

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1628

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anna GOSSET

le 15 Octobre 2018

**ETAT DES LIEUX DE L'INFORMATION RELATIVE A L'ONCOFERTI-
LITE PAR LES PRATICIENS PRENANT EN CHARGE DES JEUNES PA-
TIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN.**

Directeur de thèse : Dr Charlotte VAYSSE

JURY

Monsieur le Professeur J. PARINAUD

Président

Madame le Professeur F. TREMOLLIERES

Assesseur

Madame le Professeur F. DALENC

Assesseur

Madame le Docteur C. VAYSSE

Assesseur

Madame le Docteur C. COHADE

Suppléant

ETAT DES LIEUX DE L'INFORMATION RELATIVE A L'ONCOFERTILITE PAR LES PRATICIENS PRENANT EN CHARGE DES JEUNES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Les recommandations de l'ASCO placent les traitements adjuvants du cancer du sein à risque intermédiaire d'aménorrhée. Une consultation d'oncofertilité doit ainsi être systématiquement proposée à toute femme en âge de procréer exposée à un traitement potentiellement gonadotoxique (loi de bioéthique 2004 révisée en 2011).

L'objectif de cette étude était de connaître la proportion des femmes âgées de moins de 40 ans, traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, qui ont bénéficié d'une consultation d'oncofertilité en Midi-Pyrénées et d'évaluer les connaissances des praticiens sur le sujet.

Méthodes : Les données ont été récupérées via l'ancien réseau Oncomip et les 2 centres ayant un agrément pour la préservation de la fertilité. Un questionnaire praticien informatisé a été envoyé à tous les chirurgiens et oncologues susceptibles de prendre en charge ce type de patientes.

Résultats : Sur les 85 praticiens interrogés, 54% ont répondu. Parmi eux, 44% pensent qu'il est possible de réaliser une stimulation ovarienne pour un cancer hormono-dépendant mais 29% qu'il faut plus d'un mois pour la réalisation d'une technique de préservation.

De 2012 et 2017, 670 femmes ont été redevables d'un traitement par chimiothérapie : 158 (24%) ont eu accès à une consultation d'oncofertilité et 60 (9%) ont bénéficié d'une préservation. Cette proportion varie en fonction de l'âge de 57% pour les 25-29 ans à 13% pour les 35-39 ans, de la parité (60% nullipares vs 10% multipares) et de l'établissement de prise en charge.

Discussion : Le recours à une consultation d'oncofertilité reste insuffisant et surtout tend à diminuer au cours du temps (19% en 2017 vs 30% en 2015).

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une disparité dans l'accès à la consultation d'oncofertilité, il convient de mettre en place des actions d'information et de sensibilisation.

TITRE EN ANGLAIS: Inventory of information relating to oncofertility by practitioners taking care of young patients with breast cancer.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en Gynécologie Médicale

MOTS-CLÉS : cancer du sein, préservation de la fertilité, oncofertilité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Charlotte Vaysse

REMERCIEMENT

A ma directrice de thèse,

Madame le Dr Charlotte Vaysse

Je te remercie d'avoir accepté de travailler sur ce sujet, d'avoir été présente à chaque étape, toujours optimiste, toujours disponible, toujours motivante, tu as été parfaite.

A ma codirectrice de thèse ,

Madame le Dr Clémentine Cohade ;

Je te remercie de ton aide précieuse sur toute la partie préservation de la fertilité et de tout ce que j'ai appris dans le service à tes côtés.

Au président du jury

Monsieur le Professeur Parinaud,

Je vous remercie pour votre bienveillance, vos conseils avisés et votre expérience pour ce travail et pour tous les autres.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Tremollières

Je vous remercie de votre expertise sur les différents travaux réalisés cette année et de votre confiance pour la suite de notre collaboration.

Madame le Professeur Dalenc

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter votre expérience de spécialiste du cancer du sein pour ce travail.

Un immense merci à Edvie Oum Sack sans qui cette thèse n'aurait pas pu exister. Tu as donné énormément de ton temps, toujours dans la bonne humeur et toujours présente pour m'aider. Je remercie Dr Grosclaude pour ses conseils et son accompagnement pour que ce travail puisse prendre forme.

Merci à toute l'équipe de choc du service de Ménopause, Dr Pouilles, Christelle, Manu et Marie pour leur accueil inégalé et à nos futures aventures, et à Mélanie pour ce semestre, heureusement que tu étais là !

