

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-218

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE BIOLOGIE MEDICALE

par

Sophie LOUBERSAC

née le 22/06/1989 à Paris XIVème

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2019

SUIVI LONGITUDINAL DE LA CONCENTRATION SERIQUE EN TESTOSTERONE
ET ANDROSTENEDIONE CHEZ DES PATIENTES JEUNES TRAITEES PAR
CHIMIOOTHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN
(PHRC RESOVA)

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thomas FREOUR

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	5
A. Impact des traitements anticancéreux sur les gonades	6
1. <i>Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur clinique</i>	10
2. <i>Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur échographique</i>	10
3. <i>Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur biologique</i>	11
B. Reflet des androgènes dans le fonctionnement ovarien normal et pathologique	12
1. <i>Classification des androgènes</i>	12
2. <i>Biosynthèse des androgènes</i>	12
3. <i>Rôles des androgènes</i>	14
4. <i>Intérêt clinique des androgènes</i>	14
5. <i>Les androgènes: marqueurs de la réserve ovarienne</i>	15
6. <i>Limites des dosages des androgènes (33)</i>	15
II. OBJECTIFS	18
III. MATERIEL ET METHODES	20
A. Population d'étude	20
B. Protocole de l'étude	20
C. Prélèvements sanguins	21
D. Dosage de la testostérone totale	21
E. Dosage de l'androstènedione	21
F. Analyses statistiques	22
IV. RESULTATS	24
A. Caractéristiques de la population	24
B. Concentrations sériques des androgènes au diagnostic	25
C. Concentrations sériques des androgènes pendant et 24 mois après la chimiothérapie	29
D. Corrélation des concentrations sériques d'androgènes	33
E. Statut menstruel à la dernière chimiothérapie et 12 mois après la chimiothérapie	33
F. Grossesses	33
V. DISCUSSION	36
VI. CONCLUSION	44
VII. BIBLIOGRAPHIE	45

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de la cohorte RESOVA.

Figure 1 : Schéma de la folliculogénèse.

Figure 2 : Biosynthèse des androgènes chez la femme.

Figure 3 : Schéma du design de l'étude issu du PHRC RESOVA.

Figure 4 : Concentrations des androgènes au diagnostic pour la cohorte et corrélation avec l'âge des patientes.

Figure 5 : Concentrations des androgènes au diagnostic pour la cohorte en fonction de l'AMH.

Figure 6 : Variations des concentrations sériques d'androstènedione du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Figure 7 : Variations des concentrations sériques de testostérone totale du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt après l'arrêt de la chimiothérapie.

Figure 8 : Corrélation des concentrations sériques d'androgènes au diagnostic.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACI : aménorrhée chimio-induite

AMH : hormone anti-Müllérienne

AMP : assistance médicale à la procréation

CFA : compte de follicules antraux

DHEA : dehydroepiandrosterone

DHEAS : dehydroepiandrosterone sulfate

DHT : Dihydrotestostérone

IOP : insuffisance ovarienne prématurée

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculostimulante

LH : hormone lutéinisante

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le Monde. En France, il est classé au premier rang des cancers de la femme, il y a plus de 50 000 nouveaux cas estimés par an, et il représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme (1). Son incidence a augmenté de manière constante ces dernières années. Parallèlement, la mortalité après cancer du sein a largement diminué ces dix dernières années, atteignant un taux de survie à 5 ans de 85% en France (2). Ces évolutions inverses s'expliquent en partie par l'amélioration de l'efficacité des traitements adjuvants disponibles : la chimiothérapie, la radiothérapie, et l'hormonothérapie, mais également par le dépistage organisé (3). Le dépistage de masse organisé en France chez les femmes de plus de 50 ans a permis un diagnostic à un stade plus précoce de la tumeur permettant une réelle avancée dans la prise en charge de ce cancer.

En dehors de ces femmes concernées par le dépistage de masse, il y a également le cas des femmes plus jeunes âgées de moins de 40 ans qui présentent un cancer du sein. Ces cas sont plus rares, ils représentent environ 22% des femmes diagnostiquées par an en France (1). Chez ces femmes en âge de procréer, le cancer du sein est associé à un pronostic plus défavorable et à une mortalité plus importante que pour les patientes plus âgées (4). Effectivement, ces femmes jeunes non incluses au dépistage de masse, sont diagnostiquées à un stade plus avancé de la tumeur et/ou avec une tumeur plus agressive. En conséquence, pour les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein, les recommandations thérapeutiques actuelles sont de systématiquement associer le traitement chirurgical de la tumeur à une chimiothérapie néoadjuvante (5). La chimiothérapie en complément de la chirurgie a amélioré les taux de survie de ces patientes jeunes.

Suite à l'amélioration de leur pronostic vital, le bien-être et la qualité de vie de ces femmes jeune atteintes d'un cancer du sein sont devenus un enjeu primordial de leur prise en charge. La prévention et le traitement des effets secondaires à court mais aussi à long terme des traitements adjuvants deviennent la problématique majeure des équipes médicales. Ces effets secondaires sont nombreux et peuvent atteindre tous les organes. Cependant, dans cette population en âge de procréer, la fonction reproductive reste une préoccupation majeure. De plus on estime que 70% des

patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteraient avoir un enfant après la fin de leur traitement (6). Or, selon les recommandations de bonne pratiques, ces femmes jeunes en âge de procréer de mauvais pronostic sont habituellement traitées avec une première ligne de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante incluant des molécules gonadotoxiques tel que l'anthracycline et le cyclophosphamide. La mise en place de ces protocoles de chimiothérapie a largement amélioré la survie de ces patientes jeunes mais ils sont associés à un effet gonadotoxique significatif. L'accent a particulièrement été mis dans le dernier plan cancer sur la préservation de la fertilité comme moyen d'amélioration de la qualité de vie des patientes après un cancer (7). Actuellement, les techniques de préservation de fertilité sont relativement complexes et ont des résultats insuffisants pour garantir leur fertilité future (8). De plus, leur mise en œuvre nécessite des traitements hormonaux qui peuvent amplifier la tumeur et retarder l'initiation de la chimiothérapie (9). Cette décision de préserver leur fertilité peut entraîner des conséquences non négligeables sur le pronostic vital de ces patientes (10). Pour mieux apprécier la balance bénéfique/risque des indications de préservation de fertilité chez la femme jeune et leur fournir une information adaptée, il est essentiel d'être en mesure d'évaluer et anticiper l'impact de ces traitements gonadotoxiques. On doit pouvoir déterminer si l'atteinte gonadique sera partielle ou totale, et transitoire ou définitive pour informer et orienter les patientes vers la préservation de leur fertilité.

A. Impact des traitements anticancéreux sur les gonades

Il est difficile de faire un état de lieux précis de l'effet gonadotoxique des traitements anticancéreux.

Les travaux disponibles dans l'espèce humaine sont limités et hétérogènes, et la plupart des connaissances actuelles proviennent de résultats chez l'animal. Il y a différents niveaux d'atteinte des traitements gonadotoxiques : le cas le plus évident à évaluer est l'altération complète de la gamétogenèse constatée après traitement, avec une absence totale de cellules germinales à l'examen histologique de la gonade. La toxicité des traitements sur le fonctionnement de la gonade est clairement identifiée mais a posteriori. Les conséquences des traitements apparaissent moins évidentes lorsque le fonctionnement de la gonade n'est pas

totalemment supprimé, notamment lorsqu'une persistance ou une reprise de la gamétogenèse est constatée, même partielle, et/ou lorsque s'y associent une atteinte de l'appareil reproducteur et de la fonction reproductrice ainsi qu'une altération de la qualité intrinsèque du gamète pouvant entraîner un risque mutagène et tératogène pour le produit de conception avec un éventuel effet transgénérationnel.

En outre, le mécanisme exact, d'altération de la gamétogenèse par la chimiothérapie n'est pas bien compris, même si l'altération de la réserve ovarienne est clairement démontrée (11). La durée de la vie reproductive féminine est directement associée à la réserve ovarienne, qui correspond à un pool de follicules ovocytaires non en croissance, les follicules primordiaux, présents dans le cortex ovarien à un temps spécifique. Dans les ovaires humains adultes, les follicules primordiaux quiescents sont progressivement recrutés pour la croissance folliculaire durant la vie reproductive jusqu'à leur épuisement à la ménopause qui peut survenir plus tôt en cas d'exposition à des molécules gonadotoxiques (**Figure 1**).

Les follicules ont un recrutement initial autonome suivi d'un recrutement cyclique dépendant des hormones gonadotrophines. L'activation des follicules est contrôlée avec précision pour maintenir un équilibre entre croissance et quiescence pendant la vie reproductive. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), l'épuisement du stock de follicules primordiaux induit par la chimiothérapie est le principal risque encouru par les patientes. Ce symptôme n'est pas prévisible, il y a une grande disparité entre les femmes. En effet le pool initial de follicules primordiaux et la vitesse du recrutement folliculaire ne sont pas uniformes chez toutes les femmes. Certains facteurs personnels, génétiques, et environnementaux peuvent influencer la cinétique de l'épuisement du stock de follicules. De plus, les répercussions de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne sont dépendantes de l'âge de la femme, du type de chimiothérapie, des doses prescrites et de la susceptibilité individuelle (12).

Actuellement, la prise en charge des femmes en âge de procréer et les propositions de préservation de la fertilité sont basées sur des données relativement préliminaires, tant en termes d'évaluation de la fonction ovarienne que de prédiction de celle-ci après traitement. Elle ne juge pas de l'intégrité de la fonction reproductrice et de la qualité intrinsèque des gamètes.

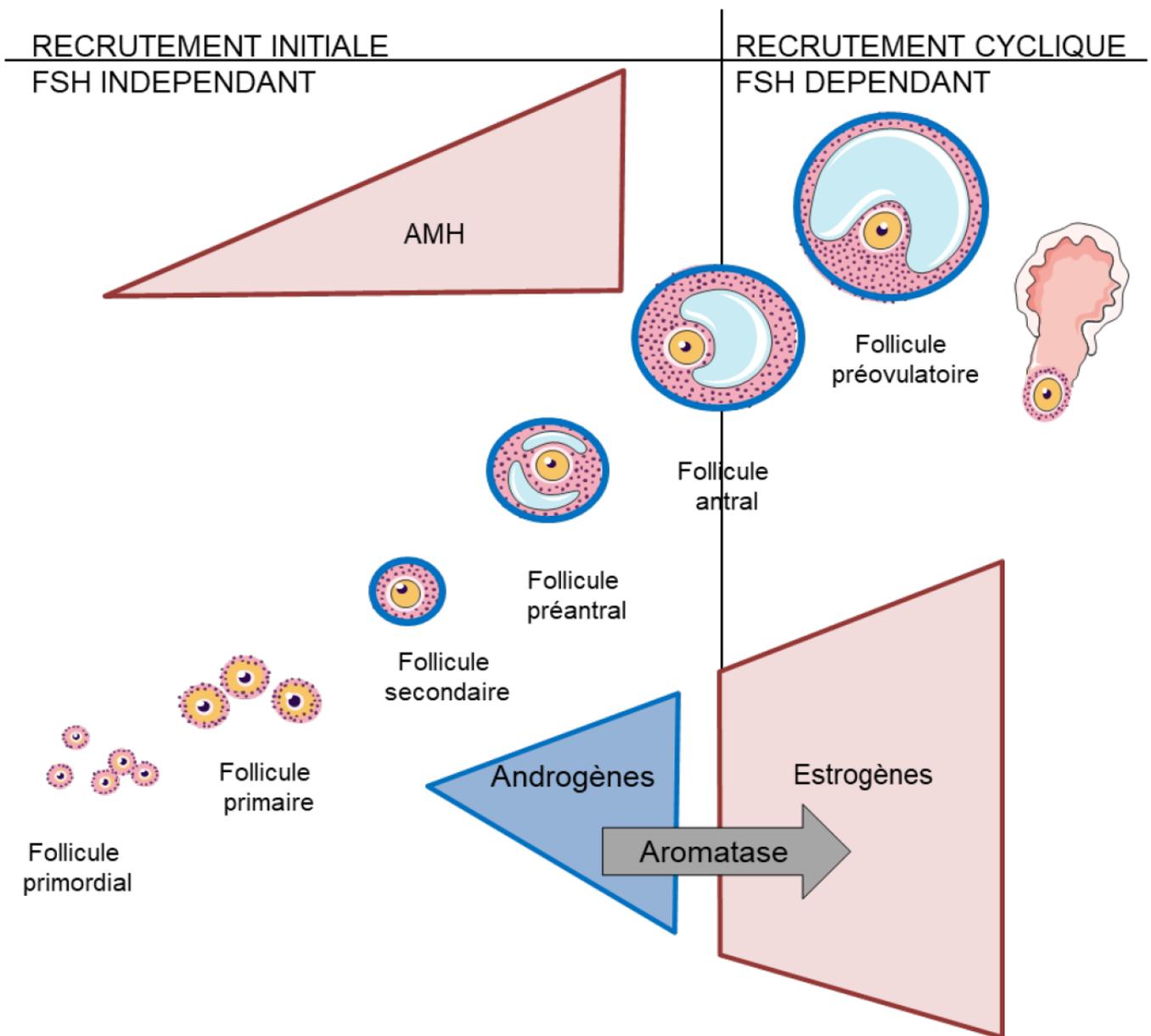


Figure 1: Schéma de la folliculogénèse.

