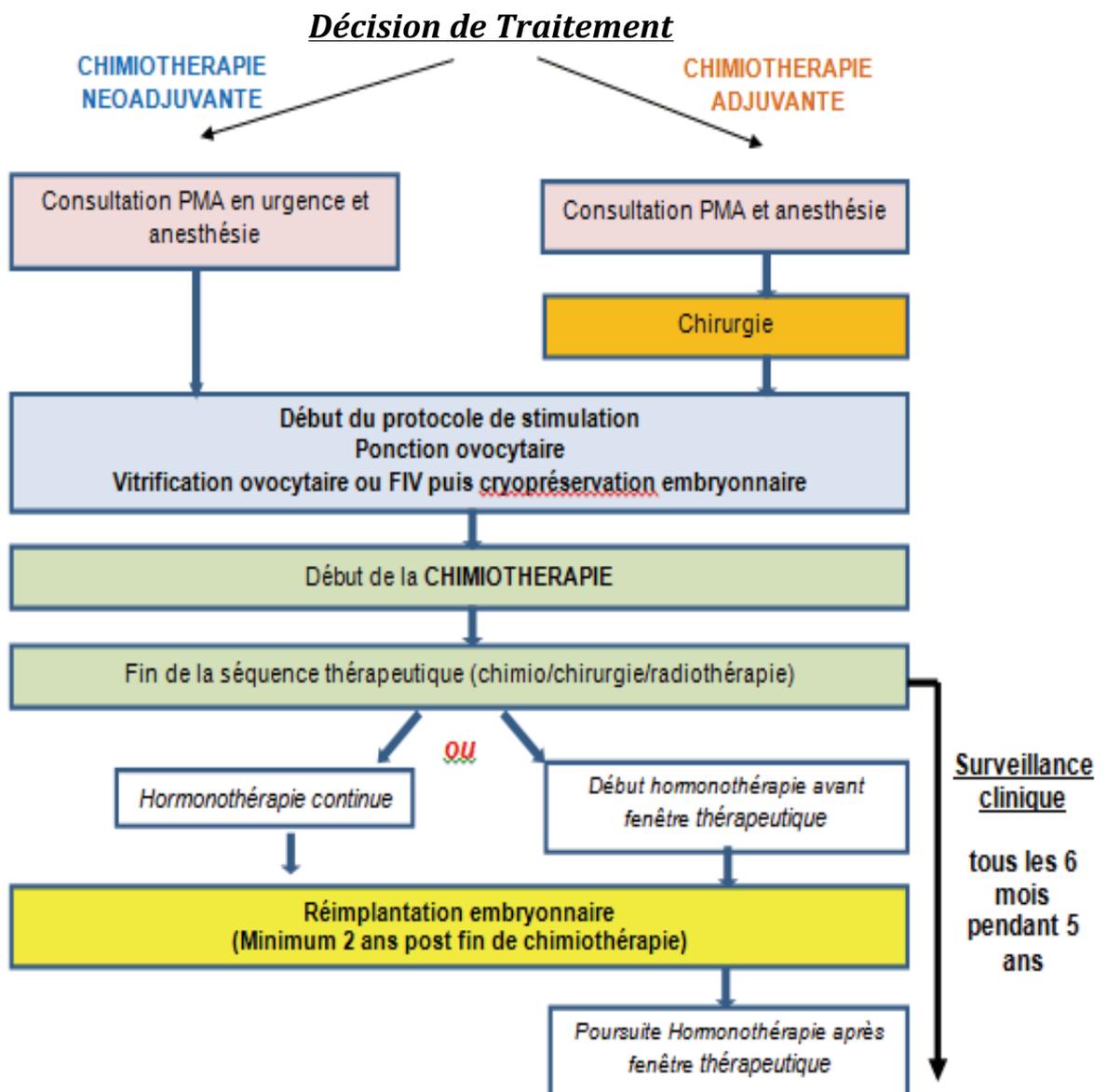


Figure 11 : Schéma déroulement protocole étude PRESAGE

## 3.2 Traitements administrés : description et déroulement des protocoles

### 3.2.1 Description des traitements à l'essai

Dans le cadre de la recherche, le Tamoxifène est administré en association avec la FSH recombinante.

Le Tamoxifène (NOLVADEX®), médicament expérimental administré en dehors de son AMM, fourni par les pharmacies des établissements de santé une fois ré-étiqueté, est administré par voie orale à une dose de 60mg/jr pendant toute la durée de la stimulation ovarienne par gonadotrophines.

La FSH recombinante (PUREGON®) est administrée par injection quotidienne à une dose pouvant varier de 150 à 450UI suivant les patientes, pendant la durée nécessaire à la stimulation ovarienne.

### 3.2.2 Déroulement du traitement

#### 3.2.2.1 Ordre des traitements

Selon que la patiente soit dans une démarche de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, l'ordre des traitements administrés sera différent :

##### Traitement Néoadjuvant :

- 1) Stimulation ovarienne/ ponction / vitrification ovocytaire et/ou cryopréservation embryonnaire
- 2) Chimiothérapie néo-adjuvante

##### Traitement Adjuvant

- 1) Chirurgie
- 2) Stimulation ovarienne/ ponction / vitrification ovocytaire et/ou cryopréservation embryonnaire
- 3) Chimiothérapie adjuvante

### 3.2.2.2 Protocoles de stimulation ovarienne

Afin de ne pas retarder le début de la chimiothérapie, les patientes bénéficient d'une stimulation ovarienne de type « random-start », selon 3 schémas proposés pour s'adapter à la période du cycle de la patiente au jour de la consultation initiale de PMA : phase folliculaire précoce (J1 à J3), phase folliculaire tardive (J4-J14) et phase lutéale (J15 à J28 et plus), (Figure 12).

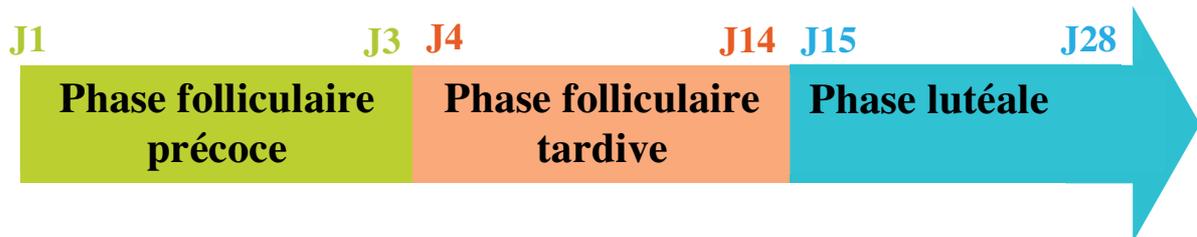


Figure 12 : Les 3 groupes de stimulation ovarienne du protocole présage en fonction de la phase du cycle lors de la consultation initiale en médecine de la reproduction. J1= 1<sup>er</sup> jour des règles.

#### -Phase Folliculaire Précoce (J1 à J3 du cycle)

Début de stimulation (S1) au deuxième jour des règles (J2) associant simultanément

**Tamoxifène® 60mg/j + FSH ® 150 à 450 UI/j** (suivant la réserve ovarienne)

Prise en charge selon les procédures standards de PMA :

- Monitoring écho-oestradiolémique (échographie + dosage sanguin d'E2, LH et P) tous les 2 à 3 jours, adaptation éventuelle des doses de FSH®.
- Blocage de l'ovulation par antagoniste du GnRH (Cetrotide®) introduit selon les critères habituels, poursuite du monitoring échographique et biologique.
- Déclenchement de l'ovulation par Ovitrelle® 250µg selon les critères habituels
- Ponction ovocytaire 35 h après le déclenchement par voie transvaginale au bloc de gynécologie, sous anesthésie locale ou générale.



### -Phase Folliculaire Tardive (J4 à J14)

-Monitoring écho-oestradiolémique (échographie + dosage sanguin d'E2, LH et P) jusqu'à obtenir un follicule de 15mm

-Déclenchement de l'ovulation par Ovitrelle® 250µg.

-Poursuite de la prise en charge selon les procédures de PMA avec monitoring écho-oestradiolémique 4 jours après le déclenchement, éventuellement renouvelé jusqu'au stade approprié pour le début de la phase de stimulation

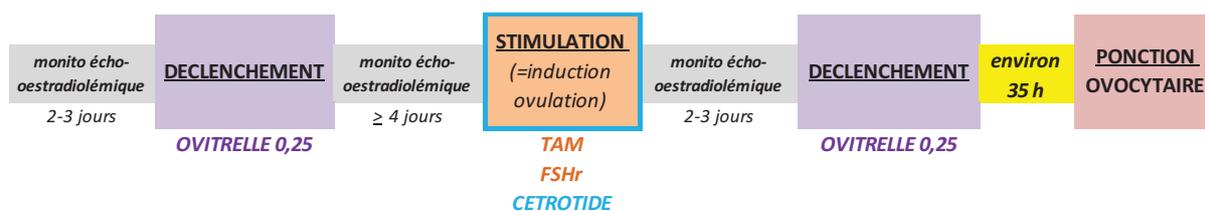
Début de la stimulation (S1) associant simultanément

**Tamoxifène® 60mg/j + FSH ® 150 à 450 UI/j + Cétrotide®**

-Poursuite du monitoring écho-oestradiolémique tous les 2 à 3 jours, adaptation éventuelle des doses de FSH®.

- Déclenchement de l'ovulation par Ovitrelle® 250µg selon les critères habituels

- Ponction ovocytaire 35 h après le déclenchement par voie transvaginale au bloc de gynécologie, sous anesthésie locale ou générale.



-Phase Lutéale (J15 à J28 voire plus si cycles longs)

- Un à 2 monitoring(s) écho-oestradiolémique(s) pour vérifier la validité de la phase post-ovulatoire.

Début de la stimulation (S1) associant simultanément

**Tamoxifène® 60mg/j + FSH ® 150 à 450 UI/j + Cétrotide®**

-Poursuite de la prise en charge selon les procédures de PMA avec monitoring écho-oestradiolémique tous les 2 à 3 jours, adaptation éventuelle des doses de FSH®.

-Déclenchement de l'ovulation par Ovitrelle® 250µg selon les critères habituels

- Ponction ovocytaire 35 h après le déclenchement par voie transvaginale au bloc de gynécologie, sous anesthésie locale ou générale.



**3.2.2.3 Vitriification ovocytaire/Fécondation In Vitro / Vitriification embryonnaire**

Après recueil ovocytaire et mise en culture, les ovocytes sont décoronisés puis vitrifiés selon le mode opératoire en vigueur au laboratoire de biologie de la reproduction.

Si la patiente et son conjoint ont souhaité associer à la vitrification ovocytaire une conservation embryonnaire, un certain nombre d'ovocytes sont fécondés in vitro et les embryons obtenus cryopréservés selon le mode opératoire en vigueur au laboratoire de biologie de la reproduction.

Le nombre d'ovocytes pris en charge en FIV variera en fonction du nombre d'ovocytes obtenus et après discussion avec le couple.

Les procédures, données de la littérature et données de sécurité sont reprises dans les fiches de l'Agence de Biomédecine.

### 3.2.3 Suivi, adaptation des doses et recueil des données

Aucune adaptation posologique du Tamoxifène ne sera réalisée.

Le protocole de stimulation ovarienne étant fait selon les standards, les adaptations de dose le cas échéant se feront selon les habitudes des centres.

### 3.2.4 Evènements indésirables

Un événement indésirable (EI), se définit comme toute manifestation nocive chez une patiente participant à l'essai, même s'il n'est pas nécessairement lié au médicament expérimental ou à la recherche. Tous les EI sont consignés dans le cahier d'observation, depuis la date de signature du consentement jusqu'à 28 jours après la dernière administration de FSH+Tamoxifène.

Dans le cadre de cet essai, les principaux EI attendus avec le Tamoxifène sont les bouffées de chaleur et le risque thrombo-embolique. Les EI en lien avec la procédure de stimulation sont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO), les bouffées de chaleur et le risque allergique.

## 3.3 Analyses statistiques

S'agissant d'une étude pilote avec analyse descriptive simple sans hypothèse comparative, il n'y a pas de calcul de nombre de sujets nécessaire. Les données d'activité fournies par le centre de PMA du CHU de Nantes font état de 1130 ponctions ovocytaires en 2012, dans une population constituée uniquement de femmes infertiles. Le taux de ponctions « blanches », c'est-à-dire ne recueillant aucun ovocyte est de 0,06%. Le taux d'arrêts prématurés de stimulation ovarienne pour défaut de recrutement folliculaire est de 16%. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par ponction est de 10,2, parmi lesquels 7,2 sont de qualité suffisante pour un transfert embryonnaire ultérieur.