Merci à toute l'équipe du service d'AMP, particulièrement au Dr Léandri et au Dr Gatimel pour leur aide pour ce travail et pour leurs accompagnements dans d'autres travaux, à toutes les sages-femmes, spéciale dédicace à Céline, Cécile, Jessica et bien sûr à Aude pour sa bonne humeur et nos soirées mojitos !!

Merci à l'équipe du service d'échographie, spécialement Marion, Sandra, Steph, Françoise et Sylvie, quel super stage !

Merci à ma promo d'amour, Mona, Nini et Marie quelle équipe, je ne pouvais pas rêver mieux, vous êtes à peu près 90% de la raison pour laquelle j'ai tant aimé mon internat, heureusement qu'il y a nos WE ski-plage-Andorre sous la pluie pour remplacer notre cabinet !

Merci à toutes les GMs, pour toutes les gardes, les stages mais surtout nos soirées !!! J'ai remarqué qu'on ne choisit pas cette spé par hasard, que des meufs au top : Anna (qu'est-ce que tu fais pour les vacances ?), Pauline et Lucile (les grandes sœurs, vous nous avez si bien accueillies),

Clémence (j'adore tellement tes imitations!) , Violaine et Emilie (cette team de la FIV !! et bientôt pour un nouveau partenariat ménopause-AMP), Clélia, Alice, Caro, Jeanne, Claire, Alex ,Mélanie , Melissa, Camille, Marion S et Marion B...et toutes celles qui suivent !!

Merci aux GOs qui sont plutôt pas mal non plus, Macha, Yoyo et Florence la team écho (je n'ai jamais autant rigolé et parlé de ... que pendant ce stage). A tous ceux que j'ai croisé en stage et en garde, la promo Oriane, Pierre, Kelig...

Merci aux chefs, chefs de clinique, assistants, sages-femmes de la mater, c'est grâce à vous que je n'ai jamais détesté (on peut presque dire aimé si le prurit vaginal de 3h du matin n'existait pas) les urgences gynécos et les gardes, vous assurez et en plus l'ambiance est top !

Merci à tous les copains de Auch, mes meilleurs jeudis, et une spéciale dédicace à la team évidemment, Marion, Poupou, Popo, Mumu, Jojo pour nos debriefs apéros dinatoires, soirées dance halls et à Pauline, ce stage avec toi a été vraiment génial, et notre duo le restera longtemps aussi j'espère!

A Kaoutare, mon binôme de choc parce que la P1 et l'externat m'aurait achevé sans toi tu as été mon soleil! A Alice, qui l'eut cru on l'a fait, on est au bout !!

A mes GNIZZZZ chéries : Agathe, Victoire, Anicée et Carole depuis le lycée Pasteur on aura quand même bien rigolé et un jour on fera une grosse fiesta pour nos 70 ans !

Aux copains Toulousains : Jéjé, Alice et François les premiers à m'avoir appelé Docteur, mes voisins chéris Flo et Sansan (et Minette bien sûr).

Merci à ma famille, ma maman pour m'avoir donné envie de faire ce métier (même si c'est contre ton gré), à mon papa pour m'avoir poussé à devenir indépendante, à Anne et Fred qui ont su devenir indispensables,

A mes frères, Théo pour les pintes gratuites qu'il va m'offrir toute ma vie, Paul pour ton esprit planant mais visionnaire , ma sœur Mathilde parce que vraiment, on ne s'ennuie jamais avec toi (et avec un bon livre mais t'es quand même beaucoup plus drôle) et à Martin pour ses histoires de voyages plus vraies que nature et à vos rêves que vous poursuivez je suis très fière !

A mes grands-parents, mon Papy et ma Mamy qui m'ont toujours encouragé depuis les crumbles au chocolat de la P1. A Patrick, Virginie, Lazare et Ernest ma famille toulousaine et à tous mes cousins, cousines tontons, tatas...