La folliculogénèse progresse des follicules primordiaux au follicule ovulatoire grâce à un recrutement initial puis cyclique. Après l'ovulation, le follicule restant forme le corps jaune.

Les follicules sont constitués de l'ovocyte au centre (en noir), des cellules de la granulosa (en rose) et à partir du follicule secondaire des cellules de la thèque en périphérie (en bleu). La folliculogénèse est sous contrôle hormonal, à partir du follicule antral. Les gonadotrophines, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) stimulent la prolifération des cellules de granulosa, la différenciation des cellules thécales et la stéroïdogénèse.

La synthèse de l'AMH se déroule dans les cellules de la granulosa. Les androgènes sont produits en réponse à la stimulation de la LH dans les cellules de la thèque puis les androgènes sont convertis en œstrogènes par une activité aromatasase dans les cellules de la granulosa.

L'appréciation de la fertilité de la femme se basant seulement sur la réserve ovarienne reste limitée de plus cette évaluation de la réserve ovarienne s'appuie sur des marqueurs indirects : cliniques, échographiques et biologiques.

1. Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur clinique

La dysfonction ovarienne peut se présenter sous différentes formes cliniques : allant des troubles du cycle ovulatoire, à l'aménorrhée transitoire ou définitive. L'irrégularité des cycles ou une aménorrhée transitoire sont fréquentes pendant la chimiothérapie et certaines patientes peuvent retrouver un cycle normal dans les 6 à 24 mois suivant la fin du traitement (13). Une définition commune a été proposée pour définir l'aménorrhée chimio-induite (ACI) : elle correspond à une aménorrhée qui dépasse 6 mois chez une femme qui n'était pas ménopausée au moment du diagnostic.

L'ACI peut être d'apparition précoce (survenant dans l'année qui suit le début de la chimiothérapie) ou plus tardive. Elle peut également être transitoire ou définitive, puisqu'une réapparition des règles après 24 à 29 mois d'ACI est décrite (14). L'aménorrhée a pendant longtemps été utilisée comme un indicateur clinique d'une altération de la fonction ovarienne secondaire à une chimiothérapie. Or, ce marqueur est imparfait et la présence ou l'absence de règles ne reflète pas précisément la réserve ovarienne (15). Il a été montré chez des jeunes femmes des stigmates biologiques annonciateurs d'une fonction ovarienne perturbée alors qu'elles étaient parfaitement réglées (16). En conséquence l'ACI est un marqueur clinique d'apparition relativement tardif et faiblement associé à la réserve ovarienne résiduelle chez les patientes en âge de procréer survivantes d'un cancer.

2. Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur échographique

Le compte de follicules antraux (CFA) est un bon examen pour estimer la réserve ovarienne. Le nombre de follicules antraux à l'échographie chute rapidement pendant la chimiothérapie (17). Il existe une corrélation entre CFA en pré chimiothérapie et l'ACI (18). Cependant, le CFA pose le problème de la variabilité intra opérateur. De plus le CFA doit être réalisé en première partie de cycle (phase

folliculaire précoce), ce qui représente une contrainte supplémentaire d'organisation pour une évaluation en urgence de la réserve ovarienne.

3. Impact des traitements anti-cancéreux sur la réserve ovarienne: marqueur biologique

Parmi les nombreux marqueurs biologiques de la réserve ovarienne, l'hormone anti-Müllérienne (AMH) a montré sa nette supériorité sur l'hormone folliculostimulante (FSH) ou l'inhibine B, avec une meilleure corrélation avec le nombre de follicules antraux (19).

L'AMH a été identifiée comme le biomarqueur le plus fiable pour évaluer la réserve ovarienne, spécialement dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (AMP). L'AMH est un peptide synthétisé dans l'ovaire par les cellules de la granulosa des follicules en développement, du follicule primordial au follicule préantral (**Figure 1**). Il a été validé comme le gold standard pour évaluer en routine la réserve ovarienne de la femme en âge de procréer et prédire la réponse à la stimulation ovarienne en Fécondation in vitro (FIV). En plus de son intérêt clinique reconnu, il présente plusieurs avantages comme biomarqueur : il est dosable en routine rapidement à partir d'un échantillon sanguin, il est reproductible et stable au cours du cycle menstruel. L'AMH peut être utilisé pour mesurer objectivement, y compris dans l'urgence à tout moment du cycle, la réserve ovarienne de la femme en pré et post chimiothérapie (20). Il présente néanmoins certaines limites. En effet, il nécessite d'être interprété sans contraceptif, il ne prédit pas les chances de grossesse spontanée (21) et son intérêt en oncofertilité reste à confirmer (22). L'amélioration des techniques de dosage avec des méthodes ultra sensibles semble être une voie d'avenir pour apprécier la fonction ovarienne persistante ou son recouvrement chez les femmes après une chimiothérapie (23).

L'AMH apparaît donc comme bon candidat pour l'évaluation et le suivi de la fonction ovarienne, mais il n'explore que la fonction de la granulosa au sein de l'ovaire et ne permet pas de prédire la capacité d'une femme à concevoir de manière spontanée (21).

B. Reflet des androgènes dans le fonctionnement ovarien normal et pathologique

1. Classification des androgènes

Les androgènes appartiennent à la famille des stéroïdes comme les œstrogènes, les glucominéralocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Les stéroïdes sont un groupe de lipides dérivant des triterpénoïdes se caractérisent par la présence d'un noyau stérane.

Les androgènes et les estrogènes sont des hormones sexuelles. Elles sont impliquées dans une grande variété d'effets biologiques physiologiques et pathologiques dans de nombreux tissus. Mais en particulier, elles jouent un rôle déterminant dans le développement et le maintien fonctionnel des organes reproducteurs mâles et femelles.

Les principaux stéroïdes pertinents pour leurs effets androgéniques chez la femme, par ordre décroissant de concentration sérique, sont la Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), la Dehydroepiandrosterone (DHEA), l'androstènedione, la testostérone et la Dihydrotestostérone (DHT) (24).

2. Biosynthèse des androgènes

Les androgènes sont produits à partir du cholestérol dans les glandes surrénales et dans les ovaires. Les proportions de synthèse par ces différents organes varient en fonction du type androgène. La DHEA et le sulfate de DHEA proviennent principalement des glandes surrénales (25). La testostérone, la DHT et l'androstènedione sont secrétées à part égal par les ovaires et les surrénales (24). En supplément pour les androgènes bioactifs (testostérone, DHT), une contribution à leur synthèse provient de la conversion périphérique (au niveau du foie, du tissu adipeux et de la peau) de précurseurs des androgènes (androstènedione, DHEA et DHEAS).

La **Figure 2** schématise la biosynthèse des androgènes dans les trois principaux lieux de production (26). Au sein de l'ovaire, la stéroïdogénèse est compartimentée : la synthèse de l'androstènedione et de la testostérone se déroule dans les cellules thécales, sous la régulation de l'hormone lutéinisante (LH). Ces androgènes seront ensuite aromatisés en estrogènes (estrone et œstradiol) dans les cellules de la granulosa grâce à la P450 aromatasase dont l'activité est stimulée par la FSH (26).

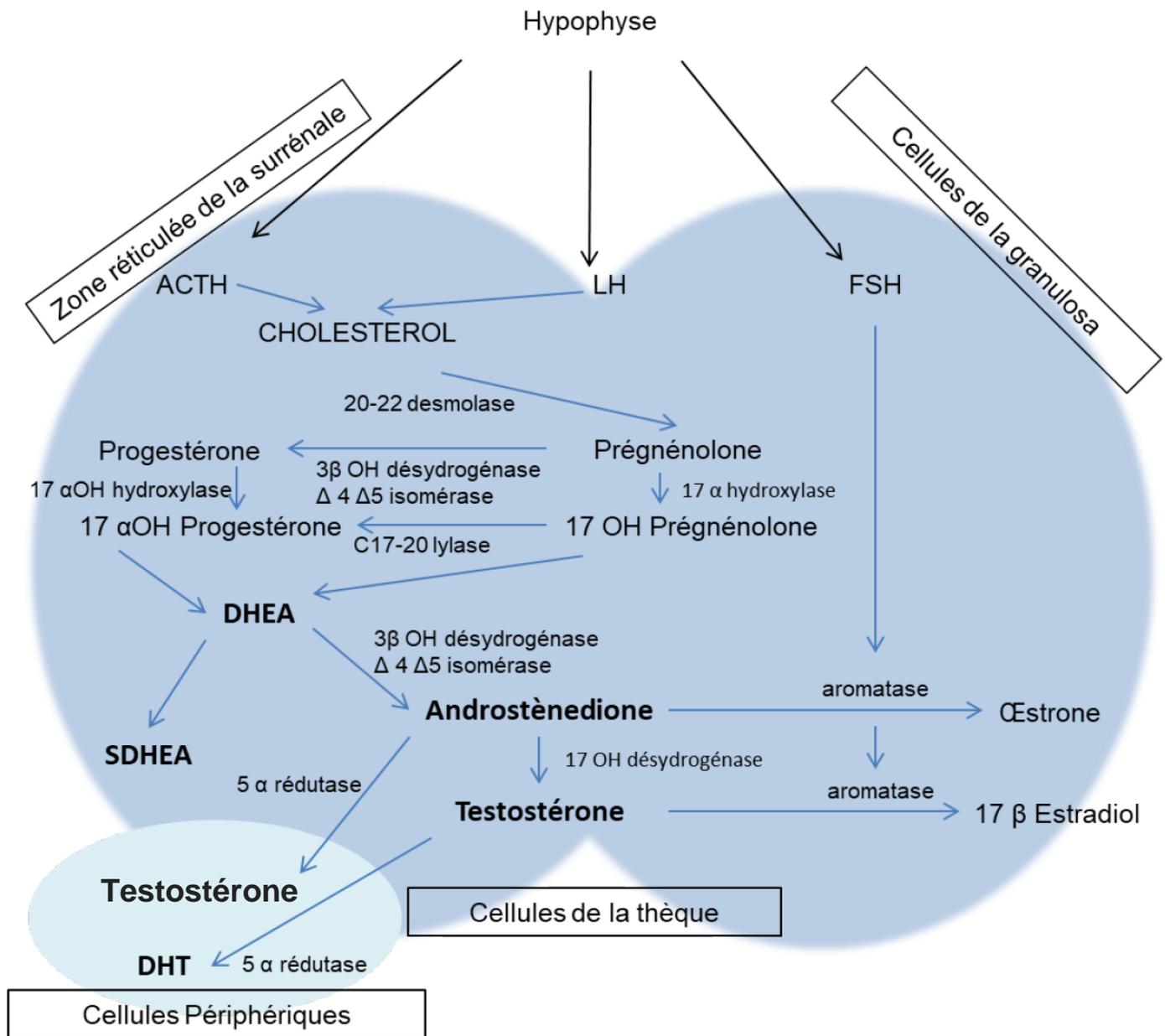


Figure 2: Biosynthèse des androgènes chez la femme.

Reproduit à partir de *Taieb et al, 2012*.