L'étude PRESAGE est proposée pour un seul cycle à des femmes correspondant à la population générale. L'hypothèse initiale retenue pour considérer la faisabilité de la procédure est la suivante : au moins un ovocyte ou un embryon cryopréservé chez au moins 50% des patientes.

Une analyse descriptive des paramètres de l'échantillon de population étudiée et de l'ensemble des données est réalisée.

- La distribution des données quantitatives est exprimée selon la moyenne, l'écart-type et les extrêmes.

-La distribution des données qualitatives est exprimée en fréquence avec IC95% lorsque nécessaire.

L'analyse des données est réalisée à l'aide du logiciel Excel et du logiciel de statistiques en ligne BiostaTGV. Le degré de signification retenu dans cette étude est  $p < 0,05$ . Les études comparatives sont réalisées à l'aide du test de Chi-2 ou de Fisher selon les effectifs pour les données qualitatives. Les tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis sont utilisés pour les données quantitatives selon les effectifs et les distributions des variables.

### **3.4 Aspects réglementaires**

Le recueil des données, ainsi que les visites de sélection des centres, ou signature des formulaires de participation, de mise en place de l'étude, de monitoring lors du suivi de l'étude, de clôture de l'essai sont conformes aux normes ICH-topic E6 en accord avec les "Good Clinical Practice" du 17/07/1996 et à la loi Huriet n°88-1138 du 20/12/1988 modifiée."

Le protocole a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et soumis à l'avis préalable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) n°2 des Pays de Loire.

Un numéro d'anonymat est attribué à chaque patiente incluse.

## 4 RESULTATS

### 4.1 Population étudiée et caractéristiques des patientes

Il s'agit d'une analyse intermédiaire après les 52 premières inclusions dans l'étude PRESAGE.

Du 18 février 2014 au 10 mars 2016, 52 patientes ont été incluses, dont 50 éligibles pour l'analyse, après 2 retraits de consentement (Figure 13).

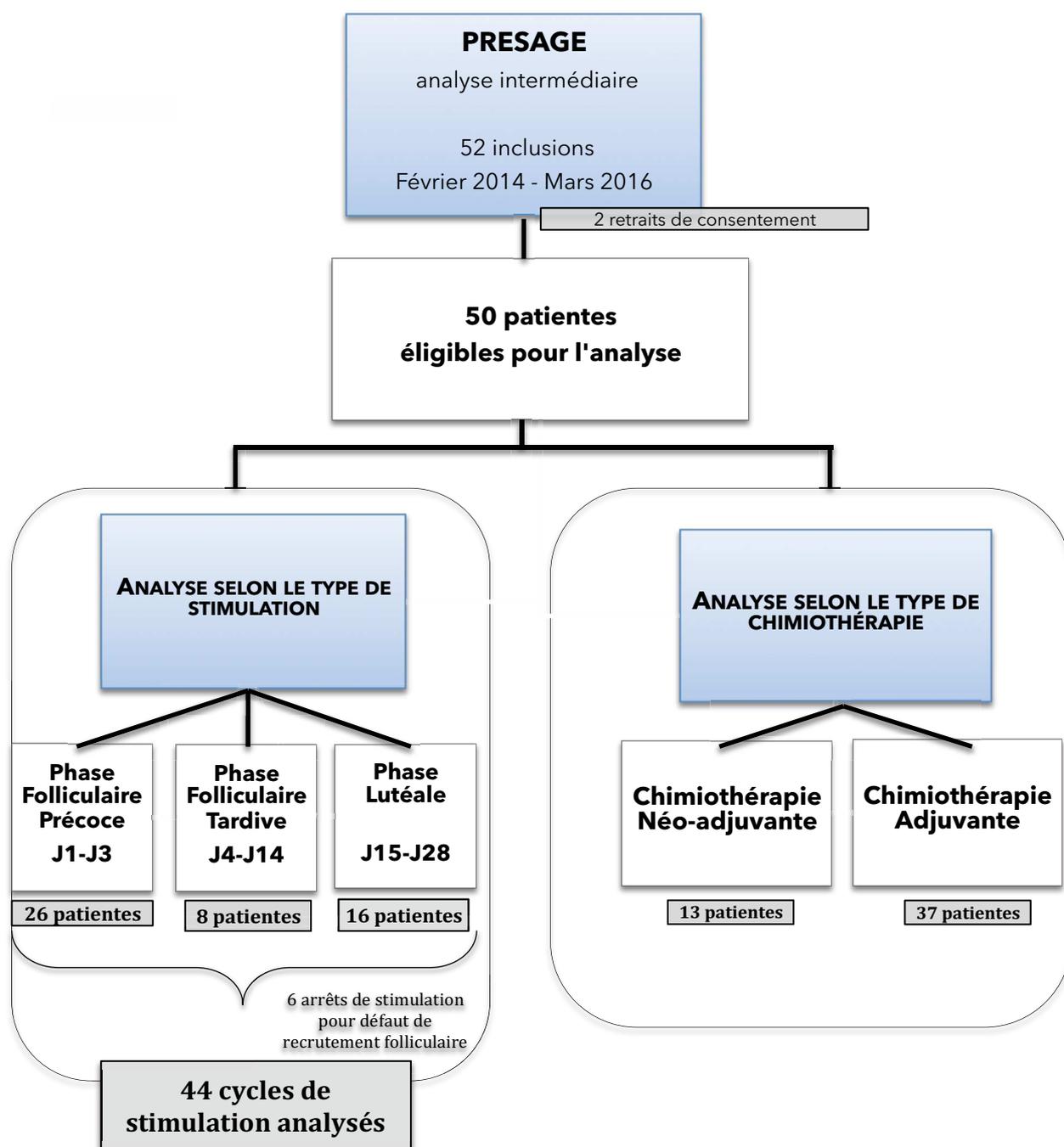
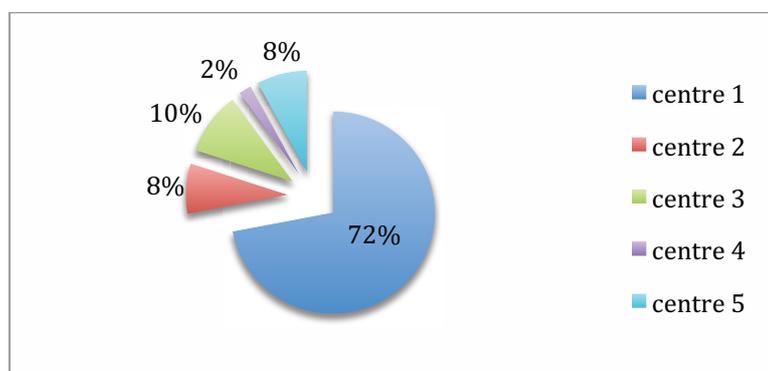


Figure 13 : Diagramme de flux de l'analyse intermédiaire de l'étude PRESAGE

Les patientes ont été incluses sur cette période par 5 centres, selon les proportions suivantes :



**Figure 14 : Proportion des inclusions par centre**

Les données des stimulations ovariennes ont été extraites des 44 cycles complets, après retrait des 6 arrêts de stimulation, tous pour défaut de recrutement folliculaire.

La stimulation ovarienne a été débutée de façon classique en phase folliculaire précoce dans 52% (26/50) des cas, en phase folliculaire tardive pour 16% (8/50) des patientes et en phase lutéale pour 32 % (16/50) des patientes.

Vingt-six pourcent des patientes (13/50) ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante et 74% (37/50) d'une chimiothérapie adjuvante.

Concernant les caractéristiques démographiques des patientes : l'âge moyen était de 31 ans, la moitié (25/50) n'avaient pas d'enfant et 20% (10/50) d'entre elles étaient célibataires. Une seule patiente avait eu recours à l'assistance médicale à la procréation auparavant.

En ce qui concerne les caractéristiques tumorales, 96% (48/50) des patientes présentaient un cancer de type Carcinome Intra canalair de Type Non Spécifique (CITNS). Une tumeur de type Carcinome Lobulaire Infiltrant (CLI) ainsi qu'une tumeur mixte étaient retrouvées. Les tumeurs agressives de grade III et de grade II représentaient respectivement 50%(25/50) et 46%(23/50) de l'effectif. Une surexpression de HER2 était retrouvée chez 26% (13/50) des femmes. Les cancers étaient oestrogéno-dépendants pour 68%(34/100) des femmes incluses dans notre étude.

Vingt pour cent des patientes (10/50) présentaient une atteinte ganglionnaire, et 8% (4/50) une mutation connue des gènes BRCA1 ou 2.

Sur le plan ovarien, le bilan initial retrouvait une AMH moyenne à 4,87±4,14 ng/mL et un CFA moyen évalué à 21,2±13,2 follicules.

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont rapportées dans le tableau 5.

<b>Population Globale</b>		
<b>N=50</b>		
<b><i>Caractéristiques démographiques</i></b>		
<b>Age</b>	moyenne ±ET (min-max)	<b>31,0±4,27 (24-40)</b>
<b>BMI</b>	moyenne ±ET (min-max)	<b>22,4 ±3,38 (16,8-32,0)</b>
<b>Nullipares</b>	n(%)	<b>25 (50)</b>
<b>Célibataires</b>	n(%)	<b>10 (20)</b>
<b><i>Caractéristiques tumorales</i></b>		
<b>CITNS</b>	n(%)	<b>48 (96)</b>
<b>CLI</b>	n(%)	<b>1 (2)</b>
<b>Mixte</b>	n(%)	<b>1 (2)</b>
<b>SBR I</b>	n(%)	<b>2 (4)</b>
<b>SBR II</b>	n(%)	<b>23 (46)</b>
<b>SBR III</b>	n(%)	<b>25 (50)</b>
<b>HER 2 surexprimé</b>	n(%)	<b>13 (26)</b>
<b>RP positif</b>	n(%)	<b>27 (54)</b>
<b>RE positif</b>	n(%)	<b>34 (68)</b>
<b>RH dissociés</b>	n(%)	<b>7 (14)</b>
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	n(%)	<b>10 (20)</b>
<b>Mutation BRCA connue</b>	n(%)	<b>4 (8)</b>
<b><i>Bilan Ovarien Initial</i></b>		
<b>AMH (ng/mL)</b>	moyenne ±ET (min-max)	<b>4,87±4,14 (0,59-22,7)</b>
<b>CFA</b>	moyenne ±ET (min-max)	<b>21,2 ±13,2 (8-86)</b>

BMI : Body Mass Index, CCI : Carcinome Infiltrant de Type Non Spécifique, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant, SBR : grade de Scarff Bloom Richardson, HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor type 2, RP : Récepteur à la Progestérone, RE : Récepteurs aux Estrogènes, RH : Récepteurs Hormonaux, AMH : Hormone Anti-Müllérienne, CFA : Compte des Follicules Antraux

**Tableau 5: Caractéristiques des patientes à l'inclusion**

## 4.2 Faisabilité d'une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein

La population concernée par les résultats de faisabilité de la procédure est limitée aux patientes ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire.

**Le taux de succès de la procédure de stimulation ovarienne avec préservation d'au moins un ovocyte ou embryon était de 88% (44/50) dans notre étude.**

**La stimulation ovarienne a permis de recueillir 11,6±6,3 ovocytes et d'en vitrifier 8,30±4,42 en moyenne par patiente.** Les résultats sont reportés dans le tableau 6.

		Population Globale n=44
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	Moyenne ±ET (min-max)	<b>11,61 ±6,3</b> (2-28)
<b>Nombre d'ovocytes vitrifiés</b>	Moyenne ±ET (min-max)	<b>8,30 ±4,42</b> (1-20)
<b>Dose Totale de Gonadotrophines (UI)</b>	Moyenne ±ET (min-max)	<b>2352 ±951</b> (1200-5650)
<b>Durée de Stimulation (j)</b>	Moyenne ±ET (min-max)	<b>11,2 ±2</b> (8-18)

**Tableau 6 : Résultats de la stimulation ovarienne**

Quarante trois patientes (86%) ont bénéficié d'une préservation de fertilité via une vitrification ovocytaire. Quatre d'entre elles ont également choisi de cryopréserver des embryons, partageant alors la cohorte d'ovocytes recueillis. A titre exceptionnel, il n'a pas été réalisée de vitrification ovocytaire chez une seule une patiente. Devant une indication masculine connue d'infertilité, la cohorte entière d'ovocytes prélevés a été mise en fécondation selon les techniques d'ICSI et les embryons obtenus ont été cryopréservés. Le détail des résultats concernant ces 5 patientes ayant bénéficié d'une cryopréservation embryonnaire sont rapportées dans le tableau 7.