A L.M, pour tout ce qu'on partage depuis 8 ans (et à ton soutien ;)) et à notre futur qui s'annonce bien agité !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
ETAT DES LIEUX.....	2
1. Epidémiologie du cancer du sein	2
2. Classification histologique des cancers du sein infiltrants.....	3
3. Traitements des cancers du sein infiltrants	4
4. Chimiothérapie dans le cancer du sein.....	5
5. Prise en charge de l'après cancer	6
6. Législation et recommandations sur la préservation de la fertilité	6
7. Conséquences des traitements du cancer du sein sur la fertilité	7
8. Techniques de préservation de la fertilité	7
9. Justification de la mise en œuvre de l'étude	10
DESCRIPTIF DE L'ETUDE	11
1. Objectif de l'étude.....	11
2. Critères de jugement	11
3. Matériel et méthodes.....	12
RESULTATS	16
1. Résultats de l'enquête auprès des praticiens	16
a) Caractéristiques des praticiens.....	16
b) Evaluation des connaissances concernant la préservation de la fertilité	16
c) Habitudes en pratique	18
2. Résultats concernant les patientes.....	19
a) En fonction de l'année de consultation.....	19
b) En fonction de l'âge.....	20
c) En fonction de l'établissement de prise en charge.....	20
d) En fonction de la parité.....	23
e) Résultats du recueil de données des patientes ayant consulté en oncofertilité.....	24
DISCUSSION	26
CONCLUSION.....	32
ANNEXES	33
1. Annexe 1 : Autorisation CNIL	33
2. Annexe 2 : Lettre d'information aux patientes	35
3. Annexe 3 : Questionnaire praticiens	36
4. Annexe 4 : Réponse au questionnaire avec justification scientifique adressé aux praticiens	39
5. Annexe 5 : Recommandation en terme d'indications de traitements médicaux de chimiothérapie adjuvants dans le cas de cancer invasif selon le Oncomip.....	44
6. Annexe 6 : Fiches explicatives des différentes techniques de préservation de la fertilité	47
BIBLIOGRAPHIE	52

INTRODUCTION

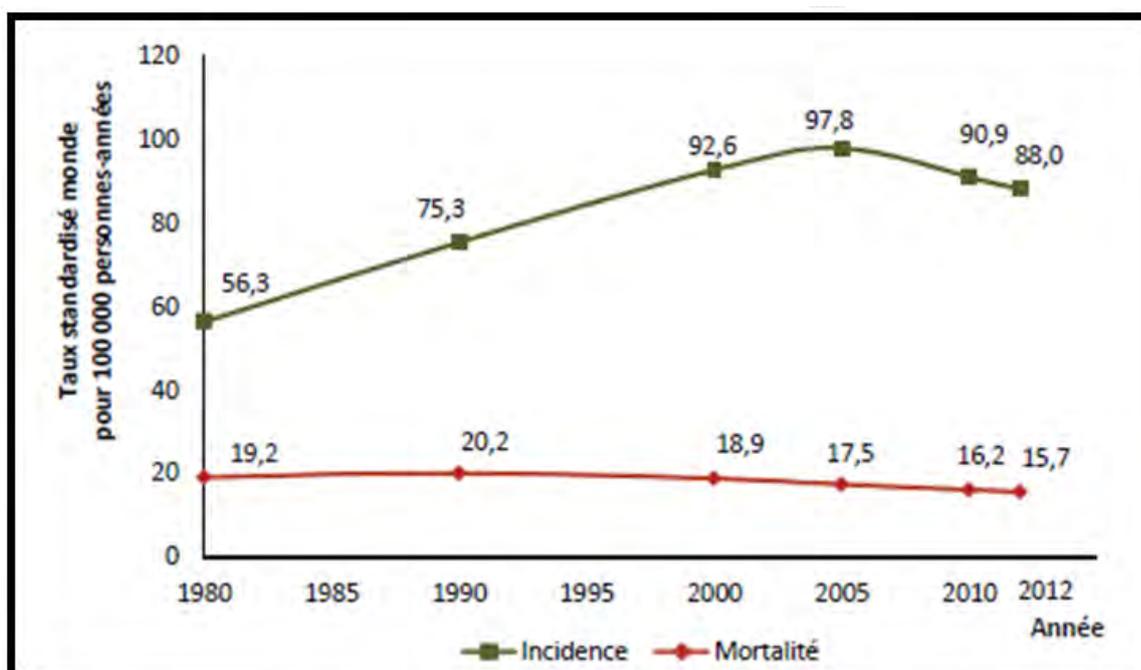
Ce travail de thèse réalisée en étroite collaboration avec le réseau Oncomip, notamment le Dr Grosclaude et Mme Oum Sack et dirigé par le Dr Vaysse a été pensé suite à une interrogation concernant le parcours de soin des femmes jeunes atteintes de pathologie maligne. En effet, en région Midi Pyrénées, le parcours des stages d'interne en gynécologie médicale nous permet de travailler non seulement dans le centre IUCT-Oncopôle mais aussi dans les hôpitaux de périphérie et dans le centre d'Assistance médicale à la procréation (AMP) et ainsi d'appréhender tous les versants de la prise en charge de ces patientes.