La production des androgènes peut s'effectuer dans l'ovaire, les surrénales ou résulter d'une conversion périphérique. Les ovaires et les surrénales possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse des androgènes à partir du cholestérol. Les androgènes synthétisés dans les cellules de la thèque interne sont ensuite aromatisés en œstrogènes dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase dont l'activité est stimulée par l'hormone folliculostimulante (FSH). Dans les corticosurrénales, la synthèse des androgènes est sous la régulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Enfin, dans les tissus périphériques, les androgènes circulants (testostérone et androstènedione) sont métabolisés en dihydrotestostérone (DHT) et en testostérone.

Dans les surrénales, la synthèse des androgènes se déroule dans la zone réticulée sous le contrôle de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Enfin, dans les tissus périphériques, les androgènes circulants (testostérone et androstènedione) sont métabolisés principalement en DHT.

3. Rôles des androgènes

Il faut distinguer les précurseurs des molécules actives. Seule la testostérone et la DHT se lient directement aux récepteurs des androgènes, tandis que les autres, la DHEAS, la DHEA, l'androstènedione sont des précurseurs des androgènes actifs nécessitant une conversion en testostérone et/ou en DHT pour exercer des actions androgènes. Les androgènes jouent un rôle déterminant dans le développement et le maintien fonctionnel des organes reproducteurs mâles et femelles (27). Les androgènes folliculaires servent de précurseurs aux œstrogènes. Il a été démontré dans des études récentes que les androgènes étaient indispensables à la folliculogénèse normale, mais le mécanisme n'est pas encore élucidé (28).

4. Intérêt clinique des androgènes

Les androgènes, en quantité excessive et insuffisante, sont impliqués dans des troubles de la santé reproductive chez la femme. Les preuves cliniques soutenant un rôle direct des androgènes dans la fonction ovarienne proviennent des résultats selon lesquels les femmes exposées à un excès androgénique d'origine endogène (l'hyperplasie surrénalienne congénitale), ou exogène (testostérone chez les femmes transgenres) présentent des ovaires polykystiques (29) (30). Des études pharmacologiques in vitro montrent également que des androgènes, notamment la testostérone, et l'androstènedione, améliorent la croissance et le développement du follicule (31). Cela soutient le rôle des androgènes dans la stimulation du développement folliculaire et dans la dynamique globale du pool folliculaire.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une affection commune causant une anovulation et une infertilité, est associé à une hyperandrogénie clinique et/ou biologique. Dans le SOPK, la sécrétion de LH est accrue, mais la sécrétion de FSH reste normale. En conséquence, la LH augmente la production des androgènes dans les cellules de la thèque, tandis que l'activité de l'aromatase n'est pas régulée à la hausse par la FSH dans les cellules de la granulosa, ce qui entraîne une surproduction des androgènes dans l'ovaire des patientes SOPK (32).

5. Les androgènes: marqueurs de la réserve ovarienne

Les mécanismes de l'insuffisance ovarienne prématurée induite par la chimiothérapie impliquent tous les stades et les types de cellules folliculaires, altérant à la fois la réserve ovarienne et les fonctions hormonales par des dommages directs et indirects (11). Dans la folliculogénèse, les cellules de la granulosa et les cellules thécales des follicules en croissance sont particulièrement sensibles à la chimiothérapie. L'AMH permet de suivre l'activité des cellules de la granulosa dans l'ovaire. Pour évaluer les fonctions hormonales et l'activité des cellules de la thèque, les androgènes semblent être un marqueur intéressant pour apprécier le fonctionnement ovarien dans sa globalité. Parmi les androgènes, les arguments pour limiter notre étude à l'androstènedione et la testostérone, reposent sur le fait qu'il s'agit d'androgènes avec une synthèse folliculaire importante et qu'ils sont le reflet du fonctionnement des cellules thécales de l'ovaire. De plus ils sont circulants, et dosables en routine.

6. Limites des dosages des androgènes (33)

Les plages normales des concentrations sériques en androgènes chez la femme restent à ce jour mal définies.

La principale difficulté dans l'exploration biologique de la fonction androgénique chez la femme réside dans le choix des techniques de dosage. Pour le dosage de la testostérone et de l'androstènedione, une très grande majorité des laboratoires qui proposent cette détermination utilisent des méthodes automatisées et directes, c'est-à-dire sans extraction préalable du stéroïde avant le dosage immunologique (34). Si ce type de technique est acceptable chez l'homme adulte, les valeurs obtenues chez la femme sont largement surestimées et induisent de ce fait une interprétation inadéquate. La technique de dosage directe n'a pas prouvé sa fiabilité, elle n'est pas recommandée comme technique de référence pour l'exploration de la fonction androgénique chez la femme actuellement (35). Par ailleurs, ces dosages peuvent donner des résultats très différents d'une technique à l'autre et en conséquence des valeurs de références variables d'une méthode à l'autre. En conséquence, pour répondre avec précision aux concentrations faibles observées chez la femme, à ce jour les techniques recommandées pour le dosage des androgènes chez la femme sont soit les méthodes de référence la chromatographies en phase gazeuse ou en phase liquide couplées à la spectrométrie de masse (34), soit les méthodes de radio-immunoassay (RIA) après extraction et/ou chromatographie de l'échantillon (36) (37).

Mais ces techniques sont lourdes, longues, non automatisée, entraînant des limites de temps, de fiabilité des résultats et rendant leur utilisation compliquée en routine. La mesure des androgènes chez les femmes nécessite des tests sensibles avec la capacité de détecter des niveaux bas dans une plage étroite avec précision.

La nouvelle trousse d'immunodosage direct DiaSorin sur l'automate LIAISON XL a pour objectif de répondre à ces exigences analytiques pour le dosage de l'androstènedione et la testostérone totale.

II. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude prospective multicentrique basée sur les données du PHRC RESOVA est de décrire les variations de concentration sérique de l'androstérone et de la testostérone totale pendant la durée de la chimiothérapie et sur 24 mois de suivi post chimiothérapie.

L'objectif secondaire de ce travail était d'identifier une éventuelle association entre les variations de concentration sérique en androgènes et les variations de l'AMH sérique.

Echantillons N°

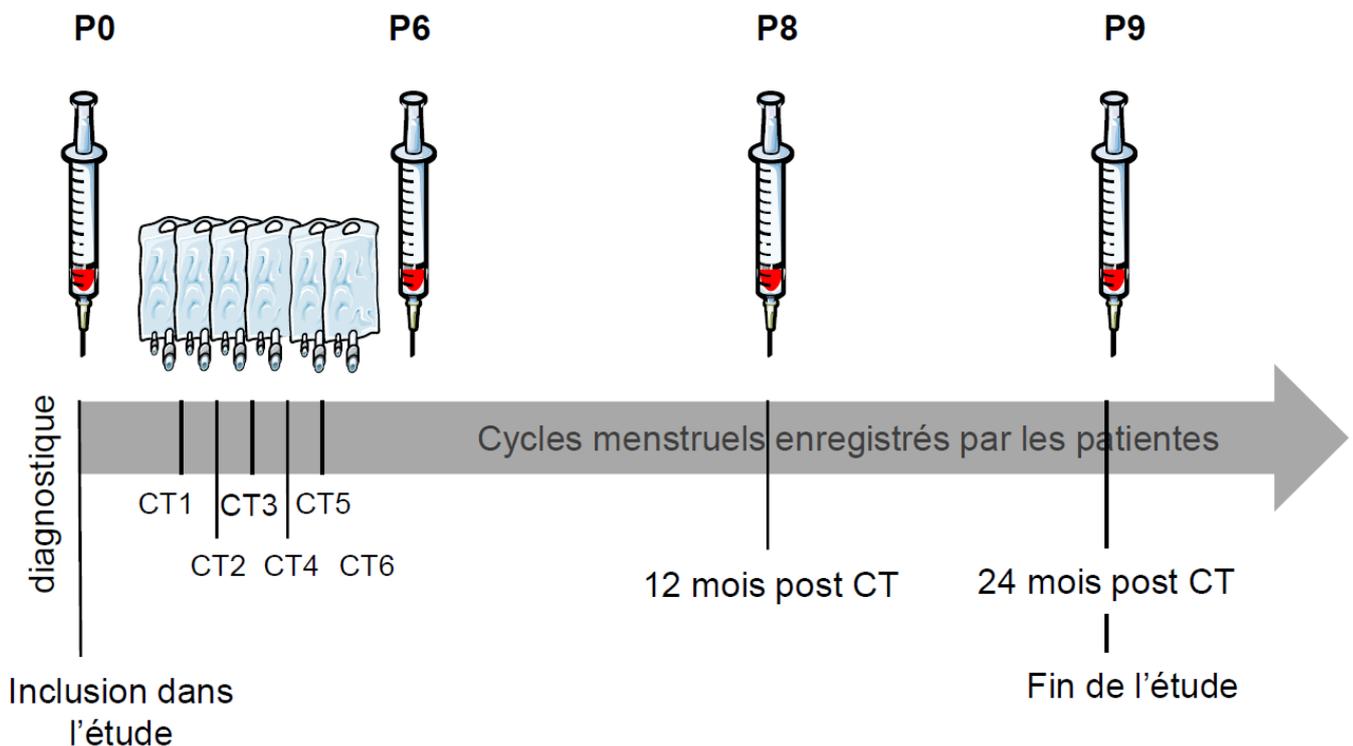


Figure 3: Schéma du design de l'étude issu du PHRC RESOVA.

Les patientes étaient incluses de cette étude observationnelle, prospective et multicentrique au diagnostic et suivies jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Le protocole de l'étude prévoyait 4 visites réparties du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (CT). Un prélèvement sanguin et un entretien médical ont été réalisés à chaque visite, à l'inclusion au diagnostic (échantillon P0), avant le 6^{ème} et dernier cycle de chimiothérapie (échantillon P6), à 12 mois (échantillon P8-P9) et 24 mois après la fin du protocole de chimiothérapie (échantillon P9).

Les patientes enregistreraient la survenue de leur menstruation durant toute la durée de l'étude.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Population d'étude

Cette étude multicentrique, observationnelle et prospective ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01114464) identifiée NCT01114464) a été approuvée par le comité éthique local. Toutes les patientes ont fourni un consentement écrit éclairé avant de débiter l'étude. Un total de 250 patientes étaient éligibles. Des patientes âgées de 18 à 40 ans, atteintes d'un cancer du sein (T0eT4, N1eN3, M0) avec l'indication d'un traitement néo adjuvant ou adjuvant ont été recrutées entre janvier 2010 à juillet 2011 dans 11 centres de luttés contre le cancer (CLCC) (Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Montpellier, Paris, Reims, Rennes et Nantes). Les patientes étaient exclues si elles étaient ménopausées, si elles avaient un antécédent néoplasique traité par chimiothérapie ou une comorbidité ou un antécédent en lien avec la fertilité.

B. Protocole de l'étude

Les patientes étaient incluses dans la cohorte de cette étude observationnelle, prospective et multicentrique au diagnostic et suivies pendant la chimiothérapie (6-8 mois) puis jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Le protocole de l'étude prévoyait 4 visites réparties du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Un prélèvement sanguin et un entretien médical ont été réalisés à chaque visite, à l'inclusion qui était réalisée au diagnostic (échantillon P0), avant le 6^{ème} et dernier cycle de chimiothérapie (échantillon P6), à 12 mois (échantillon P8) et 24 mois (échantillon P9) après la fin du protocole de chimiothérapie. (**Figure 2**)

Lors de visite d'inclusion (P0), la signature des consentements et la remise du carnet de suivi de leurs cycles menstruels étaient réalisées. Les patientes étaient invitées à enregistrer la survenue de leur menstruation durant toute la durée de l'étude. Les données cliniques (poids, retour des règles) ont été renseignées dans une base de données accessible sur internet et sécurisée (eCRF).

C. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés à l'inclusion et avant le 6^{ème} et dernier cycle de chimiothérapie, et à 12 mois et 24 mois après la dernière cure de chimiothérapie. Deux tubes secs de 5ml ont été prélevés, ils ont été traités en moins de 2 heures. Après coagulation et centrifugation, le sérum a été aliquoté et les tubes stockés à -80 C pour être transférés au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes pour une analyse centralisée.