N° inclusion	Protocole de stimulation	ovocytes recueillis	ovocytes vitrifiés	ovocytes mis en fécondation	embryons obtenus	embryons congelés/vitrifiés
01-017	Phase folliculaire précoce	25	8	10	8	0
01-023	Phase folliculaire précoce	13	5	8	1	1
01-034	Phase lutéale	28	8	7	4	4
02-032	Phase folliculaire précoce	24	0	17	12	12
04-010	Phase lutéale	17	9	6	2	0
	<b>Moyenne ±ET</b> (min-max)	<b>21,4 ±6,2</b> (13-28)	<b>6,0 ±3,7</b> (0-9)	<b>9,6±4,4</b> (6-17)	<b>5,4 ±4,6</b> (1-12)	<b>3,4 ±5,1</b> (0-12)

**Tableau 7 : Détail des résultats pour les patientes ayant bénéficié d'une préservation embryonnaire**

#### 4.2.1 Impact du type de stimulation, selon le protocole « random-start »

Les patientes bénéficiaient d'un protocole de stimulation ovarienne de type « random start », en fonction de la phase du cycle lors de la consultation initiale de PMA, afin de ne pas retarder leur prise en charge carcinologique. Les patientes étaient comparables entre les 3 groupes (phase folliculaire précoce/ phase folliculaire tardive/phase lutéale) pour tous les paramètres, à l'exception du statut marital, comme le résume le tableau 8.

		Phase Folliculaire Précoce N=26	Phase Folliculaire Tardive N=8	Phase lutéale N=16	p
<b><i>Caractéristiques démographiques</i></b>					
<b>Age</b>	moyenne± ET (min-max)	30,9±4 (24-40)	30,3±5,2 (24-37)	31,5±4,5 (25-39)	0,83
<b>BMI</b>	moyenne± ET (min-max)	23,2±3,8 (19,2-32)	20,5±2,4 (17,9-25,1)	21,9±2,6 (16,8-26,9)	0,14
<b>Nullipares</b>	n (%)	11 (42)	5 (62,5)	9 (56)	0,59
<b>Célibataires</b>	n (%)	2 (8)	6 (62,5)	5 (31)	<b>0,0006</b>
<b><i>Caractéristiques tumorales</i></b>					
<b>CITNS</b>	n (%)	25 (96)	8 (100)	15 (94)	
<b>CLI</b>	n (%)	1 (4)	0	0	0,73
<b>Mixte</b>	n (%)	0	0	1 (6)	
<b>SBR I</b>	n (%)	2 (8)	1 (12,5)	0	
<b>SBR II</b>	n (%)	10 (38)	4 (50)	9 (56)	0,57
<b>SBR III</b>	n (%)	14 (54)	3 (37,5)	7 (44)	
<b>HER 2 surexprimé</b>	n (%)	6 (23)	0	7 (44)	0,07
<b>RP positif</b>	n (%)	13 (50)	6 (75)	8 (50)	0,44
<b>RE positif</b>	n (%)	16 (62)	6 (75)	12 (75)	0,65
<b>RH dissociés</b>	n (%)	3 (12)	0	4 (25)	0,29
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	n (%)	4 (15)	0	6 (38)	0,08
<b>Mutation BRCA connue</b>	n (%)	2 (8)	1 (13)	1 (6)	0,06
<b><i>Bilan Ovarien Initial</i></b>					
<b>AMH (ng/mL)</b>	moyenne± ET (min-max)	4,66±3,9 (0,59-15,8)	4,44±2,0 (1-6,8)	5,43±5,4 (0,83-22,7)	0,89
<b>CFA</b>	moyenne± ET (min-max)	21,0±15,5 (8-86)	20,9±9,5 (10-35)	21,6±11,6 (8-30)	0,89

BMI : Body Mass Index, CCI : Carcinome Infiltrant de Type Non Spécifique, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant, SBR : grade de Scarff Bloom Richardson, HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor type 2, RP : Récepteur à la Progestérogène, RE : Récepteurs aux Estrogènes, RH : Récepteurs Hormonaux, AMH : Hormone Anti-Müllérienne, CFA : Compte des Follicules Antraux

**Tableau 8 : Caractéristiques des patientes en fonction du groupe de stimulation**

**Nous ne retrouvons pas d'impact du type de stimulation ovarienne sur les résultats de la procédure**, que ce soit en terme de nombre d'ovocytes recueillis ou vitrifiés, de durée de stimulation, ou de dose totale de gonadotrophines injectée. Les résultats sont rapportés dans le tableau 9.

		Phase Folliculaire Précoce	Phase Folliculaire Tardive	Phase lutéale	p
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	24 <b>11,37 ±6,7</b> (2-25)	7 <b>11 ±5,9</b> (2-21)	13 <b>12,38 ±6,3</b> (2-28)	0,79
<b>Nombre d'ovocytes vitrifiés</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	22 <b>8,48 ±5,0</b> (2-20)	7 <b>7,29 ±4,1</b> (1-10)	13 <b>8,54 ±3,1</b> (2-14)	0,94
<b>Dose Totale de Gonadotrophines (UI)</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	23 <b>2324 ±826</b> (1200-4350)	7 <b>2479 ±1451</b> (1600-5650)	13 <b>2333 ±923</b> (1200-4800)	0,90
<b>Durée de Stimulation (j)</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	23 <b>10,75 ±1,9</b> (8-14)	7 <b>10,89 ±2</b> (10-18)	13 <b>11,09 ±1,7</b> (9-14)	0,39

**Tableau 9 : Résultats de la stimulation ovarienne, comparaisons des groupes en fonction de la phase du cycle à l'initiation des traitements.**

#### 4.2.2 Résultats en fonction du type de chimiothérapie : Adjuvante ou Néo-Adjuvante

Selon la décision de l'oncologue, la patiente pouvait bénéficier soit d'une chimiothérapie adjuvante soit d'une chimiothérapie néo-adjuvante, afin d'adapter au mieux la prise en charge carcinologique en fonction des situations individuelles. Les caractéristiques à l'inclusion sont reportées dans le tableau 10.

Pour ce qui est des caractéristiques tumorales, la tumeur exprimait plus fréquemment les récepteurs aux oestrogènes dans le groupe chimiothérapie adjuvante (100% vs 62%,  $p=0006$ ). Concernant le bilan ovarien initial, le groupe chimiothérapie adjuvante bénéficiait d'une réserve ovarienne initiale plus favorable pour la stimulation ovarienne que le groupe chimiothérapie néo-adjuvante (AMH moyenne (2,62 vs 5,60,  $p=0,004$ ), CFA 15,2 vs 23,2,  $p=0,018$ ).

		Chimiothérapie Néo-Adjuvante	Chimiothérapie Adjuvante	p
		N=13	N=37	
<b><u>Caractéristiques démographiques</u></b>				
<b>Age</b>	moyenne (min-max)	30,6 (24-39)	31,1 (24-40)	0,68
<b>BMI</b>	moyenne (min-max)	22,4 (19,2-30,8)	22,4 (16,8-32)	0,90
<b>Nullipares</b>	n (%)	6 (46)	19 (51)	1
<b>Célibataires</b>	n (%)	0	10 (27)	0,09
<b><u>Caractéristiques tumorales</u></b>				
<b>CITNS</b>	n (%)	13 (100)	35 (95)	
<b>CLI</b>	n (%)	0	1 (3)	1
<b>Mixte</b>	n (%)	0	1 (3)	
<b>SBR I</b>	n (%)	0	3 (8)	
<b>SBR II</b>	n (%)	6 (46)	17 (46)	0,89
<b>SBR III</b>	n (%)	7 (54)	17 (46)	
<b>HER 2 surexprimé</b>	n (%)	5 (38)	8 (22)	0,28
<b>RP positif</b>	n (%)	6 (46)	21 (57)	0,54
<b>RE positif</b>	n (%)	8 (62)	37(100)	<b>0,0006</b>
<b>RH négatifs</b>	n (%)	5 (38,5)	11 (29,7)	0,75
<b>RH dissociés</b>	n (%)	2 (15)	5 (14)	1
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	n (%)	3 (23)	7 (19)	0,71
<b>Mutation BRCA connue</b>	n (%)	1 (8)	3 (8)	1
<b><u>Bilan Ovarien Initial</u></b>				
<b>AMH (ng/mL)</b>	moyenne (min-max)	2,62 (0,59-9,5)	5,60 (0,90-22,7)	<b>0,004</b>
<b>CFA</b>	moyenne (min-max)	15,2 (8-30)	23,2 (8-86)	<b>0,018</b>

BMI : Body Mass Index, CCI : Carcinome Infiltrant de Type Non Spécifique, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant, SBR : grade de Scarff Bloom Richardson, HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor type 2, RP : Récepteur à la Progestérone, RE : Récepteurs aux Estrogènes, RH : Récepteurs Hormonaux (RE +RP), AMH : Hormone Anti-Müllérienne, CFA : Compte des Follicules Antraux.

**Tableau 10 : Caractéristiques des patientes en fonction du type de chimiothérapie**

Nous ne retrouvons pas d'impact du type de chimiothérapie sur les résultats de la procédure de stimulation ovarienne, comme le montrent les résultats du tableau suivant :

		Chimiothérapie Néo-Adjuvante	Chimiothérapie Adjuvante	p
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	9 <b>10,44 ±6,7</b> (4-24)	35 <b>11,91 ±6,3</b> (2-28)	<i>0,35</i>
<b>Nombre d'ovocytes vitrifiés</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	8 <b>7,00 ±3,9</b> (4-16)	35 <b>8,60 ±4,5</b> (1-20)	<i>0,32</i>
<b>Dose Totale de Gonadotrophines (UI)</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	10 <b>2573 ±849</b> (1600-4500)	38 <b>2364 ±1052</b> (1200-5650)	<i>0,19</i>
<b>Durée de Stimulation (j)</b>	n= moyenne ±ET (min-max)	8 <b>10,88 ±1,6</b> (10-14)	31 <b>11,26 ±2,1</b> (8-18)	<i>0,63</i>

Tableau 11 : résultats de la stimulation ovarienne en fonction du groupe de chimiothérapie

#### 4.2.3 Echecs de procédure

Le taux d'échec de procédure (arrêt de stimulation ovarienne pour défaut de recrutement folliculaire) était de 12% (6/50). Les résultats sont reportés dans le tableau 12.

	Population globale  n=50	Phase Folliculaire Précoce n=26	Phase Folliculaire tardive n=8	Phase Lutéale n=16	p	Chimiothérapie Néo-adjuvante n=13	Chimiothérapie Adjuvante n=37	p
<b>Taux d'échec de procédure</b>	n 6 % 12%	2 7,7%	1 12,5%	3 18,8%	<i>0,61</i>	4 31%	2 5,4%	<b><i>0,03*</i></b>

Tableau 12 : Taux d'arrêt de stimulation ovarienne pour défaut de recrutement et analyse en sous-groupes en fonction du protocole de stimulation et du type de chimiothérapie

**Nous ne retrouvons pas d'impact du type de stimulation sur le taux d'échec de procédure.** Des arrêts de stimulation pour défaut de recrutement folliculaire étaient retrouvés dans les trois groupes sans que l'on ne retrouve pas de différence significative ( $p=0,61$ ). **Les arrêts de stimulation pour défaut de recrutement folliculaire étaient plus fréquents dans le groupe traitement néo-adjuvant** (31% d'échec de procédure versus 5,4%,  $p=0,03$ ).

Nous avons analysées les données des 6 patientes en échec de stimulation. Les résultats en sont résumés dans le tableau 13.

N° inclusion	Protocole de stimulation	Type de chimiothérapie	Age	Gestité	IMC	Statut BRCA	AMH (ng/mL)	CFA
01-013	Phase folliculaire tardive	Néoadjuvante	24	0	20,3	inconnu	1,0	10
01-018	Phase lutéale	Adjuvante	34	2	23,1	inconnu	2,0	15
01-019	Phase lutéale	Néoadjuvante	39	0	22,2	inconnu	1,3	8
01-033	Phase lutéale	Néoadjuvante	28	1	26,9	inconnu	0,83	9
01-038	Phase folliculaire précoce	Néoadjuvante	28	2	22,0	inconnu	1,16	10
01-025	Phase folliculaire précoce	Adjuvante	32	2	22,6	inconnu	15,8	24

**Tableau 13 : Détail des résultats pour les patientes en échec de stimulation ovarienne**

Ces patientes étaient âgées en moyenne de  $30,8 \pm 5,3$  ans. Deux d'entre elles étaient nullipares. Le statut BRCA était inconnu chez toutes ces femmes.