Nous avons choisi d'aborder la pathologie maligne mammaire, le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent chez la femme. De nombreuses patientes jeunes en région Midi Pyrénées sont donc concernées par cette pathologie. Dans ce parcours de soin qui est maintenant bien codifié et que nous allons détailler plus loin, la place de la consultation d'oncofertilité et la prise en charge des conséquences des traitements anticancéreux sur la fertilité ne nous semblait pas totalement acquise. C'est pourquoi au travers d'une analyse épidémiologique et d'un questionnaire praticien nous avons souhaité réaliser un état des lieux de cet aspect de la prise en charge des patientes jeunes traitées dans notre région pour un cancer du sein.

1. Epidémiologie du cancer du sein

Avec 1.67 million de nouveaux cas estimés dans le monde, le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent tous sexes confondus dans le monde. Il représente 14.7% des décès par cancer chez la femme (1).

En France, selon un rapport de l'Institut national du cancer (INCa) (1), on estime environ 59 000 de nouveaux cas en 2017. Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers de la femme et représente 33 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 15 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer incidents tous sexes confondus en 2011 (Figure 1).



Partenariat Francim/HCL/ Santé publique France/ InCa [Binder-Foucard 2013], Traitement Inca 2013

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 en 2012 en France Métropolitaine.

Le cancer du sein de par sa fréquence est la première pathologie maligne de la femme en âge de procréer. On estime aujourd'hui que 7 à 8 % des cas de cancer du sein surviennent avant l'âge de 40 ans, alors que ce chiffre n'était que de 5,6 % en 2002. L'augmentation serait de +1.19% en moyenne par an en Europe entre 1990 et 2008 (2).

Sur la période 2009-2012, 195 728 cas de cancer du sein ont été estimés au niveau national. Près d'un quart des femmes avaient moins de 50 ans au moment du diagnostic. Ces femmes jeunes sont celles qui présentent le plus fréquemment un cancer à un stade régional (35%). La survie nette à

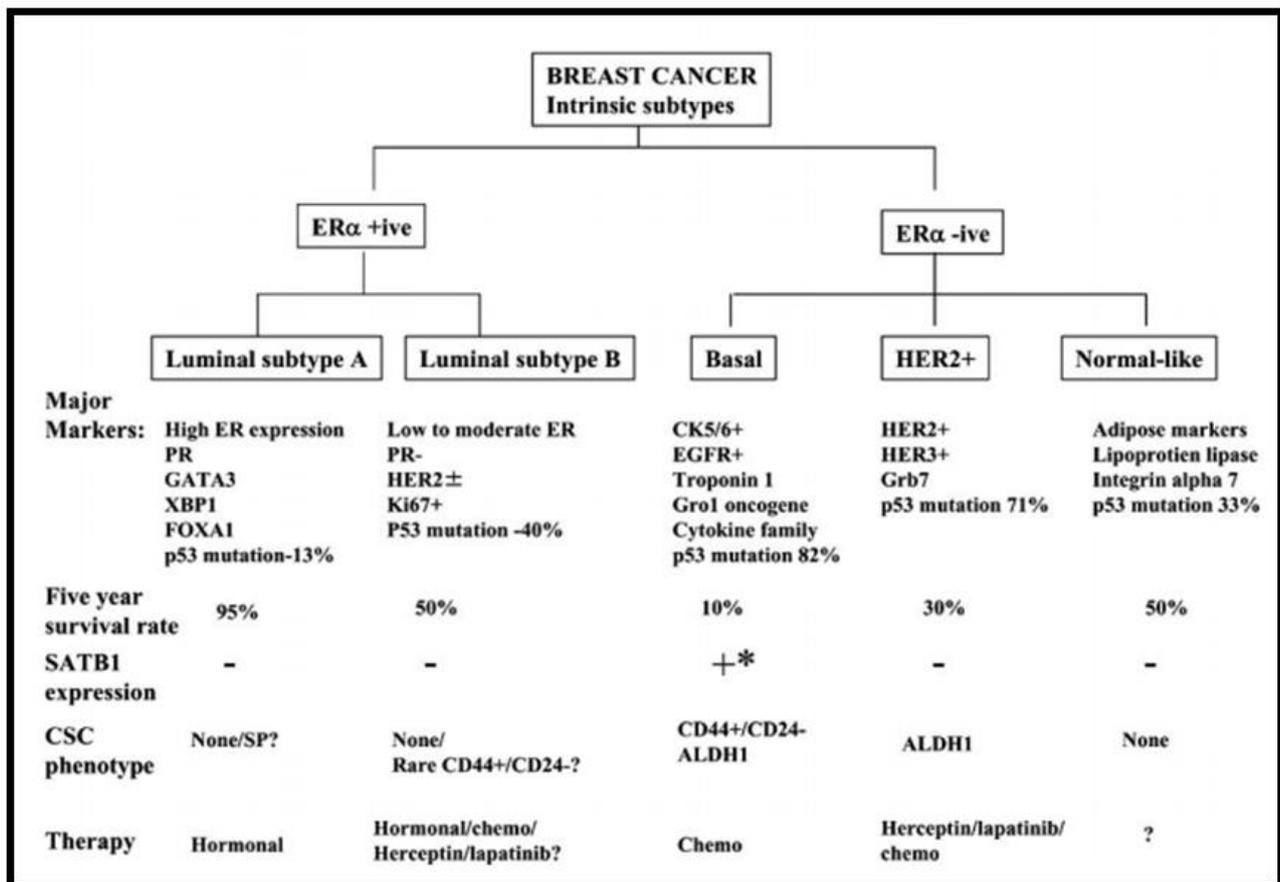
5 ans pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010 chez les 15-44 ans est de 90% contre 93% chez les 45-54ans (1).