D. Dosage de la testostérone totale

Tous les tests pour la détermination quantitative de la testostérone totale ont été effectués, entre janvier et août 2019, dans le même laboratoire sur l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL à Nantes, France par un dosage immunologique direct de compétition par chimioluminescence (CLIA) selon les instructions du fabricant. Chaque série d'essais de 100 dosages (1 réactif Integra) a été validé par 2 niveaux de contrôle interne en début et fin de série. Les valeurs de testostérone totale sont présentées en concentration en ng/ml (facteur de conversion à nmol/l= 3,47 ng/ml). La limite inférieure de la détection était de 0,10 ng/ml. La limite inférieure de quantification était de 0,16 ng/ml. Le domaine de mesure était de 0,05 à 15 ng/ml. Le coefficient de variation (CV) de répétabilité (précision intra-analyse) était compris entre 3,2% et 7,3% et le CV de reproductibilité (inter-analyse précision) était compris entre 7,1% et 14%.

E. Dosage de l'androstènedione

Tous les tests pour la détermination quantitative de l'androstènedione ont été effectués, entre janvier et août 2019, dans le même laboratoire sur l'automate d'immunoanalyse LIAISON® XL à Nantes, France par un dosage immunologique direct de compétition par chimioluminescence (CLIA) selon les instructions du fabricant. Chaque série d'essais de 100 dosages (1 réactif Integra) a été validé par 2 niveaux de contrôle interne en début et fin de série. Les valeurs d'androstènedione sont présentées en concentration en ng/ml (facteur de conversion à nmol/L= 3,49 ng/ml). La limite inférieure de la détection était de 0,24 ng/ml. La limite inférieure de quantification était de 0,30 ng/ml. Le domaine de mesure était de 0,24 à 10 ng/ml. Le coefficient de variation (CV) de répétabilité (précision intra-analyse) était compris

entre 1% et 2,6% et le CV de reproductibilité (inter-analyse précision) était compris entre 2,4% et 9,7%.

F. Analyses statistiques

Pour les mesures des concentrations sériques de testostérone totale et d'androstènedione inférieures aux limites de détection des trousse de dosage respectives, la valeur du seuil de détectabilité a été attribuée arbitrairement à chaque valeur. Ces valeurs minimums mesurables appelées valeur inférieure (VI), varient selon les trousse de dosages. En conséquence, respectivement pour la testostérone les valeurs <0,1 ng/ml était remplacées par la VI=0,1 ng/ml et pour l'androstènedione les valeurs <0,24 ng/ml étaient remplacées par la VI=0,24 ng/ml.

La variation cumulée à chaque visite correspond à l'expression en % de la variation des concentrations de testostérone ou d'androstènedione entre le niveau basal (P0) et tout autre point dans le temps (P6 : après la 6^{ème} chimiothérapie, P8 : 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie et P9 : 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie). La variation cumulée a été calculée comme le rapport entre les 2 valeurs de testostérone ou d'androstènedione selon la formule suivante :

$$\text{DeltaP0Px} = ((\text{PxP0}) * 100) / (\text{P0-VI}).$$

Tout niveau de testostérone totale <0,1 ng/ml ou de androstènedione <0,24 ng/ml atteint au cours de la chimiothérapie a conduit à un taux de diminution de 100%.

La variation cumulée entre deux visites était calculée selon la formule suivante :
 $\text{DeltaPxP}(x+1) = \text{deltaP0P}(x+1) - \text{deltaP0Px}.$

Le test de Mann-Whitney et des tests de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour la comparaison des groupes et le coefficient de Spearman pour les études de corrélation. Le logiciel GraphPad Prism (version 5) était utilisé. Une valeur p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

A. Caractéristiques démographiques (n=250)

Age (ans)	34,8 ±3,3
< 30 ans (n=35)	14%
[30-34[ans (n=77)	31%
[35-40[ans (n=138)	55%
Grossesse(s) antérieure(s) au cancer (n=188)	75%
Nombre d'enfants avant le diagnostic	2 ±0,6
Délai de conception >6 mois (n=29)	12%
BMI (kg/m ²)	23,7 ±3,3
Tabagisme actif (n=79)	32%
Antécédents familiaux de cancer du sein (n=115)	46%
Mutation BRCA 1/2 (n=26)	10%

B. Caractéristiques histologiques

Carcinome canalaire infiltrant (n=229)	92%
Carcinome lobulaire infiltrant (n=13)	5%
autre histologicalie (n=7)	3%
Grade II-III (n=234)	94%
Positivité des récepteurs hormonaux (n=169)	68%
Sur-expression de HER2 (n=69)	28%
Poitivité d'un ou plusieurs ganglions axillaire (n=129)	52%
Chirurgie conservatrice (n=136)	54%

C. Détails de la chimiothérapie

Néoadjuvante (n=76)	30%
<i>Régime de chimiothérapie</i>	
FEC (n=12)	5%
FEC-T (n=221)	88%
AC-T (n=1)	0,4%
T (n=14)	6%
Doses d'anthracyclines (mg/m ²)	278 ±58
Doses de cyclophosphamides (mg/m ²)	1462 ±427
Doses de taxane doses (mg/m ²)	303 ±49,3
Nombre de cycles de chimiothérapie	6,1 ±0,9
Trastuzumab en co-traitement (n=63)	25%
Analogue de la GnRH pendant la chimiothérapie (n=9)	4%
Cryopreservation ovarienne avant la chimiothérapie (n= 5)	2%
Tamoxifen (n=159)	64%

Tableau 1: Caractéristiques de la population de la cohorte RESOVA

Les résultats sont présentés en pourcentage ou en moyenne ± écarts types

A. Détails demographique de la cohorte RESOVA (n=250).

B. Caractéristiques histologique de la cohorte RESOVA (n=250).

C. Détails de la prise en charge thérapeutique de la cohorte RESOVA (n=250).

FEC= 5-Fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide- T= taxanes –AC=Adriamycine, cyclophosphamide

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Un total de 250 femmes ont été incluses dans la cohorte du PHRC RESOVA. Le **Tableau 1** présente les caractéristiques générales de la population, les caractéristiques histologiques de la tumeur et de la chimiothérapie reçue. L'âge médian au diagnostic était de 34,8 ans [24,8-40 ans]. Au diagnostic, 75% des femmes avaient des enfants (n=188).

Les patients avaient un diagnostic prédominant de carcinome canalaire invasif (92%) de grade II-III (94%). La plupart des patientes (n=221 soit 88%) ont reçu le régime de polychimiothérapie standard séquentielle à base d'antracyclines et de cyclophosphamides, suivi par des taxanes : «5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide (FEC) / « taxane » consistant en 3 cycles « FEC » consécutifs. (5-fluorouracile 500 mg/m², épirubicine 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg / m²), suivie de 3 cycles de taxanes (docétaxel 100 mg/m²), répété tous les 21 jours. Les doses moyennes d'antracyclines, de cyclophosphamides et de taxanes reçues étaient de 278,1462 et 303 mg/m² respectivement. Un traitement par trastuzumab a été administré à 25% des patientes (n=63).

Neuf patientes (4%) ont reçu un traitement par agoniste du GnRH au cours de la chimiothérapie. Cinq patientes ont bénéficié d'une cryoconservation du cortex ovarien avant le début de la chimiothérapie. Comme la stratégie chirurgicale reposait sur le retrait de quelques bandes de cortex ovarien, et pas sur le retrait de l'ovaire entier, nous avons postulé que l'impact de la chirurgie sur l'ovaire résiduel devrait être minimal. De plus, ces patients avaient une AMH basale moyenne de 5,93 ng/ml, tombant à 3,11 ng/ml après le 1er cycle de chimiothérapie, ce qui est comparable à ce qui était observé dans toute la cohorte. En conséquence, nous avons décidé de les inclure dans l'analyse. Un traitement par tamoxifène a été initié chez 64% des patientes (n=159) à la suite de la chimiothérapie.

B. Concentrations sériques des androgènes au diagnostic

Au diagnostic, les 229 patientes exploitables présentaient une concentration sérique en androstènedione moyenne de 1,68 ng/ml (IC95% [1,57-1,78]), médiane=1,62ng/ml) (**Figure 4. A**) et une concentration sérique en testostérone totale moyenne de 0,20 ng/ml (IC95% [0,19-0,22]), médiane 0,17 ng/ml). (**Figure 4. C**)

Le test de Spearman n'a pas montré de corrélation significative entre l'âge des patientes et les concentrations sériques en testostérone totale et en androstènedione au diagnostic. (**Figure 4. B, D**)

Le test de Spearman a montré une corrélation positive significative entre la concentration sérique de l'androstènedione et la concentration sérique de l'AMH au diagnostic ($r=0,24$, $p=0,0002$), et entre la concentration sérique en testostérone totale et la concentration sérique de l'AMH au diagnostic ($r=0,14$, $p=0,0346$) (**Figure 5. A, C**).

Trois classes d'AMH ont été constituées selon les seuils généralement admis dans la littérature : les patientes avec une AMH de moins de 1,5 ng/ml (faible réserve ovarienne), les patientes avec une AMH entre 1,5 ng/ml et 5 ng/ml (réserve ovarienne normale) et les patientes avec une concentration sérique d'AMH de plus de 5 ng/ml (réserve ovarienne élevée) (**Figure 5. B, D**).

Pour les concentrations d'AMH de moins de 1,5 ng/ml, la concentration moyenne d'androstènedione est de 1,34 ng/ml (IC95% [1,14-1,53], médiane=1,34 ng/ml, $n=43$), et la concentration moyenne de testostérone est de 0,18 ng/ml (IC95% [0,15-0,22], médiane=0,15 ng/ml, $n=43$).

Pour les concentrations d'AMH entre 1,5 ng/ml et 5 ng/m, la concentration moyenne d'androstènedione est de 1,67 ng/ml (IC95% [1,50-1,73], médiane=1,60 ng/ml, $n=124$), et la concentration moyenne de testostérone est de 0,20 ng/ml (IC95% [0,18-0,22], médiane=0,17 ng/ml, $n=123$).

Une concentration élevée en AMH (>5 ng/ml) a été observée chez 68 patients (27,2%), ce qui suggère fortement un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (38). Dans ce sous-groupe, l'âge moyen était de 32,3 ans, la concentration moyenne en androstènedione au moment du diagnostic était de 1,76 ng/ml (IC95% [1,67-2,16], médiane=1,92 ng/ml, $n=56$), et celle de testostérone totale au moment du diagnostic était de 0,22 ng/ml (IC95% [0,19-0,26], médiane=0,19 ng/ml, $n=56$).

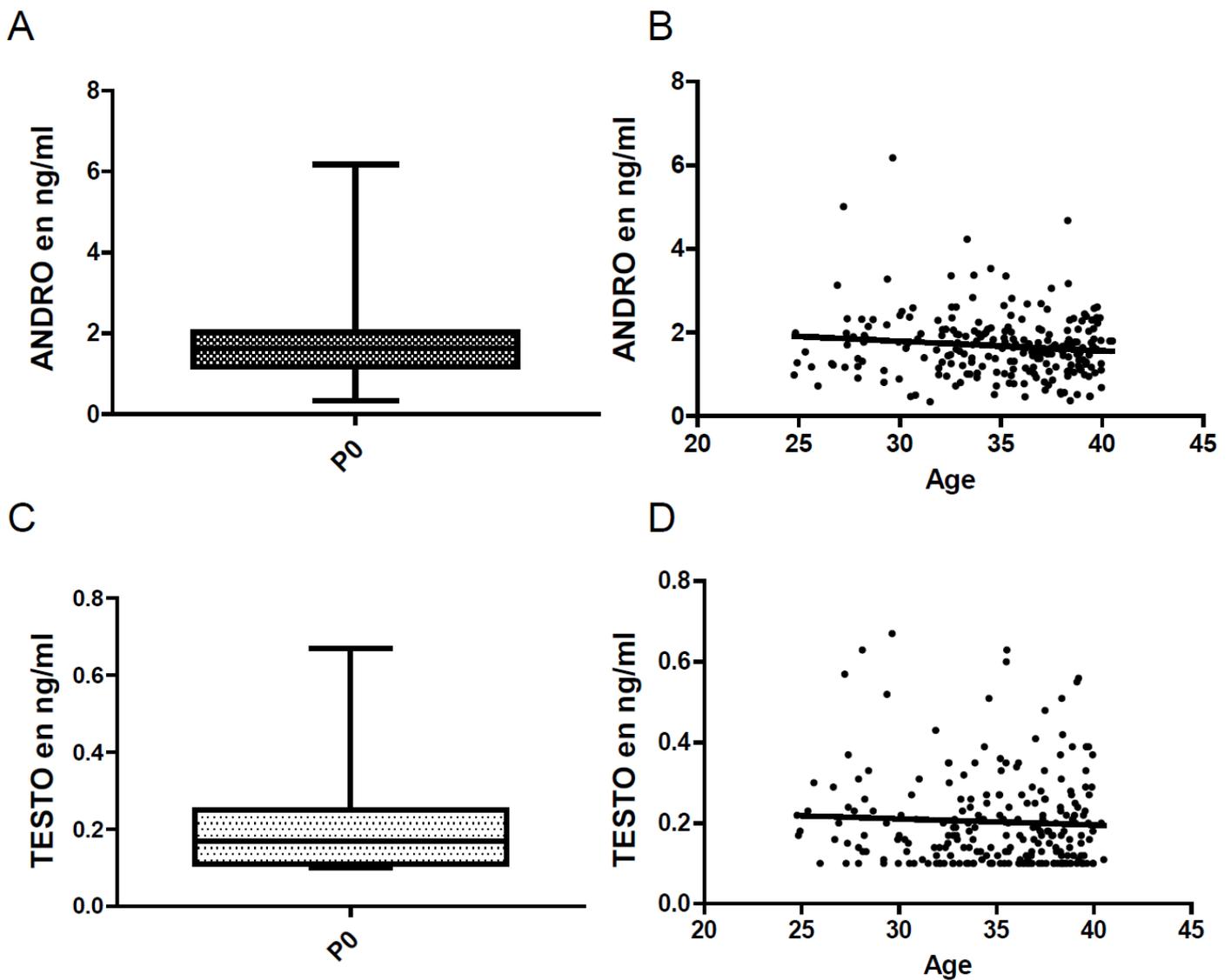


Figure 4: Concentrations des androgènes au diagnostic pour la cohorte et corrélation avec l'âge des patientes.