Pour 5 de ces femmes, nous retrouvons un bilan ovarien initial limite, défini par une AMH  $\leq 2$  ng/mL et un CFA  $\leq 15$ , témoins d'une réserve ovarienne estimée faible. La stimulation ovarienne chez ces patientes avait été menée sous des doses de gonadotrophines exogènes allant de 300 à 450 UI de FSH/jr.

En ce qui concerne la sixième patiente en échec de procédure, le bilan ovarien initial reflétant une réserve ovarienne normale à augmentée (AMH= 15,8 ng/mL et CFA=25), la stimulation ovarienne avait été réalisée avec une faible dose de gonadotrophines journalières à 150UI de FSH/jr.

#### 4.2.4 Cas particuliers des patientes mutées BRCA

Dans notre étude, 4 patientes présentent une mutation connue sur les gènes BRCA. Les résultats détaillés de ces patientes sont présentés dans le tableau suivant :

N° inclusion	Protocole de stimulation	Type de chimiothérapie	Age	Gestité	AMH (ng/mL)	CFA	Ovocytes recueillis n=	Ovocytes vitrifiés n=
01-034	Phase lutéale	Néoadjuvante	25	0	3,8	26	28	8
03-028	Phase folliculaire précoce	Adjuvante	32	0	2,0	15	3	2
03-051	Phase folliculaire précoce	Néoadjuvante	24	1	5,0	21	21	7
05-030	Phase folliculaire tardive	Néoadjuvante	30	0	1,0	12	5	5

Tableau 14 : détail des résultats pour les patientes présentant une mutation BRCA connue

#### 4.2.5 Evènements indésirables

Aucun EI attendus dans notre étude n'a été rapporté, ni aucun EI grave.

#### 4.3 Résultats concernant les délais avant le début de la chimiothérapie

Un des objectifs secondaires de notre étude était d'évaluer les délais imposés par la préservation de fertilité. L'analyse des délais avant chimiothérapie portait sur les 50 patientes incluses dans l'étude. Ces patientes ont toutes bénéficié d'une stimulation ovarienne, et donc d'un délai lié à la prise en charge en PMA. Les échecs de procédure, définis par un recrutement folliculaire insuffisant rendant la ponction ovarienne inutile, n'interviennent qu'en fin de stimulation. Parmi ces 50 patientes, 13 ont bénéficié d'une chimiothérapie de type néoadjuvante (26%) et 37 d'une chimiothérapie adjuvante (74%).

Le délai nécessaire à la réalisation d'un cycle de stimulation ovarienne pour préservation de fertilité avant de débiter la chimiothérapie correspond à l'addition de plusieurs temps :

- délai entre la consultation oncologique initiale et la consultation de PMA
- délai avant le début de la stimulation ovarienne
- durée de stimulation ovarienne
- délai entre la ponction ovarienne et le début de la chimiothérapie

		Chimiothérapie NéoAdjuvante N=12 (NR=1)	Chimiothérapie Adjuvante N=33 (NR=4)	<i>p</i>
<b>DELAI D'INITIATION DE LA CHIMIOThERAPIE (1RE CS ONCO-DEBUT CHIMIO)</b>	moyenne ±ET (min-max)	<b>24,50 ±6</b> (16-34)	<b>44,03 ±20,5</b> (19-98)	<b>0,00005</b>
Délai Cs initiale -Cs PMA	moyenne ±ET (min-max)	4,42 ±4,7 (0-14)	16,06 ±19,2 (0-67)	<b>0,038</b>
Délai Cs PMA - début de stimulation ovarienne	moyenne ±ET (min-max)	3,50 ±3,9 (0-14)	7,52 ±5,3 (0-22)	<b>0,008</b>
Durée Stimulation Ovarienne	moyenne ±ET (min-max)	10,88 ±1,6 (10-14)	11,26 ±2,1 (10-18)	0,63
Délai Cs PMA - Fin de stimulation ovarienne	moyenne ±ET (min-max)	15,00 ±4,4 (10-24)	18,35 ±6,1 (10-35)	0,10
Délai Fin de stimulation -début de chimiothérapie	moyenne ±ET (min-max)	7,75 ±3,6 (4-15)	9,23 ±7,5 (1-27)	0,76
Délai Cs PMA -Début de chimiothérapie	moyenne ±ET (min-max)	20,08 ±6 (6-30)	27,97 ±9,5 (12-49)	<b>0,01</b>
Délai chirurgie première -Cs Onco Initiale	moyenne ±ET (min-max)	/	6,57 ±22,6 (-36+74)	

Cs onco: consultation avec l'oncologue médical ; ET : écart-type

**Tableau 14: Analyse des délais (j) avant le début de la chimiothérapie, comparaison des groupes en fonction du type de chimiothérapie (néo-adjuvante versus adjuvante)**

**En ce qui concerne le groupe traitement NéoAdjuvant, la chimiothérapie était débutée en moyenne 24,5±6 jours après la consultation oncologique initiale.** Ce délai est significativement plus court comparé à celui du groupe traitement adjuvant, avec une moyenne de 44±20,5 jours entre la consultation oncologique initiale et le début de la chimiothérapie,  $p=0,00005$ .

**Deux paramètres ont contribué à cette différence significative en faveur du groupe NéoAdjuvant : les patientes étaient adressées plus rapidement à la consultation d'urgence de PMA (4,42 versus 16,06 jours,  $p=0,038$ ) et la stimulation ovarienne initiée dans un délai plus court (3,5 versus 7,5 jours,  $p=0,008$ ).**

La durée de stimulation ovarienne ainsi que le délai ponction/début de chimiothérapie étaient identiques que les patientes soient en situation de traitement adjuvant ou néo-adjuvant (10,9 versus 11,3 jours,  $p=0,63$  et 7,75 versus 9,23 jours,  $p=0,76$ ).

Chez les patientes du groupe Chimiothérapie Adjuvante, nous nous sommes également intéressés au timing de la chirurgie mammaire par rapport aux différentes périodes de prise en charge thérapeutiques. Le délai moyen entre la consultation oncologique initiale et la chirurgie carcinologique mammaire était de  $6,57 \pm 22,6$  jours, avec un minimum de -36 jours (chirurgie première) et un maximum de +74 jours (patiente référée à un oncologue dans un premier temps).

Dans ce groupe traitement Adjuvant, 32% des patientes (9/28 données disponibles) ont débuté leur parcours thérapeutique par la chirurgie mammaire.

## 5 DISCUSSION

### 5.1 Faisabilité de la stimulation ovarienne pour préservation de fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein

#### 5.1.1 Choix des molécules utilisées pour la stimulation ovarienne et comparaison des protocoles

La stimulation ovarienne nécessite l'utilisation de gonadotrophines exogènes pour la croissance folliculaire, associée ou non à des molécules anti-oestrogéniques dans le contexte précis de la stimulation ovarienne pour préservation de fertilité chez des patientes présentant un cancer du sein. Les résultats de l'analyse intermédiaire de notre étude pilote, avec un taux de succès de 88%, confirment la faisabilité d'une stimulation ovarienne en urgence avant chimiothérapie pour cancer du sein.

Dans une première étude, Oktay et al (78) ont utilisé une stimulation au Tamoxifène seul chez 12 patientes avec cancer du sein en vue d'une FIV. Ces patientes recevaient 40 mg/j de Tamoxifène pendant 5 jours. En l'absence de follicule de taille supérieure à 10 mm après 5 jours la dose de Tamoxifène était augmentée à 60mg /j. Les résultats de ces patientes étaient comparés à ceux obtenus dans une population témoin de FIV en cycle naturel. Il retrouvait un plus grand nombre d'ovocytes ( $p=0,03$ ) et d'embryons dans le bras Tamoxifène qu'en cycle naturel : 0,6 embryon cryopréservé par patiente versus 1,6 embryons avec stimulation par Tamoxifène ( $p=0,02$ ). Les mesures d'oestradiolémie étaient plus élevées avec Tamoxifène qu'en cycle spontané. La dose moyenne de Tamoxifène utilisée dans cette étude était de 48 mg/j.

Dans une seconde étude, toujours chez des patientes atteinte d'un cancer du sein, Oktay (79) compare cette fois les performances d'une stimulation par :

- TAM : Tamoxifène (60mg) seul
- TAM FSH : Tamoxifène (60mg) + FSH recombinante
- LFSH : Létrozole (5 mg) + FSH recombinante

L'ajout de FSH recombinante au Tamoxifène ou au Létrozole permet d'obtenir plus d'ovocytes matures et d'embryons qu'avec l'utilisation du Tamoxifène seul : nombre d'ovocytes matures 5,8 versus 8,5 versus 1,5 respectivement,  $p<0,05$  et nombre d'embryons cryopréservés 3,8 versus 5,3 versus 1,3 respectivement,  $p=0,01$ .

L'oestradiolémie est significativement plus élevée dans le bras Tamoxifène + FSH r que dans les deux autres, et plus basse dans le bras Létrozole + FSHr (Pic d'E2 1182 dans le bras Tam FSH versus 419 bras TAM et 380 bras LFSH).

Oktay confirme ces résultats sur le Létrozole dans une troisième étude (80) : chez 79 patientes bénéficiant d'une stimulation ovarienne associant gonadotrophines et Létrozole, le nombre moyen d'ovocytes recueillis après ponction était de  $10,3 \pm 7,75$  et le nombre moyen d'embryon ou d'ovocytes cryopréservés de  $5,97 \pm 4,97$ .

Dans le tableau 15, nous avons repris les données disponibles dans la littérature pour des protocoles de stimulation ovarienne similaires à celui utilisé dans l'étude PRESAGE (protocole antagoniste avec administration concomitante d'une molécule antioestrogénique) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et bénéficiant d'une préservation de fertilité, et les avons comparées à nos résultats.

Auteur/ Etude	Léetrozole/ Tamoxifène	Effectif	Ovocytes recueillis (n)	Embryons cryopréservés (n)	Ovocytes vitrifiés (n)	Durée de stimulation (j)	Dose totale de Gonadotrophines (UI)
Pereira (81)	Léetrozole	220	12,3 ( $\pm 4,0$ )	/	/	10,9 ( $\pm 3,5$ )	3502 ( $\pm 1372$ )
Oktay (82)	Léetrozole	53	12,4 ( $\pm 7,0$ )	/	/	11,7 ( $\pm 2,3$ )	1317 ( $\pm 578$ )
Meirow (83)	Tamoxifène	11	8,64 ( $\pm 5,3$ )	4,91 ( $\pm 3,4$ )	/	9,11 ( $\pm 0,9$ )	/
Turan (84)	Léetrozole	61	9,1 ( $\pm 5,2$ )	3,7 ( $\pm 3,1$ )	/	/	2320 ( $\pm 890$ )
Kim (85)	Léetrozole	120	13,3 ( $\pm 8,4$ )	6,1 ( $\pm 4,7$ )	12,6 ( $\pm 3,5$ )	/	2053 ( $\pm 1243$ )
Oktay (79)	Tamoxifène	9	6,9 ( $\pm 1,1$ )	3,8 ( $\pm 0,8$ )	/	8,9 ( $\pm 0,8$ )	/
	Léetrozole	11	12,3 ( $\pm 2,5$ )	5,3 ( $\pm 0,8$ )	/	9,1 ( $\pm 0,5$ )	/
<i>PRESAGE</i>	<i>Tamoxifène</i>	<i>50</i>	<i>11,61 (<math>\pm 6,3</math>)</i>	<i>/</i>	<i>8,30 (<math>\pm 4,42</math>)</i>	<i>11,2 (<math>\pm 2,0</math>)</i>	<i>2352 (<math>\pm 951</math>)</i>

**Tableau 15 : Résultats de la faisabilité d'une stimulation ovarienne (protocole antagoniste) associant des anti-oestrogènes, résumé des données de la littérature chez des patientes atteintes d'un cancer du sein**

Nos résultats, en nombre d'ovocytes recueillis et vitrifiés après un cycle de stimulation associant Tamoxifène et gonadotrophines, respectivement de  $11,6 \pm 6,3$  et  $8,3 \pm 4,42$ , sont en accord avec les données de la littérature sur le sujet, voire même meilleurs qu'attendus avec une co-stimulation au Tamoxifène.

Shapira et al (86), dans une revue de littérature récente, retrouvent une moyenne de 11,45 ovocytes recueillis par cycle de stimulation (analyse de 8 études, 289 patientes au total). Ces résultats sont globalement identiques à ceux retrouvés en cas de préservation de fertilité hors contexte de cancer (86).