2. Classification histologique des cancers du sein infiltrants

Dans le cancer du sein, la thérapeutique emploie différentes approches en fonction des critères histo-pronostiques de la tumeur et du bilan d'extension.

La classification histologique du cancer du sein en plus de la classification anatomopathologique classique qui distingue principalement le carcinome canalaire infiltrant (70% des cancers infiltrants) du carcinome lobulaire infiltrant (10%) , utilise actuellement la classification moléculaire selon le modèle d'expression génétique de la tumeur en se basant sur le travail de Sorlie et al.(3-5). Cette classification repose sur le profil d'expression génique des différents types de tumeur et elle est maintenant utilisée en complément de la classification anatomopathologique classique afin de préciser le pronostic.

Le sous type moléculaire le plus fréquent est le « luminal A » qui représente 60% des cancers du sein avec des récepteurs hormonaux positifs et un index de prolifération faible avec généralement une évolution favorable. Le sous-type « luminal B » (20% des cancers du sein) a une expression plus faible de récepteurs hormonaux et un index de prolifération plus important. Le sous-type « Her2 » correspond aux sous type exprimant les récepteurs Her2 avec une expression élevée des gènes de la prolifération. Le sous-type « basal » correspond à un sous type avec un index de prolifération élevé sans expression des récepteurs hormonaux ou HER2 et exprimant des gènes de l'épithélium basal. Il est de mauvais pronostic. Le sous-type « normal like » correspond à un sous type n'exprimant ni HER2 ni récepteurs hormonaux mais exprimant des gènes du tissu mammaire normal. Le schéma suivant illustre cette classification dont l'intérêt se situe dans une meilleure appréhension du pronostic (taux de survie à 5 ans) et des indications de traitement adjuvant en fonction du sous type moléculaire (Figure 2).



Nakatshri, Current Stem Cell Research and therapy, 2009

Figure 2 : Classification des cancers du sein selon le type moléculaire en fonction du profil hormono-dépendant. Principaux marqueurs, taux de survie à 5 ans et thérapie habituellement proposée.

Les critères pronostics du cancer du sein, en plus de la classification histologique et du sous type moléculaire comprennent l'âge de la patiente, l'envahissement ganglionnaire, le stade et le grade de la tumeur.