A-B Concentrations sériques d'androstènedione au diagnostic en ng/ml (n= 229) et selon l'âge des patientes(B).

C-D Concentrations sériques de testostérone totale au diagnostic en ng/ml (n= 228) et selon l'âge des patientes(B).

ANDRO: androstènedione, TESTO: testostérone totale, P0: échantillons au diagnostic

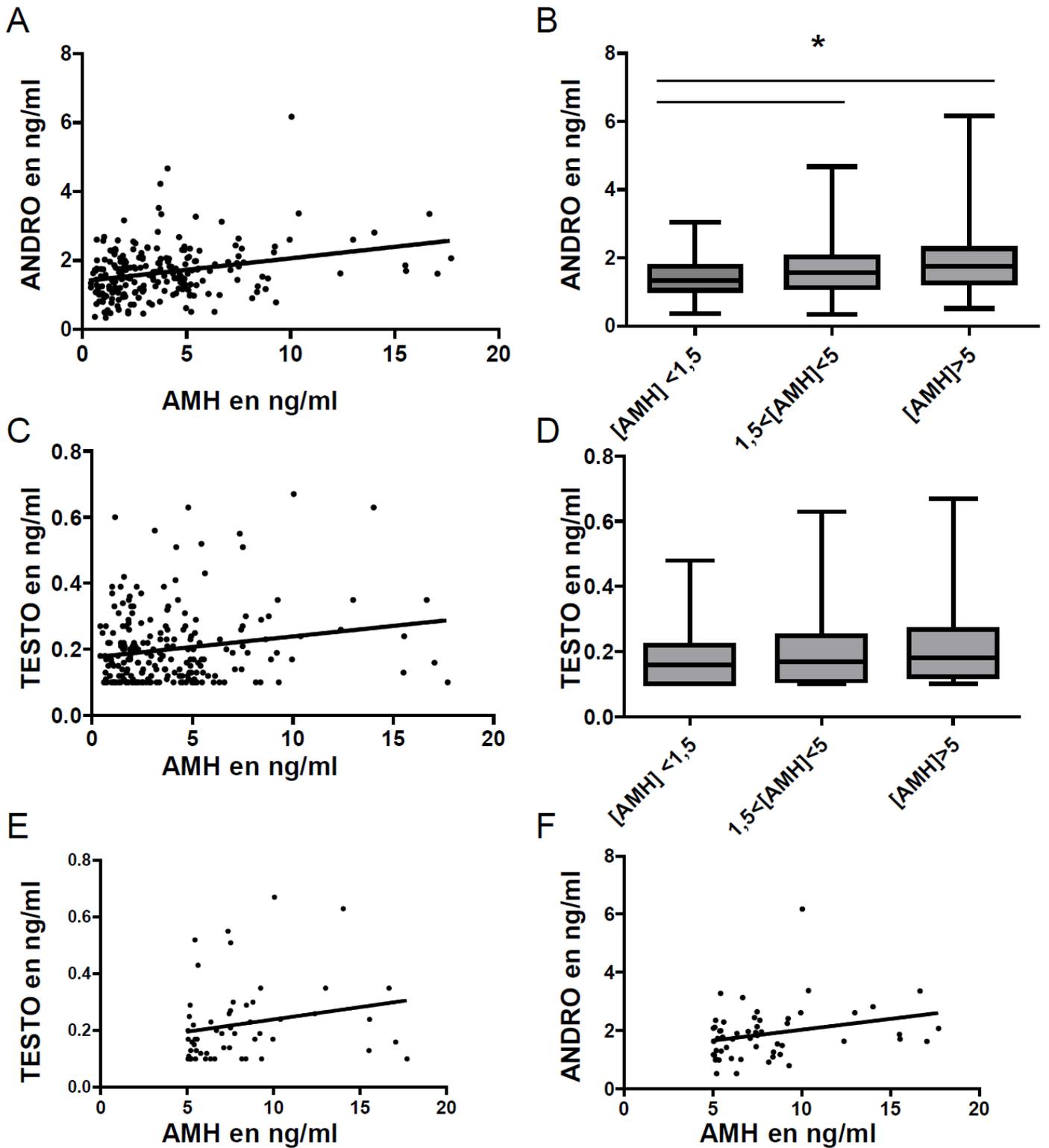


Figure 5: Concentrations des androgènes au diagnostic pour la cohorte en fonction de l'AMH.

A-B Concentrations d'androstènedione au diagnostic en fonction de l'AMH (n=225) et répartition selon les groupes d'AMH (AMH<1,5 n=43; 1,5<AMH<5 n=124; AMH>5 n=56).

C-D Concentrations de testostérone totale au diagnostic en fonction de l'AMH (n=224) et répartition selon les groupes d'AMH (AMH<1,5 n=43; 1,5<AMH<5 n=123; AMH>5 n=56).

E-F Corrélation de l'androstènedione et de la testostérone totale avec les valeurs d'AMH supérieures à 5ng/ml (AMH>5 n=56).

ANDRO: androstènedione, TESTO: testostérone totale *:p<0,05

Chez ces patientes avec une concentration sérique en AMH >5 ng/ml, la corrélation entre la concentration sérique de l'androstènedione et de la testostérone totale avec la concentration sérique de l'AMH au diagnostic était significative et supérieure à celle retrouvée dans la population générale de l'étude ($r=0,30$, $p=0,03$, $n=56$), ($r=0,30$, $p=0,02$, $n=56$) (**Figure 5. E, F**).

Dans les sous-groupes où les concentrations d'AMH sont supérieures à 1,5 ng/ml, les concentrations d'androstènedione sont significativement plus élevées ($p<0,05$) par rapport aux concentrations d'androstènedione dans le sous-groupe d'AMH de moins de 1,5ng/ml (**Figure 5. B**). Les concentrations de testostérone totale ne sont pas différentes entre les 3 groupes d'AMH (**Figure 5. D**).

Dans les sous-groupes d'AMH inférieure à 5ng/ml, le test de Spearman n'a pas été montré de corrélation significative entre les concentrations d'AMH et d'androstènedione, avec respectivement pour le sous-groupe d'AMH <1,5ng/ml ($r=-0,12$, $p=0,45$, $n=44$) et pour le sous-groupe $1,5<AMH<5$ ($r=-0,07$, $p=0,42$, $n=124$).

Dans les sous-groupes d'AMH inférieure à 5ng/ml, le test de Spearman n'a pas été montré de corrélation significative entre les concentrations d'AMH et de testostérone, avec respectivement pour le sous-groupe d'AMH <1,5ng/ml ($r=-0,04$, $p=0,7$, $n=44$) et pour le sous-groupe $1,5<AMH<5$ ($r=-0,5 \times 10^{-4}$, $p=0,9$, $n=123$).

C. Concentrations sériques des androgènes pendant et 24 mois après la chimiothérapie

Les concentrations des androgènes sur la période d'étude de la cohorte RESOVA de l'inclusion (P0) à la fin de l'étude (P9) suivent une évolution biphasique.

Dans la première phase (P0-P6), du diagnostic (P0) à l'issue des cycles de chimiothérapie (P6), la concentration des androgènes décroît significativement ($p < 0,0001$) avec respectivement pour l'androstènedione un $\Delta P0P6$ moyen de -72% (IC95% [-78 ; -68], médiane=-86, n=196), et pour les valeurs de testostérone un $\Delta P0P6$ moyen de -62% (IC95% [-82 ; -43], médiane=-100, n=195). A l'issue du traitement par chimiothérapie (P6), les concentrations moyennes sont respectivement pour l'androstènedione 0.6 ng/ml et pour la testostérone 0.12 ng/ml. Le seuil de quantification de la trousse de dosage de la testostérone est atteint à P6 par 76% (n=156) des patientes et par 2% des patientes (n=4) pour l'androstènedione. **(Figure 6.A) (Figure 7. A).**

Dans la seconde phase, (P6-P9), les concentrations des androgènes augmentent progressivement. Les concentrations sériques d'androstènedione augmentent significativement après la fin de la chimiothérapie jusqu'à 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (P8) puis se stabilisent. Les concentrations sériques d'androstènedione à P8 et P9 ne sont pas significativement différentes. Entre P6 et P8, les concentrations d'androstènedione récupèrent en moyenne +89.6% (IC95% [68.72 ; 110.4], n=137) **(Figure 6. B)** puis en moyenne +4% (IC95% [-20 ; 11], n=125) entre P8 et P9 **(Figure 6.B)**. Au final, l'augmentation moyenne entre P6 et P9 est de +71% (IC95% [60 ; 82], n=146).

Pendant le suivi post-chimiothérapie, les concentrations sériques de testostérone totale augmentent progressivement. Entre P6 et P8, la concentration de testostérone récupère en moyenne +81.7% (IC95% [71,1 ; 92,3], n=137), puis entre P8 et P9 en moyenne +10.2% (IC95% [0.3 ; 20], n=125). **(Figure 7.B)**. Les concentrations de testostérone à P8 et P9 sont significativement différentes ($p=0,03$). Au final, l'augmentation moyenne entre P6 et P9 est de +90,5% (IC95% [53 ; 117], n=149).

Les concentrations sériques des androgènes reviennent à un niveau proche du diagnostic après 24 mois de suivi avec un $\Delta P0P9$ de +1.4% (IC95% [-44,7 ; 4

8], n=164) pour l'androstènedione et pour les valeurs de testostérone totale de +19.7% (IC95% [-21,5 ;50], n=165). (**Figure 6.C**) (**Figure 7. C**).