Si Oktay et al (79) ont montré que les résultats en terme de nombre d'ovocytes recueillis et d'embryons obtenus étaient en faveur du Létrozole, tout en permettant l'obtention de taux d'oestradiol plus faibles pendant la stimulation ( $483 \pm 279$  pg/mL vs  $1465 \pm 645$  pg/mL,  $p < 0,001$ ), d'autres équipes continuent cependant d'utiliser le Tamoxifène en association aux gonadotrophines, notamment en Israël (83,86). Le Tamoxifène, contrairement au Létrozole, possède l'AMM en France et en Israël chez les femmes non ménopausées. Les résultats préliminaires de notre étude associant du Tamoxifène à la stimulation par gonadotrophines retrouvent un nombre d'ovocytes recueillis tout à fait satisfaisant et meilleur qu'attendu, car plus proche des taux observés avec le Létrozole dans les études récentes. Par ailleurs, les données récentes de sécurité d'utilisation du Létrozole à long terme, aussi bien en terme de survie sans récurrence (85) que de devenir des enfants nés après préservation de fertilité (87), nous amènent à penser que cette molécule devrait dorénavant être autorisée dans le cadre de la recherche clinique en oncofertilité en France.

Aucune étude randomisée sur le sujet n'ayant été recensée, il n'existe pas à ce jour de preuve scientifique que l'association d'antiaromatases ou de tamoxifène au protocole de stimulation ovarienne classique soit supérieure au protocole usuel utilisant des gonadotrophines seules quant à la survie sans récurrence (88).

Une nouvelle approche visant à maintenir des concentrations sériques d'estradiol à des taux physiologiques pendant la stimulation faisant intervenir de fortes doses d'antagonistes de la GnRH (acétate de cétrelix) est en cours d'évaluation (89). Cependant, aucune série n'est actuellement publiée quant à l'efficacité de ce protocole NATOS (NATural Ovarian Stimulation) et l'intérêt par rapport aux stimulations avec anti-aromatases.

### 5.1.2 Protocole de stimulation de type « random start »

Il est désormais clairement établi qu'il est possible de recueillir des ovocytes après une stimulation de type « random start », c'est à dire démarrée à n'importe quel moment du cycle, avec des résultats comparables. Nos résultats sont en accord avec cela, aucun impact du type de stimulation n'ayant été mis en évidence sur les résultats de la procédure. Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées à ces stimulations réalisées en urgence en cas de préservation de fertilité avant traitement gonadotoxique.

En 2009, Von Wolff et al ont publié, dans une étude prospective multicentrique, une série de 40 patientes avec cancer, dont 12 ont bénéficié d'une stimulation ovarienne débutée en phase lutéale, et 28 en phase folliculaire. Le nombre d'ovocytes récoltés, d'ovocytes matures ainsi que les taux de fécondations étaient similaires dans les 2 groupes (75).

Cakmak et al (76) ont ensuite comparé 2 groupes de patientes souffrant de cancer ayant bénéficié d'une PF par stimulation. Le premier groupe comportait 93 patientes chez qui la stimulation débutait au 2ème jour du cycle (*conventional start*). Le second groupe comportait 35 patientes pour lesquelles la stimulation était initiée soit en phase folliculaire tardive, soit en phase lutéale (*random start*). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes concernant le nombre d'ovocytes récoltés, le nombre d'ovocytes matures ou le taux de fécondation.

En 2016, Von Wolff et al (77) ont confirmé la faisabilité de la stimulation « random-start » sur une cohorte rétrospective de 684 patientes. Les trois groupes étaient répartis comme tel : 69% de patientes stimulées en phase folliculaire précoce, 16% en phase folliculaire tardive et 15% en phase lutéale. Les issues de stimulations étaient comparables quelque soit la phase de début de stimulation. Les résultats en terme de nombre d'ovocytes recueillis étaient même supérieurs pour les groupes phase folliculaire tardive (B) et phase lutéale (C) comparés au groupe phase folliculaire précoce classique (A) :  $11,6 \pm 7,7$  ovocytes recueillis en phase folliculaire précoce versus  $13,9 \pm 9,1$  et  $13,6 \pm 7,9$  en phase folliculaire tardive ou phase lutéale,  $p=0,006$ . Les

résultats en terme de durée de stimulation et de dose totale de gonadotrophines injectée étaient significativement plus importants dans le groupe phase lutéale.

Nos résultats, analysés sur un échantillon plus faible de patientes, ne montrent pas de différence significative entre les groupes en fonction du type de stimulation, que ce soit en terme de nombre d'ovocytes recueillis ou vitrifiés, de durée de stimulation ou de dose totale de gonadotrophines injectée, et sont donc en accord avec ceux de la littérature.

### 5.1.3 Echecs de procédure : arrêts de stimulation pour défaut de recrutement folliculaire

Notre taux d'échec de stimulation pour défaut de recrutement folliculaire était de 12%, alors que les données disponibles dans la littérature évoquent une moyenne de 7,8 % (90).

Si l'on analyse ces données en sous-groupes, on retrouve des arrêts de stimulation pour défaut de recrutement folliculaire dans les trois groupes en fonction du protocole de stimulation (phase folliculaire précoce/phase folliculaire tardive/phase lutéale) sans montrer de différence significative: 7,7%, versus 12,5% versus 18,8% respectivement,  $p=0,61$ .

Si l'on compare maintenant les taux d'échec entre les patientes du groupe chimiothérapie adjuvante et celles du groupe chimiothérapie néoadjuvante, les résultats montrent alors une différence significative en défaveur du groupe traitement néoadjuvant (31% d'échec de procédure versus 5,4%,  $p=0,03$ ). Les bilans ovariens initiaux n'étaient pas comparables entre ces 2 populations, avec une réserve ovarienne initiale nettement plus favorable dans le groupe chimiothérapie adjuvante (AMH moyenne 2,62 vs 5,60,  $p=0,004$  / CFA 15,2 vs 23,2,  $p=0,018$ ), laissant présager d'emblée une meilleure réponse à la stimulation.

La définition des mauvaises répondeuses et les raisons d'annulation des cycles sont rarement mentionnées dans les études publiées, ce qui pourrait expliquer les différences observées entre nos données et celles de la littérature.

Par ailleurs, il semblerait que le cancer en lui-même soit un facteur indépendant de faible réponse à la stimulation ovarienne (OR 5,4 ; IC95% 1,02-28,2), comme le note Friedler dans sa méta-analyse (90). Il a été suggéré que la pathologie maligne, du fait de son hypercatabolisme avec augmentation des taux sériques d'hormones de stress et production endogène d'opiacés, induirait une moins bonne réponse ovarienne chez des patientes naïves de toute chimiothérapie (91,92). Ces hypothèses physiopathologiques semblent néanmoins peu probables en cas de cancer du sein à un stade précoce.

#### **5.1.4 Syndrome d'hyperstimulation ovarienne et mode de déclenchement de l'ovulation**

Un des principaux risques de la stimulation ovarienne reste le syndrome d'hyperstimulation (HSO). Il consiste en une extravasation de liquide provenant du compartiment vasculaire qui peut se traduire par la présence d'ascite, une hémococoncentration et un expose à un risque thrombo-embolique.

Aucune complication de ce type n'a été relevée dans notre étude (0 sur 44 cycles). Bien que cet EI ait été recherché, il s'agit possiblement d'un biais de recueil. Le déclenchement de l'ovulation dans notre protocole était réalisée sous forme d'une injection d'Ovitrelle®.

Classiquement, l'activité LH nécessaire à la maturation folliculaire finale est donnée sous forme d'hCG (Ovitrelle®), dont il a été montré qu'elle pouvait, en cas de forte réponse à la stimulation, constituer le primum movens de l'HSO, complication potentiellement létale, et impliquant un retard à la prise en charge ultérieure en chimiothérapie dans notre contexte plus précis (93). Dans les protocoles antagonistes, il a été proposé de déclencher l'ovulation par un agoniste de la GnRH, induisant un pic de LH endogène, à la place de l'hCG (94). Reddy et al. (95) ont proposé un déclenchement au Décapeptyl® chez des patientes atteintes de cancer du sein et bénéficiant d'une préservation de fertilité par stimulation ovarienne. Leurs résultats montrent un taux significativement plus faible d'HSO dans le groupe décapeptyl versus ovitrelle : 2,1% vs 14,4%,  $p=0,032$ . Les taux de maturation et de fécondation ovocytaires étaient également meilleurs dans le groupe GnRH $\alpha$ , ainsi que le nombre d'embryons congelés.

## 5.2 Délais avant initiation de la chimiothérapie et impacts sur la survie

### 5.2.1 En situation de Chimiothérapie Adjuvante

Les résultats de PRESAGE retrouvent une moyenne de  $44 \pm 20,5$  jours avant l'initiation du traitement adjuvant, soit  $6,3 \pm 2,9$  semaines. En comparaison, les résultats du groupe « néo-adjuvant » sont nettement plus courts ( $24,5 \pm 6$  jours,  $p=0,00005$ ).

Puisque la différence tient essentiellement au délai entre la consultation oncologique et la consultation de PMA initiale (16,1 vs 4,4 jours,  $p=0,038$ ), il semble nécessaire d'insister sur l'importance d'adresser les patientes le plus tôt possible à un spécialiste de la médecine de la reproduction, afin de proposer une option efficace de préservation de fertilité tout en respectant les délais optimaux d'initiation du traitement adjuvant.

En situation adjuvante, le délai classiquement retenu comme optimal entre l'intervention chirurgicale et la chimiothérapie est de 4 à 6 semaines. Le référentiel de prise en charge de l'InCA de 2012 (96), après revue de la littérature sur le sujet, conclut que la chimiothérapie adjuvante doit être débutée dans les 3 mois après la chirurgie (12 semaines), avec un niveau de preuve C. Ce délai a été retenu après analyse des données de 6 études (97–102), toutes rétrospectives et dont les critères de jugement hétérogènes rendait leur comparaison difficile. Les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 16.

Référence	Délais étudiés (chirurgie - début de CT)	Survie globale à 5 ans	Survie sans récidive à 5 ans	Survie sans récidive à 10 ans
<b>Colleoni et al. (2000)</b>	< 21 j vs ≥ 21j			<u>Patientes RO-</u> (n = 226)* : HR = 0,6 [0,4-0,9] p = 0,02 <u>Patientes RO+</u> (n = 1562)* : HR = 0,9 [0,8-1,1] p = 0,4
<b>Shannon et al. (2003)</b>	< 21 j vs ≥ 21j	82 % vs 84 %, p = ns°	<u>Toutes patientes</u> (n = 1161) 70 % vs 72 % p = ns° <u>Patientes RO-</u> (n = 151) : 63 % vs 62 % p = ns°	
<b>Cold et al. (2005)</b>		<u>CMF classique</u> (n = 352)* : HR = réf, HR = 0,9 [0,4-1,9] HR = 1,5 [0,8-3,1] HR = 1,6 [0,8-2,9] p = ns	<u>CMF i.v</u> (n = 6065)* HR = réf HR = 1,02 [0,9-1,1] HR = 0,9 [0,8-1,01] HR = 1,00 [0,9-1,1]	<u>CEF</u> (n = 1084)* HR = réf HR = 1,2 [0,8-1,8] HR = 1,0 [0,7-1,5] HR = 1,2 [0,9-1,8]
<b>Jara et al. (2007)</b>	1-3 sem. vs 3-6 sem. 6-9 sem. > 9 sem.	85,5 % 87,7 % 84,7 % 89,9 % p=ns		72,5 % 76,1 % 72,5 % 77,1 % (ns) °
<b>Lohrisch et al. (2006)</b>	≤4 sem. vs 4-8 sem. 8-12 sem. 12-24 sem.	83,5 % [81-86] 85,1 % [83-87] 88,7 % [84-92] 78,4 % [60-85] p = 0,013° HR (>12vs≤ 12sem)=1,6 [1,2-2,3] p = 0,005*		73,9 % [71-76,5] 78,7 % [76,3-80,9] 82,4 % [76,5-86,9] 69,3 % [59,7-77] p = 0,004°
<b>Hershman et al. (2006)</b>	< 1 mois vs 1-2 mois 2-3 mois >3 mois (jusqu'à 12 mois)	< 1 mois = réf HR = 1 [0,9-1,1] HR = 1,1 [0,8-1,4] HR = 1,5 [1,2-1,7] p<0,001*		<u>Survie maladie spécifique:</u> < 1 mois = réf HR = 0,9 [0,8-1,1] HR = 0,9 [0,6-1,2] HR = 1,7 [1,3-2,2], p<0,001*

Sem. : semaines ; HR : Hazard Ratio [Intervalles de confiance à 95%]; ° test du logrank, \* : analyse multivariée;  
 RO- : patientes n'exprimant pas les récepteur à l'œstrogène

**Tableau 16 : Impact du délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein non métastatique sur la survie, d'après le rapport de l'Inca 2012**

Des études récentes ont analysés l'influence du délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein sur la survie globale et la survie sans récurrence. La méta-analyse de Raphael (103) compare la survie selon des délais chirurgie-chimiothérapie de 4 semaines ( $\leq 4$  semaines versus 4-8 semaines versus 8-12 semaines) et conclut à un risque relatif de décès augmenté de 5% à chaque fois que la chimiothérapie adjuvante est retardée d'une période de 4 semaines (RR 1,04 ; IC 95% [1,01-1,08]). Yu et al. (104) retrouvent une diminution significative de la survie globale et sans récurrence en cas de chimiothérapie débutée plus de 8 semaines après la chirurgie. Ils comparaient 3 groupes selon le délai d'initiation de la chirurgie ( $\leq 4$  semaines (n=871) versus 4-8 semaines (n=446) versus  $\geq 8$  semaines (n=91)). Si les résultats entre les groupes  $\leq 4$  semaines versus 4-8 semaines n'étaient pas significatifs, un délai d'initiation de la chimiothérapie  $\geq 8$  semaines était associé à un sur-risque significatif en terme de survie sans récurrence (HR 1,86 ; IC 95% [1,19-2,90]) et de survie globale (HR 2,02; IC 95% [1,10-3,71]).