3. Traitements des cancers du sein infiltrants

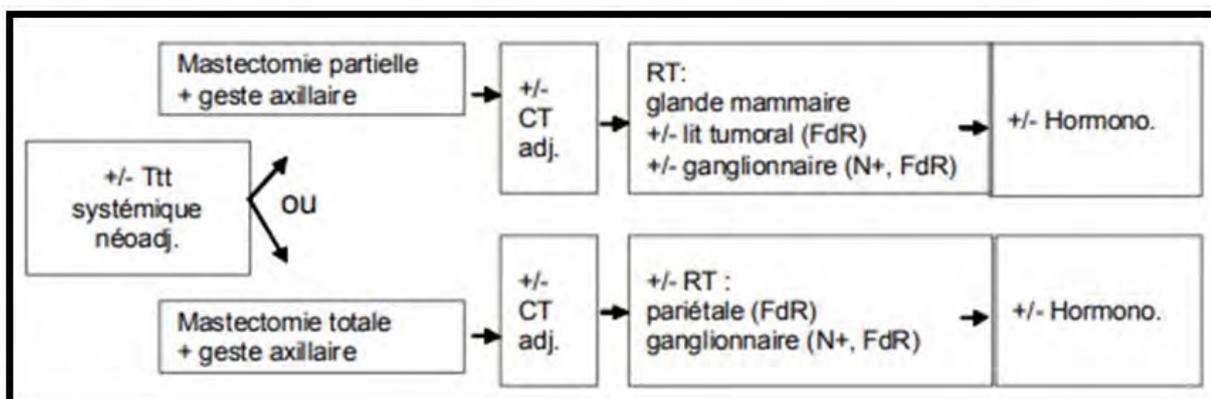
Concernant les traitements, la chirurgie est une pierre angulaire de la prise en charge. Elle peut être première ou secondaire à un traitement systémique, conservatrice (segmentectomie) ou radicale (mastectomie) en fonction du rapport de la taille lésionnelle et du volume du sein, associée à une expertise ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle (si N0 clinique et échographique pour des lésions jusqu'à 5cm) ou par curage axillaire s'il existe une atteinte ganglionnaire d'emblée.

La radiothérapie du sein sera réalisée dans tous les cas en cas de chirurgie conservatrice et dans certains cas de mastectomie en cas de nécessité d'irradiation des chaînes ganglionnaires. L'atteinte des ganglions nécessitera l'irradiation des chaînes ganglionnaires mammaires internes.

Les traitements médicaux systémiques comprennent :

- l'hormonothérapie dans le cas de cancer exprimant des récepteurs hormonaux (tamoxifène et anti-aromatase en fonction du statut ménopausique de la patiente).
- la thérapie ciblée par trastuzumab (HERCEPTIN) si la tumeur exprime le récepteur HER2
- la chimiothérapie qui sera recommandée en fonction du grade de la tumeur, de sa taille et du statut ganglionnaire. Elle peut être néoadjuvante notamment dans le cas de tumeurs inflammatoires ou adjuvante réalisée après le traitement chirurgical et analyse de la pièce opératoire.

Les principes du traitement d'un cancer du sein invasif non métastatique sont résumés dans le schéma suivant (Figure 3).



HAS, Guide ALD cancer du sein https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

Figure 3 : Prise en charge du cancer du sein infiltrant avec l'ordre des options thérapeutiques (Abréviations : Ttt : traitement, CT : chimiothérapie, adj : adjuvante, RT : radiothérapie, FdR : facteur de risque, Hormono : Hormonothérapie).

4. Chimiothérapie dans le cancer du sein

Chez les femmes jeunes, les cancers observés nécessitent très souvent d'avoir recours à une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante, car elles présentent des tumeurs souvent plus évoluées et de pronostics plus défavorables (grade élevée, index mitotique important, absence de récepteurs hormonaux...)(6).

Le réseau de cancérologie régional ONCOMIP régional propose un référentiel pour la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (Annexe 5). Il a été élaboré à partir des références bibliographiques et des recommandations les plus récentes par un groupe de travail pluridisciplinaire composé des professionnels des établissements publics et privés de Midi-Pyrénées. En première intention, les traitements néoadjuvants ou adjuvants dans le cancer du sein doivent comporter une drogue de type anthracycline et taxane de façon séquentielle (sauf contre-indication). Le schéma

comporte habituellement des administrations de FEC 100 (5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide et Docetaxel) (7,8). Dans les autres cas, c'est-à-dire pour les tumeurs fortement hormono-sensibles et peu proliférantes, la chimiothérapie peut être administrée selon le même schéma mais une chimiothérapie non séquentielle peut être une option (anthracycline seule soit 6 cycles de FEC 100 soit 4 cycles de TC = Docetaxel + Endoxan selon le schéma de Jones (9)).