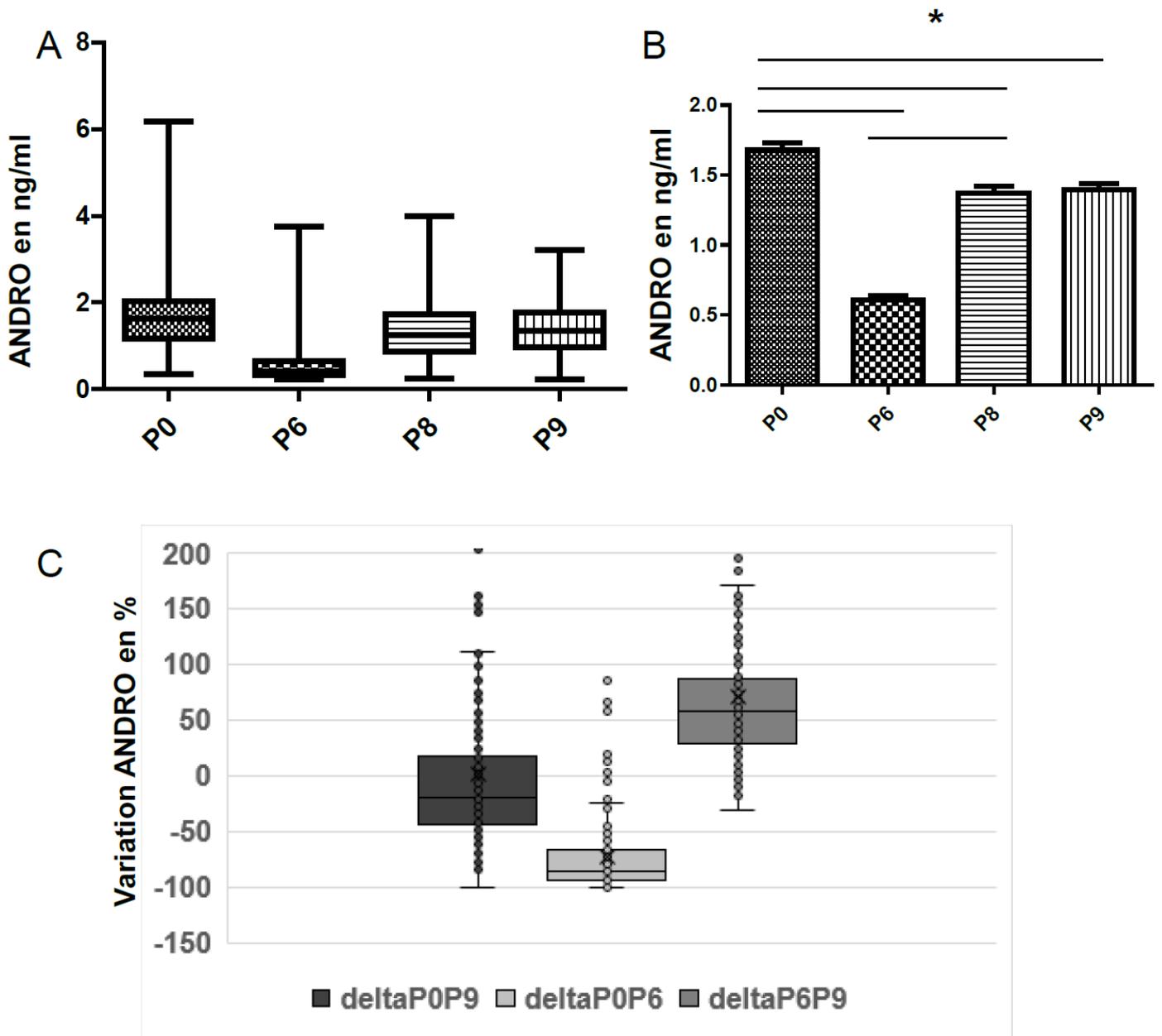


Figure 6: Variations des concentrations sériques d'androstènedione du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

A-B Concentrations sériques d'androstènedione à l'inclusion et pendant le suivi jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (n=229 à P0, n=205 à P6, n=163 à P8 et n=175 à P9).

C- Variation relative cumulée de la concentration d'androstènedione pendant le suivi pour la cohorte (deltaP0P9 n=165, deltaP0P6 n=196, deltaP6P9, n=156).

ANDRO: androstènedione, P0: échantillons au diagnostic, P6: échantillons au dernier cycle de chimiothérapie, P8 et P9: échantillons à 12 mois et 24 mois après la fin du protocole de la chimiothérapie, *:p<0,05

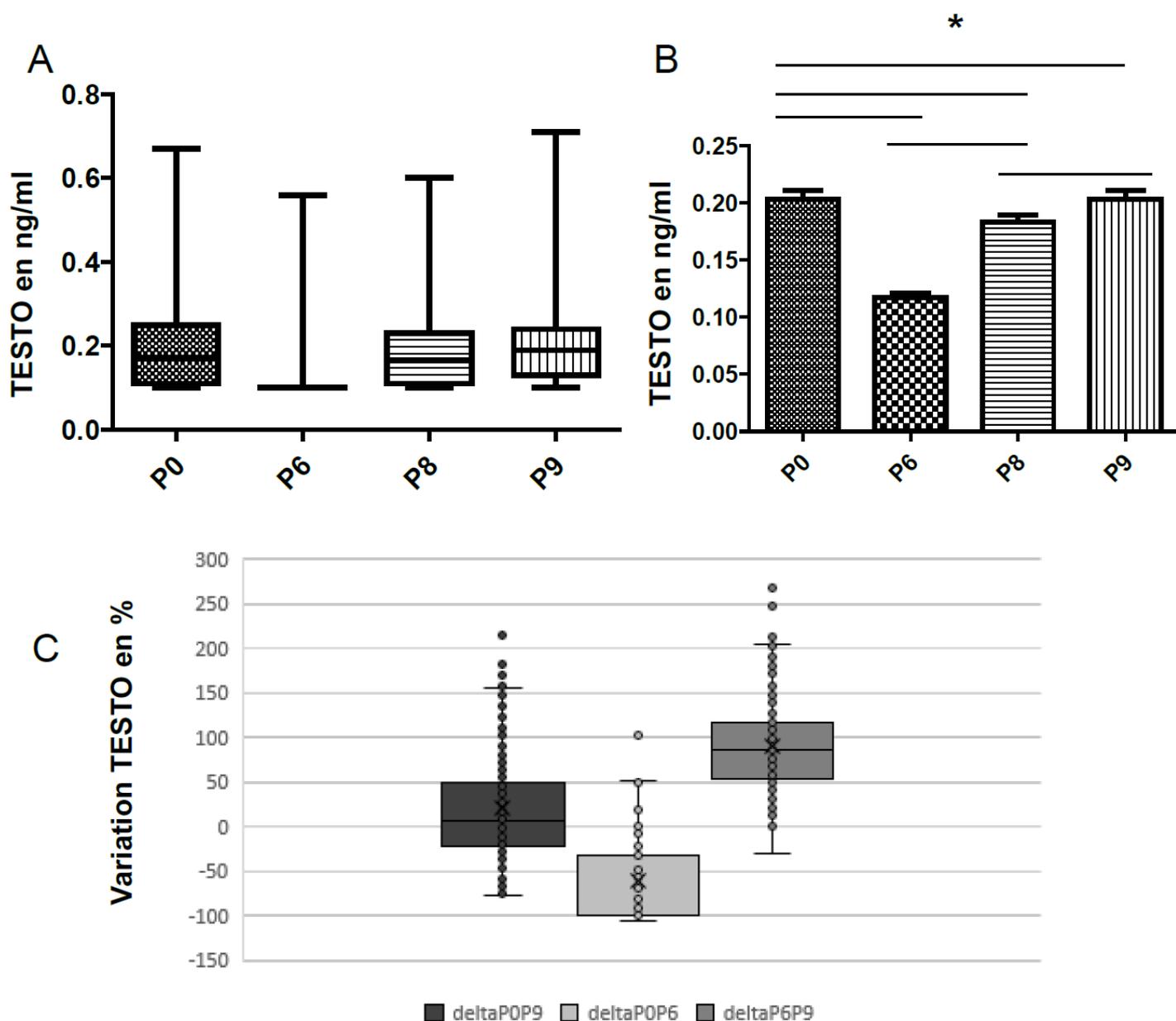


Figure 7: Variations des concentrations sériques de testostérone totale du diagnostic jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

A-B Concentrations sériques de testostérone totale à l'inclusion et pendant le suivi jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (n=228 à P0, n=205 à P6, n=165 à P8 et n=177 à P9).

C Variation relative cumulée de la concentration de testostérone totale pendant le suivi pour la cohorte (deltaP0P9 n=165, deltaP0P6 n=195, deltaP6P9, n=154)

TESTO: testostérone totale, P0: échantillons au diagnostic, P6: échantillons au dernier cycle de chimiothérapie, P8 et P9: échantillons à 12 mois et 24 mois après la fin du protocole de la chimiothérapie, *:p<0,05

D. Corrélation des concentrations sériques d'androgènes

Le test de Spearman a montré une corrélation entre la concentration de l'androstènedione et la concentration de testostérone totale du diagnostic ($r=0,67$, $p<0,0001$) jusqu'à la fin du suivi, avec respectivement à P6 ($r=0,62$, $p<0,0001$), à P8 ($r=0,59$, $p<0,0001$) et à P9 ($r=0,62$, $p<0,0001$) (**Figure 8**).

E. Statut menstruel à la dernière chimiothérapie et 12 mois après la chimiothérapie

La prévalence de l'aménorrhée chimio-induite (ACI) est de 92,4% à la fin de la 6^{ème} cure de chimiothérapie (P6), de 64,3% à 12 mois ($n=119$). L'aménorrhée chimioinduite n'a pas été évaluée 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie du fait du trop grand nombre de données manquantes.

Les patientes qui sont en aménorrhée sont significativement plus âgées que les patientes qui ne sont pas en aménorrhée (35,3ans vs 33,6ans, $p=0,00137$), et leurs concentrations en androgènes à l'inclusion de l'étude (P0) n'étaient pas significativement différentes. La récupération P6P8 était équivalente en testostérone et androstènedione par rapport aux femmes en ACI. Les concentrations d'androstènedione à 12 mois de la chimiothérapie étaient significativement plus importantes chez les patients qui étaient réglées avec une moyenne de 1,4 ng/ml ($p=0,0092$). Cette différence n'a pas été retrouvée pour les concentrations de testostérone totale.

F. Grossesses

Cinq patientes ont présenté une grossesse pendant la durée de l'étude. L'âge moyen était de 30,8 ans [27-37ans]. La grossesse est survenue entre 15 et 24 mois après la chimiothérapie.

Les concentrations moyennes d'androstènedione étaient au diagnostic de 2,3 ng/ml (IC95% [0,30-4,29]), et à la fin de l'étude (P9) de 1,38 ng/ml (IC95% [0,35-2,39]). Les patientes ont présenté une diminution moyenne des concentrations d'androstènedione de -74% à l'issue de la chimiothérapie suivie d'une récupération maximale à 12 mois de la chimiothérapie (P8) de 46% en moyenne (IC95% [-1,5 ;96]).

Pour ces femmes, les valeurs moyennes de testostérone au diagnostic (P0) et à 24 mois de suivi (P9) étaient de 0,25 ng/ml (IC95% [0,13-0,40]), et 0,22 ng/ml (IC95% [0,12-0,45]). Parmi elles, 4 ont eu une concentration en testostérone indétectable pendant le suivi. Entre le dernier cycle de chimiothérapie et à la fin de l'étude (P9), elles ont présenté une récupération des valeurs de testostérone entre 24% et 267%. Une patiente avait une concentration de testostérone indosable tout au long de l'étude. Tandis qu'aucune patiente n'a eu une concentration d'androstènedione indétectable au cours de l'étude.

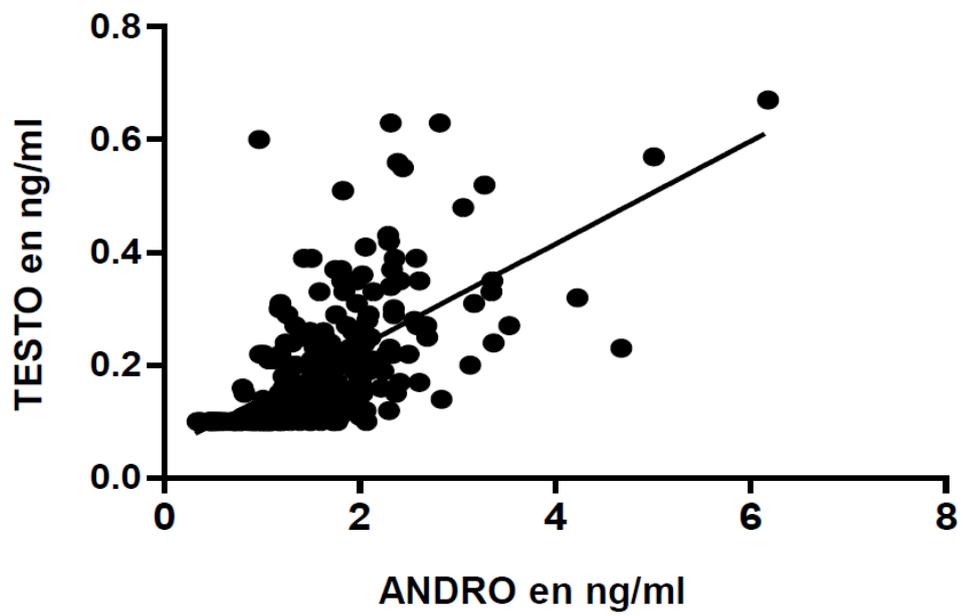


Figure 8: Corrélation des concentrations sériques d'androgènes au diagnostique.