Il semble donc important que la chimiothérapie adjuvante soit administrée dans un délai de moins de 8 semaines, compatible selon nos résultats avec la réalisation d'un cycle de stimulation ovarienne pour préservation de fertilité.

### **5.2.2 En situation de chimiothérapie Néo-Adjuvante**

La plupart des études concernant la préservation de fertilité avec stimulation ovarienne en cas de cancer du sein n'incluent pas les patientes en situation néo-adjuvante. En effet, la problématique d'une prise en charge rapide en chimiothérapie se surajoute à celle de l'exposition à des taux supra-physiologiques d'oestradiol dans un contexte de pathologie hormono-dépendante.

Bien que notre échantillon de population étudiée soit limité à 13 patientes, les résultats de notre étude sont engageants : avec un délai moyen de  $24,5 \pm 6$  jours avant le début de la chimiothérapie, la stimulation ovarienne pour préservation de fertilité

semble être une option envisageable sans représenter de perte de chance pour ces femmes. Les patientes ont été adressées très rapidement à l'équipe de PMA, la stimulation ovarienne a pu être initiée dans les 8 jours suivant la consultation initiale avec l'oncologue. La stimulation en elle-même demande un délai incompressible d'une dizaine de jours avant la ponction, la patiente étant alors disponible immédiatement pour la chimiothérapie néo-adjuvante.

En situation néoadjuvante, la Maturation In Vitro ou la cryopréservation de cortex ovarien sont plus souvent proposées aux patientes du fait du caractère urgent de la chimiothérapie avec une tumeur laissée en place. Dans une étude récente, Grynberg et al. (71) rapportent un nombre moyen d'ovocytes vitrifiés après MIV de  $6,4 \pm 0,3$  par patiente. Ces résultats restent inférieurs à ceux attendus après stimulation ovarienne et à ceux de notre étude. Par ailleurs, plusieurs auteurs (105–107) rapportent de meilleurs taux de grossesses et de naissances vivantes après stimulation ovarienne en comparaison à la MIV.

Seule l'équipe d'Oktay, dans une de ses études, fait référence à des patientes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne, tumeur en place (85). Ils y rapportent les résultats en terme de récurrence de la maladie, et ne retrouvent pas de différence en comparaison à leur groupe adjuvant (7% (1/14) versus 4% (4/106),  $p=0,47$ ). La survie sans récurrence n'était pas affectée par le statut adjuvant ou néo-adjuvant ( $p=0,44$ ).

La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire est donc une option efficace de préservation de fertilité, parfaitement envisageable en cas de chimiothérapie néo-adjuvante.

### 5.2.3 Intérêt de 2 cycles de stimulation

Toujours en situation adjuvante, Turan et Oktay ont montré qu'il était possible de pratiquer 2 cycles de stimulations successifs chez une même patiente, afin d'améliorer ses chances ultérieures de grossesse, sans retarder de manière significative le délai entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie (84). Leur analyse, menée chez 78 patientes, comparait les résultats en terme de nombre d'ovocytes recueillis et d'embryons congelés, de délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante et de risque de récurrence. Soixante-dix-huit pourcent des patientes ont bénéficié d'un seul cycle, et 22% de 2 cycles de stimulation. Les résultats sont en faveur d'un plus grand nombre d'ovocytes (16,1 vs 9,1,  $p=0,08$ ) et d'embryons (6,4 vs 3,7,  $p=0,02$ ) dans le groupe 2 cycles versus 1 cycle. Le délai moyen d'initiation du traitement adjuvant était de 63,7 jours (9,1 semaines) pour le groupe 2 versus 58 jours (8,3 semaines) pour le groupe 1, soit une chimiothérapie débutée en moyenne 5,7 jours plus tôt en cas de réalisation d'un seul cycle de stimulation ovarienne ( $p=0,18$ ). Les taux de récurrence après une période de suivi de 58,5 mois étaient similaires entre les 2 groupes.

Le référentiel pris en compte dans cette étude en terme de délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante était de moins de 12 semaines. Ces délais sont nettement supérieurs à ceux classiquement préconisés par les équipes françaises dans le cadre d'un traitement adjuvant pour le cancer du sein (4 à 6 semaines), sans que ces données ne reposent sur des recommandations officielles.

S'il nous semble difficile d'envisager la réalisation de 2 cycles de stimulation pour préservation de fertilité en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, il pourrait être intéressant, au vu de ces données et de celles de notre étude, d'étudier cette option en situation adjuvante, tout en respectant un délai de moins de 8 semaines entre la chirurgie et la chimiothérapie. Il est dans tous les cas important d'insister sur la nécessité d'adresser les patientes le plus rapidement possible au médecin de la reproduction, facteur déterminant d'un délai pré-chimiothérapie optimal.

### 5.3 Grossesse après préservation de fertilité pour cancer du sein

On estime que 70% des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement (108). Bien qu'une grossesse spontanée soit tout à fait possible après la prise en charge d'un cancer du sein, les techniques de préservation de fertilité ont été proposées pour pallier au risque d'infertilité post thérapeutique.

Nous n'avons pour l'instant aucun résultat dans notre étude quant au nombre de grossesses. Au moment de l'analyse, nos patientes n'étaient pas encore à 2 ans de la fin de leurs traitements, délai minimal que nous recommandions avant utilisation des gamètes ou embryons préservés.

#### 5.3.1 Tératogénéicité des traitements utilisés : chimiothérapie/ Tamoxifène/ Létrozole

Bien que les molécules anti-oestrogéniques, dont le Tamoxifène et le Létrozole, soient contre-indiquées pendant la grossesse, il n'existe aucune preuve que leur usage pré-conceptionnel puisse entraîner de risque tératogène pour les embryons : aucun effet tératogène « retard » spécifique n'a été décrit suite à la prise de ces traitements (109). Ce d'autant plus que les embryons ainsi obtenus après une stimulation ovarienne pour préservation de fertilité ne sont jamais exposés aux drogues incriminées puisque la fécondation à lieu in vitro et qu'ils ne seront pas transférés à la suite du cycle de stimulation sous Létrozole/Tamoxifène (110,111).

Le Tamoxifène étant un traitement tératogène en cas d'exposition une fois la grossesse conçue et évolutive, une contraception efficace est obligatoire le temps de l'hormonothérapie, et un délai de 2 mois nécessaire avant tout début de grossesse après arrêt du traitement (112).

Tatsumi et al (113), en 2017, ne rapportent pas d'augmentation du risque de malformation congénitale majeure ou d'issues de grossesse défavorables suite à l'utilisation du Létrozole en PMA. Leur analyse portait sur 792 cycles stimulés avec Létrozole comparés à 3136 cycles témoins. Ils retrouvent un risque de fausses-couches diminué dans le groupe Létrozole (OR ajusté 0.37, IC 95% [0.30-0.47],  $p < 0.001$ ) et un risque de malformation congénitale similaire entre les 2 groupes (cycle naturel 1.5% vs Létrozole 1.9%, aOR, 1.24, IC 95% [0.64-2.40],  $p = 0.52$ ).

### 5.3.2 Fenêtre thérapeutique et délai avant une autorisation de grossesse après cancer du sein

En ce qui concerne le délai entre la fin des traitements et le début d'une grossesse, les données scientifiques sont encore limitées, et se réfèrent pour l'instant aux résultats d'études rétrospectives.

Après la fin du traitement anticancéreux, il est généralement conseillé d'attendre au moins 6 mois avant le début d'une grossesse, pour éviter les effets tératogènes de la chimiothérapie (114,115). En pratique clinique courante, il est conseillé d'attendre au moins 2 ans après la fin du traitement avant de débiter une grossesse pour plusieurs raisons:

- le taux de récurrence est plus élevé dans les 2 premières années après le diagnostic (116,117)
- une hormonothérapie pendant au moins 2-3 ans a un impact considérable sur la survie (26)
- les données épidémiologiques montrent une augmentation du risque de cancer du sein après l'accouchement de façon transitoire et à court terme dans la population générale (118)

Dans sa méta-analyse de 2011, Azim a montré, dans une analyse en sous-groupe impliquant 187 et 353 patientes ayant débuté une grossesse respectivement dans les 6 à 24 mois après traitement ou au-delà de 2 ans, que le délai entre le début de la grossesse et la fin du traitement n'avait pas d'incidence sur la survie globale (41).

Une étude prospective est actuellement en cours, menée par le Breast International Group and North-American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) afin d'évaluer la faisabilité et l'impact d'une interruption précoce et temporaire de l'hormonothérapie adjuvante en vue d'une grossesse (étude POSITIVE Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer). Aucune preuve scientifique qu'une interruption de traitement liée à la tentative de grossesse soit préjudiciable n'est disponible à ce jour.

### 5.3.3 Grossesse après utilisation des embryons ou ovocytes cryo-conservés

Les publications concernant les grossesses issues de la préservation de fertilité par stimulation ovarienne avant cancer sont récentes. La plupart d'entre-elles rapportent les résultats tous types de cancer confondus.

Alvarez et al, en 2016 (119), ont rapporté les résultats de leur série de grossesse après préservation de fertilité pour cancer : 32 embryons transférés chez 22 patientes, avec un taux de grossesse par transfert de 43,8%, un taux de grossesse cumulé par patiente de 54,5% et un taux de naissances vivantes de 22,7%. Ils reprennent également les différentes séries publiées depuis 2010 quant aux grossesses obtenues après préservation de fertilité pour cancer (tableau 16).

Auteur		Patientes ayant bénéficié d'une PF n=	Patientes désireuses d'une réutilisation de leurs embryons ou ovocytes cryopréservés n=	Nombre de transferts d'embryon n=	Issues de grossesse
Michaan <i>et al.</i> (2010)	(120)	21	4	4	2 grossesses 2 accouchements à terme (singletons)
Robertson <i>et al.</i> (2011)	(121)	38	10	15	6 grossesses 5 accouchements à terme (4 singletons/1 gémellaire)
Sabatini <i>et al.</i> (2011)	(122)	28	12	16	5 grossesses 4 accouchements à terme (2 singletons/2 gémellaires)
Johnson <i>et al.</i> (2013)	(123)	50	6	4	4 grossesses 4 accouchements à terme (3 singletons/1 gémellaire)
Garcia-Velasco <i>et al.</i> (2013)	(124)	340	4	4	2 grossesses 1 accouchements à terme (singleton)
Martinez <i>et al.</i> (2014)	(125)	357	11	11	7 grossesses 4 accouchements à terme (singletons)
Cardozo <i>et al.</i> (2015)	(126)	63	21	20	13 grossesses 9 accouchements à terme (5 singletons/4 gémellaires)
Alvarez <i>et al.</i> (2016)	(119)	306	22	32	14 grossesses 6 accouchements à terme (4 singletons/2 gémellaires)

**Tableau 17 : Revue de la littérature des grossesses obtenues après transfert d'embryon chez les patientes ayant bénéficié d'une préservation de fertilité après cancer, d'après Alvarez et al. (119)**

Quelques études concernent plus précisément la population de patientes ayant été traitées pour un cancer du sein. En 2008, Azim et al (80), ont analysés la sécurité des stimulations ovariennes dans une étude associant du Létrozole aux gonadotrophines., Sur une période médiane de suivi de 23,4 mois, ils rapportent dix demandes de réutilisation d'embryons cryopréservés après la procédure de stimulation, ayant permis l'obtention de 8 grossesses et de 5 naissances d'enfant vivant, ainsi qu'une grossesse spontanée. Ils n'ont observé aucun effet délétère du Létrozole sur la qualité embryonnaire, avant ou après décongélation.