5. Prise en charge de l'après cancer

La survie globale du cancer du sein à 5ans est de 87% (10). Le pronostic chez les femmes jeunes bien que moins bon que chez les femmes plus âgées et dépendant du stade et du type histologique (11), va permettre pour la plupart des femmes prises en charge d'envisager la période de « l'après cancer ».

L'« après-cancer » débute après la fin des traitements adjuvants que sont la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. La prise en charge adaptée de cette période est un objectif majeur d'amélioration du parcours de soins de ces patientes pour le ministère de la santé au travers du plan cancer pour les années 2014 à 2019 (12).

Les femmes jeunes qui ont accompli les traitements adjuvants, en accord avec leur oncologue, peuvent envisager une grossesse. Il faut pour cela avoir en amont discuté des problèmes engendrés par la pathologie et ses traitements sur les chances de grossesse spontanés, et proposer quand elle est possible une préservation de la fertilité.

6. Législation et recommandations sur la préservation de la fertilité

La loi de bioéthique de 2004 rend obligatoire la proposition de préservation de la fertilité pour tous les patients atteints de cancer stipulant « *toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, [...] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité* » (13).

En 2006, la société américaine via l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) publie ses propres recommandations sur la préservation de la fertilité « *tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilités lié à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas* » (14).

En France, un rapport de l'INCa et de l'agence de la biomédecine de décembre 2012 précise que l'accès à la préservation de la fertilité n'est pas effectif aujourd'hui pour tous les patients, compromettant ainsi le principe de l'accès aux soins et d'équité pour tous (15). Le plan cancer 2014-2019 insiste particulièrement sur ce point et recommande donc de « *systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce des thérapeutiques, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité* » (12).

7. Conséquences des traitements du cancer du sein sur la fertilité

L'infertilité féminine après traitement d'un cancer du sein peut être la conséquence de la gonadotoxicité de la chimiothérapie, qui altère directement le stock des follicules primordiaux avec une diminution de l'AMH (hormone antimüllérienne) significative et persistante (16).

La chimiothérapie de type FEC 100 qui associe le 5 FU, l'Epirubicine (anthracycline) et le Cyclophosphamide (Agent alkylant) est considéré comme à risque intermédiaire d'aménorrhée post-traitement selon la classification de l'ASCO en 2006 (14).

Les mécanismes des dommages entraînés par les chimiothérapies sur l'ovaire sont la toxicité directe sur le stock des follicules primordiaux et sur les follicules en croissance. Il existe également une toxicité indirecte par l'augmentation du recrutement des follicules primordiaux par perte de l'inhibition par les follicules en croissance et donc une diminution de la réserve ovarienne. Les chimiothérapies sont aussi responsables de dommages directs sur l'ovocyte et les cellules de la granulosa nécessaires à sa survie avec une mort cellulaire secondaire (17,18).

De plus le vieillissement ovarien physiologique est à l'origine d'une perte folliculaire durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée.

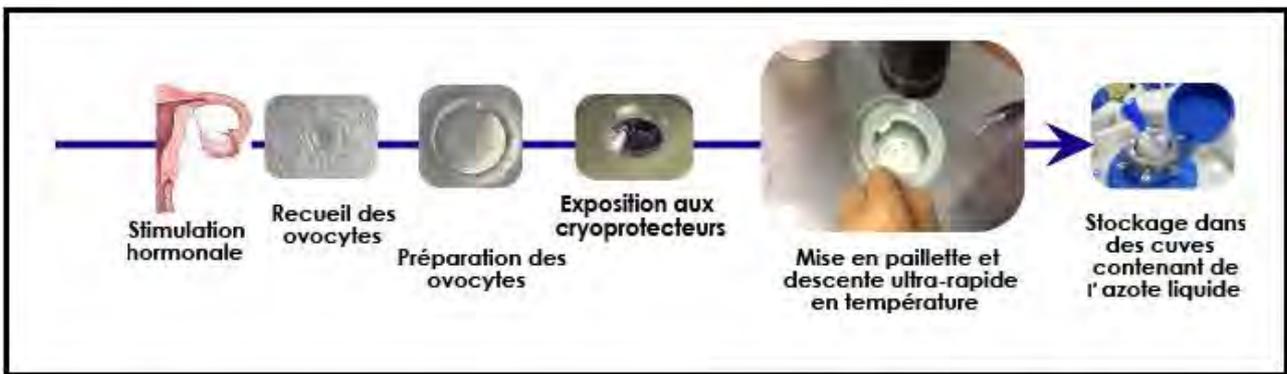
8. Techniques de préservation de la fertilité

Les techniques de préservation de la fertilité qui sont proposés dans le cancer du sein (Annexe 6) ont longtemps posé problème en raison de l'hormonosensibilité des tumeurs mammaires.