ANDRO: androstènedione, TESTO: testostérone totale

V. DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte multicentrique prospective et observationnelle, nous avons suivi l'évolution de la concentration sérique en androstènedione et testostérone totale entre le diagnostic et jusqu'à 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie dans une cohorte de jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées avec une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

Nous rapportons pour la première fois dans la littérature la décroissance marquée des concentrations sériques en androstènedione et en testostérone totale pendant la chimiothérapie et leur retour à des valeurs proches du diagnostic en 12 à 24 mois de suivi post-chimiothérapie chez ces femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Notre étude, par son effectif important, l'âge jeune des patientes, l'homogénéité des schémas de chimiothérapie et la durée du suivi vient renforcer les résultats de la littérature sur le suivi de la fertilité des femmes après chimiothérapie.

Dans notre étude portant sur des femmes jeunes présentant un cancer du sein traitées par chimiothérapie, on observe une évolution biphasique de la concentration des androgènes du diagnostic du cancer à la fin du suivi de l'étude 24 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Les concentrations en androstènedione et en testostérone totale, s'abaissent rapidement entre le diagnostic et la dernière cure de chimiothérapie, puis on observe une récupération quasiment aux valeurs basales au diagnostic pour la majorité des patientes à 24 mois après de l'arrêt de la chimiothérapie.

L'originalité supplémentaire de cette étude est de combiner l'analyse de la cinétique des androgènes à celle de l'AMH afin d'explorer à la fois la fonction de la thèque et celle de la granulosa. Ces résultats suggèrent une altération de la fonction thécale chimio-induite, qui s'ajoute à l'altération de la fonction de la granulosa reflétée par l'effondrement de la concentration de l'AMH sérique. Cette étude permet une évaluation en pré, per et post chimiothérapie de l'ovaire dans son intégralité. Elle permet ainsi d'avoir un meilleur reflet de l'activité ovarienne globale résiduelle, ou recouvrée après un traitement gonadotoxique.

C'est la première étude qui montre l'efficacité des trousse de dosage immunologique DiaSorin sur l'automate LIAISON XL pour l'exploration des androgènes dans le domaine de mesure chez la femme. Cela ouvre l'opportunité d'utiliser cette méthode de dosage direct en routine pour le diagnostic des hypo/hyperandrogénies. Les trousse de dosage de l'androstènedione et de la testostérone ont détecté des niveaux bas et des variations dans une plage étroite de mesure avec précision. La trousse de dosage de l'androstènedione semble être plus performante que celle de la testostérone. Pour les mesures de testostérone totale, un grand nombre de patientes avaient des valeurs au-dessous du seuil de quantification défini par le fabricant.

On ne peut pas comparer les concentrations sériques des androgènes au diagnostic, avant tout traitement gonadotoxique, aux données de la littérature. En effet, les valeurs de références chez la femme qui sont variables selon les techniques de dosage et qui ont une dispersion importante ne permettent pas la comparaison avec nos résultats. Mais on remarque tout de même que les valeurs de concentrations des androgènes mesurées avec la technique CLIA sont dans le mêmes ordre de grandeur que les valeurs de références mesurées par la méthode de référence, la radio-immunoanalyse après extraction (39).

De plus, pour une comparaison fine des valeurs de références à celles de notre étude, il sera nécessaire de connaître à quel moment du cycle ovulatoire les échantillons sanguins ont été prélevés chez les patientes de l'étude. En effet le niveau sérique des androgènes est soumis aux variations du cycle ovarien, en raison d'un contrôle de leur biosynthèse par les hormones hypophysaires. Des expériences de suppression complète et exclusive de la synthèse surrénalienne des androgènes par des corticoïdes ont permis ce constat. Ils ont démontré que l'ovaire et le cortex surrénalien contribuaient de façon égale à la synthèse de la testostérone et de l'androstènedione et que la contribution ovarienne atteint des valeurs maximales au moment du pic de LH. Pour l'androstènedione, il a été enregistré que la contribution ovarienne était le double de celle de la surrénale au pic du LH(25). Cela se reflète dans la grande dispersion des valeurs d'androgènes mesurées chez les patients à l'inclusion.

On ne trouve pas dans la littérature de valeurs de référence déterminant précisément la synthèse des androgènes par le cortex surrénalien et par les cellules de la thèque dans l'ovaire. Dans notre étude, une diminution de 50% des concentrations des androgènes entre le diagnostic et les cycles de chimiothérapie gonadotoxique était anticipée, résultant d'une atteinte de l'ovaire et d'un maintien de la synthèse surrénalienne des androgènes. Le cortex surrénalien n'est pas une cible des chimiothérapies à notre connaissance. En conséquence, les concentrations sériques des androgènes résiduelles à la fin de la chimiothérapie (P6) correspondent à la part provenant des surrénales à l'image des résultats d'expériences d'ovariectomie où la synthèse folliculaire des androgènes est supprimée (40)(41). Mais contrairement aux données de la littérature, nous avons observé une diminution à l'issue des traitements gonadotoxiques (P6) de plus de 50%. Cela remet en question une contribution équivalente des surrénales et de l'ovaire dans la synthèse des androgènes, malgré la littérature abondante en faveur d'une synthèse équivalente par ces deux tissus.

Pour expliquer cette discordance avec les données de la littérature, on s'interroge sur une production surrénalienne faible en dehors du domaine de mesure, inférieure au seuil de détection car une atteinte de la production surrénalienne secondaire à la chimiothérapie est peu probable. Une autre explication envisageable est que la synthèse surrénalienne constante soit masquée par les variations importantes de concentration des androgènes au cours du cycle ovulatoire.

Pour discriminer un problème analytique d'une atteinte de la production surrénalienne des androgènes, une évaluation clinique à la recherche d'une insuffisance androgénique complète serait une solution.

Cependant, les symptômes d'insuffisance androgénique rapportés dans la littérature, la dysphorie, l'asthénie inexplicquée et les modifications de la fonction sexuelle, sont non pathognomoniques, et ils peuvent facilement se confondre aux effets secondaires de la chimiothérapie et/ou au cancer lui-même (42). En conséquence, la pertinence de leur renseignement n'aurait probablement pas apporté d'éléments pour distinguer une atteinte du cortex surrénalien d'une limite analytique de la technique de dosage.

De plus à ce jour, il n'a pas de pas de seuil biologique consensuel d'une hypoandrogénie. Cela est dû au manque de données épidémiologiques, au manque de sensibilité des trousse de dosage et aux limites des techniques de dosages en routine (42). Seule une définition clinique de l'hypoandrogénie est maintenue.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les concentrations sériques d'androstènedione ou de testostérone totale et l'âge. Mais notre population d'étude est comprise dans avec un panel d'âge restreint (24-40ans) qui correspond à une seule classe d'âge. Dans la littérature, une étude sur 600 femmes pour établir des valeurs de références a montré un déclin des concentrations sériques d'androgènes par classe d'âge et sans effet aggravé par la ménopause (43).

Il a été montré dans la littérature que le niveau sérique d'androstènedione chez les fumeurs était plus élevé que chez les non-fumeurs tout au long de leur vie (44). Le faible nombre de fumeurs dans notre étude ne nous a pas permis pas d'étayer cette hypothèse.

Pour la testostérone totale, on a enregistré des valeurs supérieures en post chimiothérapie par rapport aux valeurs avant la chimiothérapie. Des résultats similaires ont été observés dans les cancers hématologiques, où une baisse de la réserve ovarienne avant l'initiation des traitements a été montrée, suggérant un impact du cancer lui-même sur les gonades (45).

On ne remarque pas de retentissement sur les valeurs d'androstènedione. Or un retentissement du cancer uniquement sur la synthèse de la testostérone semble peu probable. L'androstènedione et la testostérone ont une synthèse comparable dans l'ovaire, ils sont corrélés du diagnostic à P9. De plus l'androstènedione est un précurseur de la testostérone, donc une atteinte de l'un sans l'autre ne trouve pas d'explication physiopathologique.

Des problèmes analytiques pourraient être l'explication d'une atteinte isolée des valeurs de testostérone. On peut suspecter une altération de la stabilité de la testostérone suite à la conservation longue à -80C° des échantillons. Cependant, la testostérone et l'androstènedione ont la même structure stéroïde qui leur confère une stabilité comparable. Finalement, une limite liée à la trousse de dosage de la

testostérone totale où le seuil de détection est souvent dépassé altérant l'interprétation des résultats semble être l'explication la plus probante.

En accord avec les données de la littérature, nous avons confirmé que les marqueurs de l'activité des cellules de la thèque, la testostérone et l'androstérone semblaient différemment corrélés à l'AMH chez les patientes ayant de valeurs élevées d'AMH (évocatrice d'un SOPK) par rapport aux patientes ayant des valeurs basses ou normales d'AMH sérique. Cette observation soulève des hypothèses sur un lien entre l'AMH sécrétée par les cellules de la granulosa et les androgènes sécrétés par les cellules de la thèque. Ce lien décrit dans la littérature, supposé entre les cellules de la thèque et de la granulosa, en particulier pour les valeurs hautes d'AMH (SOPK) est renforcé (46) (47) (48). Des équipes postulent que les androgènes augmentent directement l'expression de l'AMH dans la granulosa. Cependant une comparaison des phénotypes de SOPK indique que l'augmentation des niveaux sériques d'AMH est plus étroitement liée au trouble de l'ovulation que à l'hyperandrogénie (49). Il est à noter qu'ils existent des preuves mettent en évidence une implication directe des androgènes dans la dysrégulation du développement folliculaire chez les patientes atteintes de SOPK, même si le mécanisme reste à élucider (50). Une meilleure compréhension de cette interaction pourrait améliorer nos connaissances de la physiopathologie du SOPK et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques chez ces patientes.

Bien que la relation entre AMH sérique et les androgènes ait été démontrée dans cette étude, nous n'avons pas été en mesure de déterminer si la contribution ovarienne à l'hyperandrogénie était plus importante que la contribution surrénalienne. Il ne fait aucun doute que les études disponibles, y compris celle-ci, sont limitées car les concentrations circulantes d'hormones périphériques qui ne reflètent pas nécessairement leur action locale dans l'ovaire. Des études supplémentaires sur le tissu ovarien sont nécessaires pour mieux définir les rôles des androgènes et de l'AMH dans la folliculogénèse normale et dans la dynamique folliculaire anormale chez les femmes atteintes de SOPK.

Des équipes ont mis en lumière une association positive entre les androgènes avec un risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées de moins de 50 ans (7). Nous n'avons pas pu étayer cette hypothèse puisque notre étude portait uniquement sur une cohorte de femmes atteintes de cancer du sein.

Notre étude est originale car il s'agit d'une étude prospective basée sur des dosages d'androgènes réalisés de façon régulière en pré per et post chimiothérapie avec un suivi longitudinal jusqu'à 24 mois. La méthode de dosage des androgènes utilisée ici semble fiable. Les méthodes de référence pour le dosage des androgènes sont lourdes, longues, non automatisées, et ne sont pas réalisables en routine quotidienne. Nous avons préféré utiliser la méthode de dosage CLIA automatisée permettant des mesures standardisées, reproductibles, et rapides.

Les 2000 dosages ont été réalisés de façon centralisée au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes. Le seuil de détection pour l'androstènedione était de 0,24 ng/ml et pour la testostérone de 0,1 ng/ml. Il existe des méthodes de dosage plus sensibles pour les androgènes mais elles ne sont pas utilisables en routine.

Nous avons bénéficié d'un recrutement multicentrique, ce qui rend les résultats adaptables à la population générale des femmes traitées en France pour un cancer du sein. Nous avons inclus 250 patientes, et à 24 mois de suivi nous avons encore accès à 177 dosages d'androgènes. Il s'agit ainsi à notre connaissance de la plus grande cohorte analysée sur ces critères biologiques.