Oktay et al. (127) ont publié en 2015 leurs données concernant les issues de grossesse après préservation de fertilité par stimulation ovarienne associant Létrozole et gonadotrophines en cas de cancer du sein . Sur les 131 patientes ayant bénéficié d'une PF, 33 d'entre-elles ont eu recours à l'utilisation de leurs embryons congelés, sur une période de  $40,4 \pm 26$  mois. Quarante transferts d'embryons ont été réalisés (18 dans l'utérus de la patiente, et 22 via des mères porteuses). L'âge moyen des patientes au moment du transfert était de  $41,5 \pm 4,3$  ans, avec une médiane de 5,25 années après la cryopréservation embryonnaire. Le taux moyen de naissance vivante par transfert était de 38,2%. Ces données étaient similaires à celles de la population infertile américaine du même âge bénéficiant d'une prise en charge en FIV (38,2 versus 45,0,  $p=0,2$ ). Dix huit grossesses (dont sept gémellaires) ont permis la naissance de 25 enfants vivants, chez qui n'ont été notées aucune anomalie ou malformation. Les auteurs concluent à un taux de succès de leur protocole de préservation de fertilité (défini par la naissance d'au moins 1 enfant vivant par femme) de 51,5% par patiente demandeuse d'une réutilisation de ses embryons congelés.

## 5.4 Cas particulier des mutations BRCA

Les mutations BRCA 1 et 2 représenteraient environ 10% des jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein, population susceptible de bénéficier d'une préservation de fertilité. Dans notre population, le taux de mutation connu est de 8% (4/50).

Les techniques existantes suscitent des interrogations dans le contexte particulier de patientes porteuses de mutation BRCA1/2. Sénéchal et al. se sont intéressés à cette problématique, en cas de cancer du sein mais également chez les patientes mutées indemnes (128). Dans ce contexte précis, il semble plus prudent d'éviter d'avoir recours à la cryoconservation de cortex ovarien. En effet, d'une part, la diminution hypothétique de la réserve ovarienne chez les patientes *BRCA1/2* ne justifie pas cette technique, qui peut être associée à un risque d'avance significative de l'âge de la ménopause et donc de possible baisse de la fécondabilité en cas d'ovariectomie. De plus compte tenu du risque de cancer tubo-ovarien chez ces patientes *BRCA1/2*, une greffe ultérieure du cortex, seule utilisation possible à ce jour, ne paraît pas adaptée. La Maturation In Vitro se pose en alternative à la classique maturation in vivo après stimulation, en évitant l'exposition aux gonadotrophines exogènes.

En ce qui concerne la technique de choix que représente la stimulation ovarienne pour préservation de fertilité, deux questions émergent chez ces patientes, en lien direct avec la mutation: la suspicion d'une réserve ovarienne initiale altérée et la qualité de la réponse ovarienne à la stimulation.

### 5.4.1 Suspicion de réserve ovarienne altérée et risque d'infertilité

Des études récentes mettent en avant le fait que les femmes mutées présenteraient une diminution de leur réserve ovarienne et un âge de survenue plus précoce de la ménopause. Parmi nos patientes mutées, deux présentaient un bilan ovarien limite à l'inclusion (AMH  $\leq 2$ ng/mL et un CFA  $\leq 15$ ).

Une étude cas-témoin canadienne (129) a inclus 908 femmes porteuses de mutations *BRCA1/2* appariées à 908 femmes témoins. L'âge moyen de survenue de la ménopause (définie comme une aménorrhée d'au moins un an) était significativement inférieur chez les mutées (49,0 vs 50,3 ans,  $p = 0,001$ ). La différence était présente à la

fois en comparant les femmes témoins aux femmes mutées *BRCA1* (mais non significative) (49,9 vs 48,8,  $p = 0,06$ ), et aux femmes mutées *BRCA2* (50,8 vs 49,2,  $p = 0,006$ ). Douze femmes mutées (4,7 %) furent ménopausées avant l'âge de 40 ans, comparées à 2 (1,4 %) dans le groupe témoin ( $p = 0,04$ ). À l'âge de 50 ans, 61,1 % des mutées *BRCA1*, 62,0 % des mutées *BRCA2* et 47,1 % des non-mutées étaient ménopausées ( $p = 0,09$ ).

La dernière étude cas-témoins sur le sujet, publiée en 2013 (130) , n'a pas retrouvé cette différence. L'âge à la ménopause naturelle (définie comme une aménorrhée d'au moins un an) de 819 femmes *BRCA1/2* était comparé à 1021 apparentées non porteuses. Seules 19 % avaient atteint la ménopause naturelle (les autres n'ayant pas atteint l'âge de la ménopause, ou ayant été censurées au moment de la survenue d'un cancer, d'une chirurgie prophylactique, ou en raison de la prise d'un traitement hormonal). L'étude du risque cumulé de ménopause par âge (en appliquant une analyse de survie) n'a pas retrouvé de différence significative entre les porteuses et les non-porteuses (ni pour les *BRCA1*, 51 ans vs 52 ans, HR = 1,06 (IC95 % = 0,79-1,44,  $p = 0,7$ ), ni pour les *BRCA2*, 51 ans vs 51 ans, HR = 1,01 (IC95 % = 0,73-1,40 ;  $p = 0,9$ )).

La toute dernière étude française publiée sur le sujet semble même paradoxalement suggérer une meilleure fertilité chez les femmes (et les hommes) *BRCA1/2* (131). Cette étude a inclus 2168 familles (1775 familles sans mutation identifiée, 214 familles *BRCA1*, 161 familles *BRCA2*) avec 96 325 individus. Dans les familles avec mutation identifiée, la proportion de femmes sans enfant était significativement plus faible (9,1 % versus 16,0 %,  $p = 0,003$ ), et le nombre moyen d'enfant significativement plus important (1,8 versus 1,5,  $p = 0,002$ ) chez les porteuses de mutation par rapport aux apparentées non porteuses dans ces familles. Par rapport aux non-porteuses non apparentées, issues d'autres familles, la proportion de femmes sans enfant était là encore significativement plus faible pour les porteuses de mutation (9,1 % versus 15,7 %,  $p = 0,005$ ) ; mais il n'a pas été retrouvé de différence significative quand au nombre d'enfant.

Ainsi, certaines études de qualité méthodologique discutables ont retrouvé un âge à la ménopause plus précoce (qui peut être un signe indirect très imparfait de réserve ovarienne diminuée) chez les patientes porteuses de mutation *BRCA1/2*. Ces données

restent controversées, d'autant plus que d'autres études rapportant des résultats contradictoires (43,132).

#### 5.4.2 Réponse à la stimulation ovarienne

Aucune des patientes mutées de notre étude n'a fait face à un échec de stimulation, bien que le bilan ovarien limite chez 2 d'entre-elles pouvait faire envisager une réponse moindre à la procédure.

D'après Oktay (133), la réponse ovarienne en cas de stimulation pour préservation de fertilité serait diminuée en cas de mutation BRCA1 (mais pas BRCA2), en comparaison à des patientes non mutées bénéficiant des mêmes procédures de stimulation ovarienne associant FSH et Létrozole: réponse ovarienne « faible » chez 33% (4/12) des patientes du groupe BRCA versus 3% (2/68) dans le groupe non mutées,  $p=0,014$ , nombres d'ovocytes recueillis : 7,4 vs 12,4,  $p=0,025$ .

L'équipe de Shapira et Meirou (86) s'est intéressée elle-aussi à cette problématique de la réponse ovarienne à la stimulation chez des patientes mutées BRCA. Sur une période de 10 ans, 70 patientes ont bénéficié d'une procédure de préservation de fertilité par stimulation ovarienne avant chimiothérapie pour cancer du sein. Parmi ces femmes, 20 patientes (28,6%) présentaient une mutation délétère dans les gènes BRCA. La mutation n'était pas retrouvée chez 36 patientes (51,4%), et le statut était inconnu vis à vis d'une telle mutation chez les 14 autres patientes (20%). La sur-représentation de patientes mutées est due à la forte prévalence de mutations BRCA dans la population juive ashkénaze étudiée. Les différents résultats de la stimulation ovarienne ont été comparés dans cette étude et ne montrent pas de différence significative que les patientes soient mutées ou non : nombre d'ovocytes recueillis 11,5 versus 11,7,  $p=0,92$ , nombre d'embryons obtenus 8,4 versus 7,2,  $p=0,57$ , taux de fécondation 70,6% versus 59,7%,  $p=0,11$ .

### 5.4.3 Considérations éthiques

Il faut par ailleurs s'interroger sur l'éventuel impact psychologique et la dimension éthique de la réutilisation des gamètes préservées, le risque de transmission de ces mutations dominantes étant de 50% par ovocyte. Les mutations des gènes BRCA ne rentrent actuellement pas dans les indications du diagnostic pré-implantatoire en France, hormis cas particuliers, bien que cela soit pratiqué dans d'autres pays.

## 6 CONCLUSION

Le cancer du sein représente la première pathologie maligne de la femme, et touche de nombreuses patientes en âge de procréer. La préservation de la fertilité doit faire partie intégrante de l'offre de soins proposée à ces jeunes femmes. Il est important que la prise en charge multidisciplinaire liant l'oncologue, le chirurgien et le médecin de la reproduction soit réalisée au sein d'un réseau rapide et efficace. Les résultats de notre étude pilote évaluant l'efficacité et la faisabilité d'une vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne en urgence avec association de Tamoxifène permettent de proposer une technique fiable et efficace de préservation de la fertilité des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein, sans retarder leur prise en charge ultérieure, que celle-ci soit réalisée en adjuvant ou même en néo-adjuvant.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Guérin S, Hill C. [Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA]. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2010;97(1):47-54.
2. 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*. 1 févr 2005;23(4):766-73.
3. Kojouharova T, Arnould N, Favreau J-J, Gharbi M, Walther H, Youssef C, et al. [Pregnancy after infiltrative breast cancer treatment: experience of the CHRU of Strasbourg with literature review]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. août 2008;36(7-8):757-66.
4. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 27 janv 2007;334(7586):194.
5. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. août 2015;51(12):1490-6.
6. Code de la santé publique - Article L2141-11. Code de la santé publique.
7. Plan Cancer 2014-2019 - Ref: PLANKPNRT14 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
8. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res*. août 1985;45(8):3651-6.
9. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol*. oct 1989;16(5):425-36.
10. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. juin 2009;15(3):323.
11. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2006;24(7):1045-51.

12. Meiorow D. Ovarian Injury and Modern Options to Preserve Fertility in Female Cancer Patients Treated with High Dose Radio-Chemotherapy for Hemato-Oncological Neoplasias and other Cancers. *Leuk Lymphoma*. 1 janv 1999;33(1-2):65-76.
13. J L, A C, Cj S. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 2010;28(32):4831-41.
14. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer*. 15 févr 1990;65(4):847-50.
15. Meiorow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 27 nov 2000;169(1-2):123-31.
16. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer*. 21 févr 2008;8:56.
17. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*. 15 oct 2005;104(8):1575-9.
18. Minisini AM, Menis J, Valent F, Andretta C, Alessi B, Pascoletti G, et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anticancer Drugs*. juill 2009;20(6):503-7.
19. Han H-S, Ro J, Lee KS, Nam B-H, Seo JA, Lee DH, et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2009;115(2):335-42.
20. Tham Y-L, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*. avr 2007;30(2):126-32.
21. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 15 févr 2010;116(4):791-8.
22. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J. Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2011;98(7):741-51.

23. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, Dang CT, Yardley DA, Moy B, et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea after Adjuvant Paclitaxel-Trastuzumab (APT Trial). *Breast Cancer Res Treat.* juin 2015;151(3):589.
24. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Cancer J Villejuif.* 1989;2(9):303-6.
25. Horwitz KB, McGuire WL. Antiestrogens: Mechanism of Action and Effects in Breast Cancer. In: M.D WLM, éditeur. *Breast Cancer:Advances in Research and Treatment, Vol 2: Experimental Biology* [Internet]. Springer US; 1978 [cité 13 janv 2017]. p. 155-204.  
Disponible sur: [http://link.springer.com.gate2.inist.fr/chapter/10.1007/978-1-4757-4673-0\\_5](http://link.springer.com.gate2.inist.fr/chapter/10.1007/978-1-4757-4673-0_5)
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
27. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 9 mars 2013;381(9869):805.
28. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocr Rev.* 16 déc 2008;30(5):465-93.
29. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2007;22(7):1837-40.
30. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, Scheffer GJ, van Rooij I a. J, Laven JSE, et al. Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2016;31(7):1579-87.
31. De Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* févr 2002;77(2):357-62.
32. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2005;112(10):1384-90.

33. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* avr 2005;83(4):979-87.
34. Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* mars 2006;85(3):592-6.
35. Anderson RA, Themmen APN, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2006;21(10):2583-92.
36. 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.* 1 mai 2010;116(9):2099-105.
37. Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, et al. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer.* 1 févr 2010;116(3):592-9.
38. 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.* juill 2010;94(2):638-44.
39. Hamy A-S, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, et al. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online.* mars 2016;32(3):299-307.
40. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril.* nov 1999;72(5):845-51.
41. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2011;47(1):74-83.
42. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):73-9.

43. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2013;142(1):177-85.
44. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2008;47(4):545-9.
45. Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, Nonn L, Beam CA, Dai Y, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mars 2010;3(3):301-11.
46. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 7 janv 2013;31(19):2500-10.
47. Roberts J, Ronn R, Tallon N, Holzer H. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. *Curr Oncol.* août 2015;22(4):e294-304.
48. Klemp JR, Kim SS. Fertility preservation in young women with breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):469-72.
49. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2016;45(5):424-44.
50. 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.* mai 2013;99(6):1503-13.
51. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod.* févr 1995;52(2):365-72.
52. Munhoz RR, Pereira AL, Sasse AD, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 janv 2016;2(1):65-73.

53. Oktay K, Sönmezer 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. *The Oncologist*. sept 2007;12(9):1055-66.
54. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med*. 22 juin 2000;342(25):1919.
55. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet Lond Engl*. 13 mars 2004;363(9412):837-40.
56. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet Lond Engl*. 16 oct 2004;364(9443):1405-10.
57. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian tissue freezing: current status. *Curr Opin Obstet Gynecol*. juin 2015;27(3):222-30.
58. 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*. mars 2008;89(3):567-72.
59. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril*. mai 2011;95(6):2158-61.
60. Olivennes F, Aubard Y. [Treatment of cancer in women and fertility preservation]. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2002;89(9):786-94.
61. 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*. sept 2010;25(9):2239-46.
62. 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*. juill 2012;27(7):2030-5.
63. 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*. juin 2012;27(6):1606-12.

64. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. mars 2016;105(3):755-764.e8.
65. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. juin 2009;18(6):769-76.
66. Huang JYJ, Chian R-C, Gilbert L, Fleischer D, Holzer H, Dermitas E, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg*. juill 2010;200(1):177-83.
67. Lane G. Principles and Practice of Fertility Preservation edited by Jacques Donnez and S Samuel Kim. *Obstet Gynaecol*. 1 janv 2012;14(1):E1-E1.
68. Sonigo C, Grynberg M. [In vitro oocyte maturation for female fertility preservation]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2014;42(9):657-60.
69. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian R-C, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online*. oct 2010;21(4):566-71.
70. Moria A, Das M, Shehata F, Holzer H, Son W-Y, Tulandi T. Ovarian reserve and oocyte maturity in women with malignancy undergoing in vitro maturation treatment. *Fertil Steril*. avr 2011;95(5):1621-3.
71. Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2016;31(3):623-9.
72. Comtet M, Sonigo C, Valdelievre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in breast cancer patients: The state of art in 2014? *Bull Cancer (Paris)*. mai 2015;102(5):443-53.
73. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod*. sept 2003;69(3):1023-31.
74. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. févr 2012;18(1):73-91.

75. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril.* oct 2009;92(4):1360-5.
76. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* déc 2013;100(6):1673-80.
77. 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.* avr 2016;199:146-9.
78. 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.* janv 2003;18(1):90-5.
79. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2005;23(19):4347-53.
80. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2008;26(16):2630-5.
81. Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 26 avr 2016;1-4.
82. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3885-90.
83. Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril.* août 2014;102(2):488-495.e3.

84. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril.* déc 2013;100(6):1681-1685.e1.
85. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2016;101(4):1364-71.
86. Shapira M, Raanani H, Meirow D. IVF for fertility preservation in breast cancer patients--efficacy and safety issues. *J Assist Reprod Genet.* août 2015;32(8):1171-8.
87. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2017;32(1):125-32.
88. Dahhan T, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD010240.
89. Adda-Herzog E, Grynberg M, Parco SL, Sebag-Peyrelevade 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. *Fertil Steril.* 1 sept 2013;100(3):S258.
90. 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.* janv 2012;97(1):125-33.
91. Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online.* déc 2004;9(6):673-9.
92. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril.* avr 2012;97(4):930-4.
93. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* mai 2011;4(2):70-5.

94. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou E. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*. 1 juill 2011;17(4):510-24.
95. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet*. 23 mai 2014;31(7):927-32.
96. INCa\_SYNTHESE\_Reco-2012\_SEIN-infiltrant1.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur:  
[http://www.senologie.com/wp-content/uploads/2013/03/INCa\\_SYNTHESE\\_Reco-2012\\_SEIN-infiltrant1.pdf](http://www.senologie.com/wp-content/uploads/2013/03/INCa_SYNTHESE_Reco-2012_SEIN-infiltrant1.pdf)
97. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early Start of Adjuvant Chemotherapy May Improve Treatment Outcome for Premenopausal Breast Cancer Patients With Tumors not Expressing Estrogen Receptors. *J Clin Oncol*. 1 févr 2000;18(3):584-584.
98. Shannon C, Ashley S, Smith I e. Does Timing of Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer Influence Survival? *J Clin Oncol*. 15 oct 2003;21(20):3792-7.
99. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*. 30 août 2005;93(6):627-32.
100. Sánchez CJ, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz B, Plazaola A, et al. Influence of Timing of Initiation of Adjuvant Chemotherapy Over Survival in Breast Cancer: A Negative Outcome Study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat*. 1 janv 2007;101(2):215-23.
101. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 oct 2006;24(30):4888-94.
102. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. *Breast Cancer Res Treat*. 1 oct 2006;99(3):313-21.
103. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 8 sept 2016.

104. Yu K-D, Fan L, Qiu L-X, Ling H, Jiang Y-Z, Shao Z-M. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. *Oncotarget*. 13 juill 2016.
105. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Tan SL. Embryo morphology, cumulative embryo score, and outcome in an oocyte in vitro maturation program. *Fertil Steril*. févr 2002;77(2):424-5.
106. Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, Craig J, Turner K, McVeigh E, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril*. août 2012;98(2):355-60.
107. Fadini R, Mignini Renzini M, Dal Canto M, Epis A, Crippa M, Caliarì I, et al. Oocyte in vitro maturation in normo-ovulatory women. *Fertil Steril*. avr 2013;99(5):1162-9.
108. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. déc 2007;16 Suppl 2:S175-181.
109. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast Edinb Scotl*. déc 2004;13(6):446-51.
110. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. juin 2006;85(6):1761-5.
111. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. août 2007;29(8):668-71.
112. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The Oncologist*. 2011;16(11):1547-51.
113. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod Oxf Engl*. 7 nov 2016.
114. Pagani O, Azim H. Pregnancy after Breast Cancer: Myths and Facts. *Breast Care Basel Switz*. juin 2012;7(3):210-4.
115. Azim HA, Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther*. févr 2011;11(2):287-98.

116. Pagani O, Price KN, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, et al. Patterns of recurrence of early breast cancer according to estrogen receptor status: a therapeutic target for a quarter of a century. *Breast Cancer Res Treat.* sept 2009;117(2):319-24.
117. Jatoi I, Anderson WF, Jeong J-H, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2301-4.
118. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1 avr 2000;151(7):715-22.
119. Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 juill 2016.
120. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Pauzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2010;149(2):175-7.
121. Robertson AD, Missmer SA, Ginsburg ES. Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy. *Fertil Steril.* févr 2011;95(2):588-91.
122. Sabatini ME, Wolkovich AM, Macklin EA, Wright DL, Souter I, Toth TL. Pronuclear embryo cryopreservation experience: outcomes for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and for fertility preservation in cancer patients. *J Assist Reprod Genet.* mars 2011;28(3):279-84.
123. Johnson LNC, Dillon KE, Sammel MD, Efymow BL, Mainigi MA, Dokras A, et al. Response to ovarian stimulation in patients facing gonadotoxic therapy. *Reprod Biomed Online.* avr 2013;26(4):337-44.
124. 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.* juin 2013;99(7):1994-9.
125. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online.* déc 2014;29(6):722-8.

126. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE, Dickinson KA, Wright DL, Sabatini ME. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet.* avr 2015;32(4):587-96.
127. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2015;33(22):2424-9.
128. C S, C R-J. [Should a systematic fertility preservation be proposed to healthy women carrying a BRCA1/2 mutation?]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2015;43(12):800-5.
129. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, Lynch HT, Ghadirian P, Armel S, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril.* mai 2013;99(6):1724-8.
130. Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, Weideman PC, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? Results from the Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3920-5.
131. Kwiatkowski F, Arbre M, Bidet Y, Laquet C, Uhrhammer N, Bignon Y-J. BRCA Mutations Increase Fertility in Families at Hereditary Breast/Ovarian Cancer Risk. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127363.
132. Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. *Fertil Steril.* avr 2010;93(6):1805-8.
133. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2010;28(2):240-4.

**Vu, le Président du Jury,**  
(Tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(Tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(Tampon et signature)

**Titre de Thèse:** Etude PRESAGE (PRéservation de la fÉrilité par Stimulation ovarienne associée à du tAmoxifène et conGElation ovocytaire ou embryonnaire avant chimiothérapie pour cancer du sein) : Analyse intermédiaire

---

## RESUME

**Introduction :** Le cancer du sein représente la première pathologie maligne de la femme, et touche de nombreuses patientes en âge de procréer. La préservation de la fertilité doit faire partie intégrante de l'offre de soins proposée à ces jeunes femmes. L'étude PRESAGE évalue la faisabilité d'une stimulation ovarienne avant chimiothérapie pour cancer du sein.

**Matériel et méthode :** Il s'agit une analyse intermédiaire de l'étude prospective multicentrique. Les patientes bénéficient d'une stimulation ovarienne de type « random-start », associant de la FSH recombinante et du Tamoxifène. La phase de stimulation est suivie d'une vitrification d'ovocytes et/ou d'embryons. Le critère de jugement principal est le nombre d'ovocytes prélevés. Les critères secondaires évaluent l'impact du type de stimulation et le délai avant chimiothérapie.

**Résultats :** De février 2014 à mars 2016, 50 patientes ont été incluses : 26 ont bénéficié d'une stimulation en phase folliculaire précoce (PFP), 8 en phase folliculaire tardive (PFT) et 16 en phase lutéale (PL) groupe phase. Le taux de succès de la procédure de stimulation ovarienne avec préservation d'au moins un ovocyte ou embryon était de 88% (44/50). La stimulation ovarienne a permis de recueillir en moyenne  $11,6 \pm 6,3$  ovocytes par patiente. Nous ne retrouvons pas d'impact du type de stimulation ovarienne ( $11,37 \pm 6,7$  (PFP) vs  $11 \pm 5,9$  (PFT) vs  $12,38 \pm 6,3$  (PL),  $p=0,79$ ). Le délai moyen d'initiation de la chimiothérapie était de  $24,50 \pm 6$  jours dans le groupe traitement néoadjuvant (N=13) versus  $44,03 \pm 20,5$  dans le groupe traitement adjuvant (N=37),  $p<0,001$ .

**Conclusion:** La stimulation ovarienne en urgence avec association de Tamoxifène et de gonadotrophines avec vitrification ovocytaire/embryonnaire avec permet de proposer une technique fiable et efficace de préservation de la fertilité des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein, sans retarder leur prise en charge ultérieure.

---

## MOTS-CLES

PRESERVATION DE FERTILITE ; CANCER DU SEIN ; STIMULATION OVARIENNE ; TAMOXIFENE ; VITRIFICATION OVOCYTAIRE ; CHIMIOETHERAPIE