L'intérêt de ce travail est de renforcer la littérature et d'apporter un support pour définir les références normales et pathologiques des androgènes chez la femme et également définir les références de l'activité folliculaire et surrénalienne dans la synthèse des androgènes. Une collaboration clinicobiologique pour l'établissement de ces références semble indispensable.

L'analyse de la variation des androgènes en relation avec la variation de l'AMH est une force de cette étude. Une corrélation a été montrée permettant une analyse de la globalité de l'ovaire en pré, per et post chimiothérapie.

Les points faibles de cette étude sont que les androgènes qui contrairement à l'AMH purement ovarien, ont une origine mixte, provenant à la fois de la biosynthèse par les surrénales et l'ovaire. Cette double origine complexifie l'interprétation des variations de ces valeurs dans le suivi de l'activité de la fonction reproductrice chez la femme.

Dans cette étude sur plus de 2 ans, un nombre important de patientes ont été perdu de vue diminuante ainsi la portée de ce travail. Un autres aspect limitant est le manque de renseignements cliniques des patientes en lien avec leur fertilité et leur désir de grossesse. De plus, le manque de données clinique recueillis n'a pas permis de confronter les valeurs d'AMH élevés au critères établis du consensus de Rotterdam pour établir un diagnostic formel du statut de SOPK chez ces femmes (51). Cela a limité l'interprétation des résultats des androgènes en lien avec le SOPK.

La faible hétérogénéité des chimiothérapies ne nous a pas permis de comparer la gonadotoxicité des différents régimes de chimiothérapie sur les concentrations des androgènes.

Notre étude est limitée par le fait que toutes les patientes ne sont pas traitées par Tamoxifène à l'issue de la chimiothérapie. L'influence du Tamoxifène sur la concentration des androgènes est mal connue.

Une limite analytique de cette étude est la longue conservation des échantillons à -80C°. On peut s'interroger sur leur stabilité des échantillons durant ces 8 années de conservation et l'impact sur le domaine de mesure déterminé chez la femme.

De plus, on ne peut pas interpréter les valeurs de concentration de l'androstènedione et de testostérone comme élevées ou basses, ni sur leur caractère physiologique ou pathologique. Car les mesures varient beaucoup entre les analyses en fonction du type de méthodes de dosages et des anticorps utilisés, ces valeurs ne doivent pas être considéré par leur valeur absolue mais plus comme un guide pour évaluer le degré de variation. Une validation pas d'autres méthode dosage, dont la méthode de référence est à attendre avant de permettre une extrapolation de ces résultats.

De nombreuses perspectives cliniques de ce travail sont envisageables

La compréhension du lien AMH et androgènes ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques de l'infertilité. Cela pourrait renforcer nos connaissances pour l'utilisation des traitements adjuvants à base de DHEA et de testostérone pour

augmenter la fertilité des femmes ayant une réserve ovarienne basse (52). L'idée de leur utilisation dans le traitement de l'infertilité se base sur le constat qu'une administration d'androgènes aux follicules à croissance irrégulière entraînerait un phénotype semblable au SOPK, améliorant ainsi le rendement en ovocytes pendant la stimulation multifolliculaire en FIV.

Dans une perspective clinique, cette étude fournit des valeurs de référence qui seront une base pour des investigations futures sur un excès ou une insuffisance en androgènes. Cela sera un support pour guider les cliniciens dans la prise en charge de ces patients.

Bien sûr, des études supplémentaires pour déterminer les valeurs d'androgènes sont nécessaires et particulièrement durant les différentes phases des cycles reproductifs. L'association potentielle avec des variables démographiques, ethnies, âge, et l'état de santé doivent être pris en compte

L'amélioration de la précision du diagnostic des hypo/hyperandrogénie sera atteinte seulement avec une amélioration de la sensibilité des techniques d'analyses, d'une comparaison aux valeurs dans une population normale et d'une comparaison des résultats obtenus avec les techniques de dosages directs à la méthode de référence.

VI. CONCLUSION

L'analyse de la décroissance et de la récupération des androgènes, l'androstènedione et la testostérone sur une telle cohorte, homogène, ayant reçu le même traitement standard de chimiothérapie pour un cancer du sein est inédite. Les résultats pressentis dans la littérature ont pu être démontrés, les androgènes sont liés à l'AMH. Les acteurs impliqués et les mécanismes sous-jacents restent à élucider. Les résultats de cette étude sont un pas supplémentaire vers la validation des immunodosages direct des androgènes pour un diagnostic biologique de routine.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer en France 2017, institut national du cancer https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/ [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
2. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France pour l'année 2008. Rapport technique. Mars 2009. Hospices civils de Lyon/Institut de veille sanitaire/Institut National du Cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/Cancers> [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
3. HAS-Rapport Cancer du sein, janvier 2010 [Internet]. [cited 2019 Sep 5]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
4. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*. 1996 Jan 1;77(1):97–103.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Nov 4;90(21):1601–8.
6. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2007 Dec;16 Suppl 2:S175-181.
7. Institut National du Cancer, Plan Cancer 2014-2019, ref PLANK 14; 2014.
8. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Remorgida V, Del Mastro L, Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2017 Jun;57:50–7.
9. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist*. 2006 May;11(5):422–34.
10. Trèves R, Grynberg M, Hesters L, Fanchin R, Frydman R. [Fertility preservation in cancer women: a multidisciplinary approach]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Oct;40(6):487–91.
11. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. 2012 Sep 1;18(5):525–35.
12. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):890–6.
13. Jung M, Shin HJ, Rha SY, Jeung HC, Hong S, Moon YW, et al. The clinical outcome of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal young patients with breast cancer with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3259–68.
14. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1718–29.
15. Phillips K-A, Aldridge J, Ribí K, Sun Z, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;126(1):221–6.
16. This P. [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives]. *Bull Cancer (Paris)*. 2008 Jan;95(1):17–25.

17. 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*. 2006 Oct;21(10):2583–92.
18. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1336–43.
19. Fanchin R. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003 Feb 1;18(2):323–7.
20. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):370–85.
21. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Sep;22(9):2414–21.
22. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):411–20.
23. Decanter C, Peigne M, Mailliez A, Morschhauser F, Dassonneville A, Dewailly D, et al. Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimüllerian hormone assay. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):483–7.
24. Davison SL, Davis SR. Androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Jun;85(2–5):363–6.
25. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Aug;39(2):340–6.
26. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77:3–5.
27. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. *REPRODUCTION*. 2015 Apr;149(4):R193–218.
28. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod*. 2013 Dec;19(12):828–37.
29. Lucis OJ, Hobkirk R, Hollenberg CH, MacDonald SA, Blahey P. Polycystic ovaries associated with congenital adrenal hyperplasia. *Can Med Assoc J*. 1966 Jan 1;94(1):1–7.
30. Pache TD, Fauser BC. Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Dec;39(6):702–3.
31. Murray AA, Gosden RG, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *Reproduction*. 1998 May 1;113(1):27–33.
32. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jul;33(1):15–28.
33. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in women - critical evaluation of the methods for their determination in diagnostics of endocrine disorders. *Physiol Res*. 2018 Nov 28;67(Supplementum 3):S379–90.
34. Matsumoto AM, Bremner WJ. Serum testosterone assays--accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):520–4.

35. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):525–33.
36. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Bunker AM, Fitzgerald RL, et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):120–8.
37. Rinaldi S, Déchaud H, Biessy C, Morin-Raverot V, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Reliability and validity of commercially available, direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2001 Jul;10(7):757–65.
38. Bhide P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Nov;37:38–45.
39. Taieb J, Lachgar M. Exploration biologique de la fonction androgénique chez la femme : problèmes liés aux immunodosages des androgènes. *Mt Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol.* 2012;
40. Hughes CL, Wall LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol.* 1991 Jan;40(1):42–5.
41. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Mar 15;118(6):793–8.
42. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77(4):660–5.
43. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3847–53.
44. Dušková M, Simůnková K, Hill M, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L, et al. Chronic cigarette smoking alters circulating sex hormones and neuroactive steroids in premenopausal women. *Physiol Res.* 2012;61(1):97–111.
45. Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen APN, de Jong FH, Sonneveld P, et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008 Mar;23(3):674–8.
46. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709–24.
47. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009 Nov;24(11):2917–23.
48. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5957–62.
49. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2015 Aug;30(8):1927–33.

50. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004 Apr;10(2):107–17.
51. Reyss A-C, Proust-Richard C, Catteau-Jonard S, Dewailly D. [Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Apr;34(4):341–6.
52. Sunkara SK, Coomarasamy A. Androgen pretreatment in poor responders undergoing controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):e73–74; author reply e75.

NOM : LOUBERSAC

PRENOM : Sophie

Titre de Thèse :

SUIVI LONGITUDINAL DE LA CONCENTRATION SERIQUE EN TESTOSTERONE
ET ANDROSTENEDIONE CHEZ DES PATIENTES JEUNES TRAITEES PAR
CHIMIOETHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN

RESUME

Les femmes en âge de procréer atteintes d'un cancer du sein reçoivent des traitements à effets gonadotoxiques. La fertilité de ces femmes devient une préoccupation majeure. Cependant, on sait peu de choses sur l'impact ovarien au cours de la chimiothérapie et son évolution au cours du suivi à long terme.

Cette étude de cohorte prospective multicentrique menée chez 250 patientes âgées de 18 à 39 ans, diagnostiquées avec un cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante a fourni une description détaillée des androgènes sériques au cours de la chimiothérapie et du suivi à 24 mois.

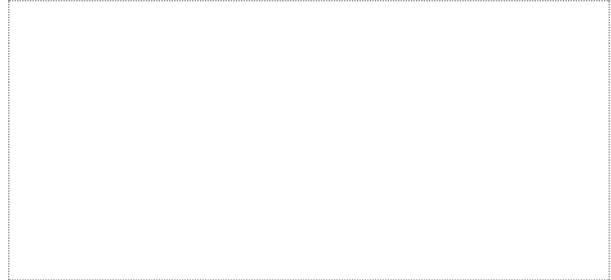
Les taux sériques de testostérone et d'androstènedione ont rapidement diminué chez tous les patientes après la chimiothérapie puis présenté une récupération quasiment aux valeurs initiales pour la majorité des patientes. Les concentrations d'androgènes de base n'étaient pas corrélées avec l'âge mais liées positivement aux valeurs d'AMH.

Notre étude suggère une altération de la fonction thécale chimio-induite, qui s'ajoute à l'altération de la fonction de la granulosa chez les femmes jeunes recevant une chimiothérapie pour le cancer du sein.

MOTS-CLES

ANDROGENES
IMMUNODOSAGE DIRECT
INSUFFISANCE OVARIENNE CHIMIOINDUITE
SOPK

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



Titre Prénom NOM

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



Professeur Thomas FREOUR

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LOUBERSAC

PRENOM : Sophie

Titre de Thèse :

SUIVI LONGITUDINAL DE LA CONCENTRATION SERIQUE EN TESTOSTERONE
ET ANDROSTENEDIONE CHEZ DES PATIENTES JEUNES TRAITEES PAR
CHIMIOETHERAPIE POUR UN CANCER DU SEIN

RESUME

Les femmes en âge de procréer atteintes d'un cancer du sein reçoivent des traitements à effets gonadotoxiques. La fertilité de ces femmes devient une préoccupation majeure. Cependant, on sait peu de choses sur l'impact ovarien au cours de la chimiothérapie et son évolution au cours du suivi à long terme.

Cette étude de cohorte prospective multicentrique menée chez 250 patientes âgées de 18 à 39 ans, diagnostiquées avec un cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante a fourni une description détaillée des androgènes sériques au cours de la chimiothérapie et du suivi à 24 mois.

Les taux sériques de testostérone et d'androstènedione ont rapidement diminué chez tous les patientes après la chimiothérapie puis présenté une récupération quasiment aux valeurs initiales pour la majorité des patientes. Les concentrations d'androgènes de base n'étaient pas corrélées avec l'âge mais liées positivement aux valeurs d'AMH.

Notre étude suggère une altération de la fonction thécale chimio-induite, qui s'ajoute à l'altération de la fonction de la granulosa chez les femmes jeunes recevant une chimiothérapie pour le cancer du sein.

MOTS-CLES

ANDROGENES
IMMUNODOSAGE DIRECT
INSUFFISANCE OVARIENNE CHIMIOINDUITE
SOPK