Actuellement, même si son innocuité est toujours controversée (19,20), la balance bénéfice risque permet de proposer une **stimulation ovarienne par gonadotrophines** aux patientes avec indication de chimiothérapie adjuvante dont la tumeur a été préalablement retirée et indépendamment du statut des récepteurs hormonaux. Cette technique va permettre de recueillir un plus grand nombre d'ovocytes et donc de permettre de plus grandes chances de grossesse (figure 4).

De plus grâce à la technique de vitrification ovocytaire (congélation ultra rapide) autorisée depuis 2011 en France (loi de bioéthique de juillet 2011), les résultats en termes de survie ovocytaire après décongélation se sont énormément améliorés en comparaison avec les techniques de congélation antérieures. On observe actuellement 60 à 70% de survie ovocytaire après décongélation avec la technique française en milieu fermé.

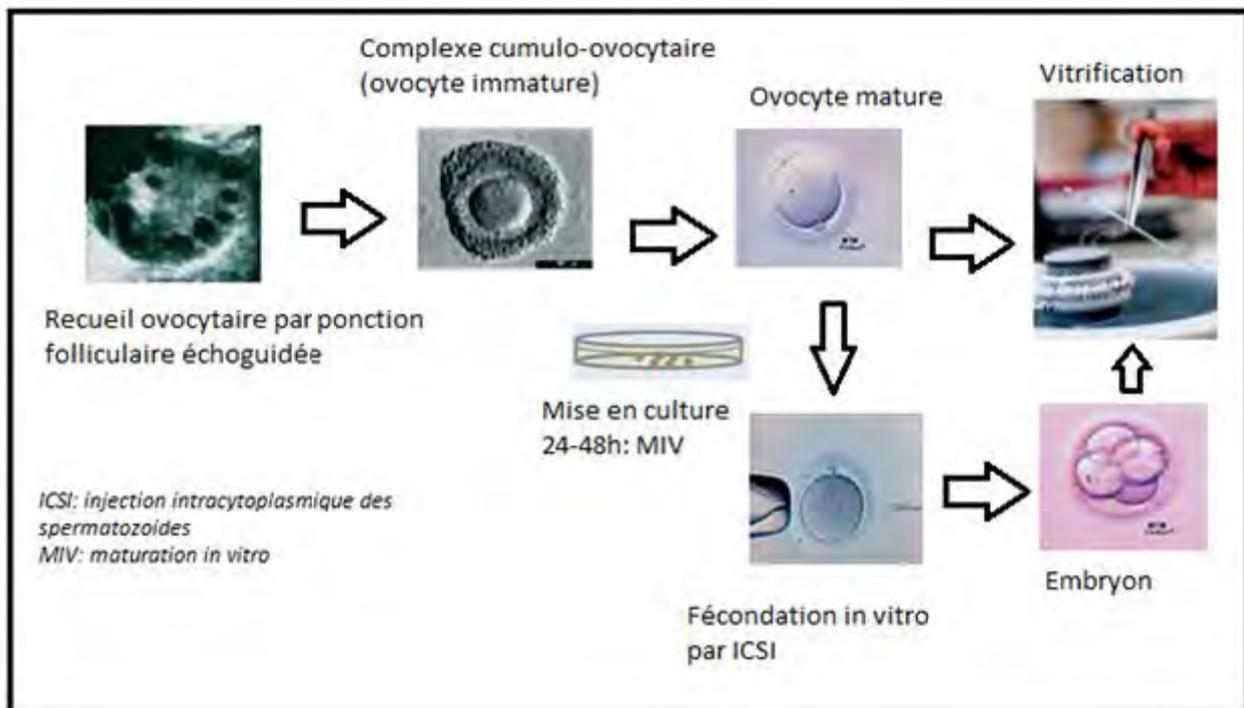
Les études sur le sujet estiment qu'il faut environ 8 à 10 ovocytes vitrifiés afin d'obtenir une chance de grossesse raisonnable (21) .



<https://amp.chu-dijon.fr/preservation-fertilite/preservation-fertilite-feminine>

Figure 4 : Technique de préservation de la fertilité par stimulation ovarienne.

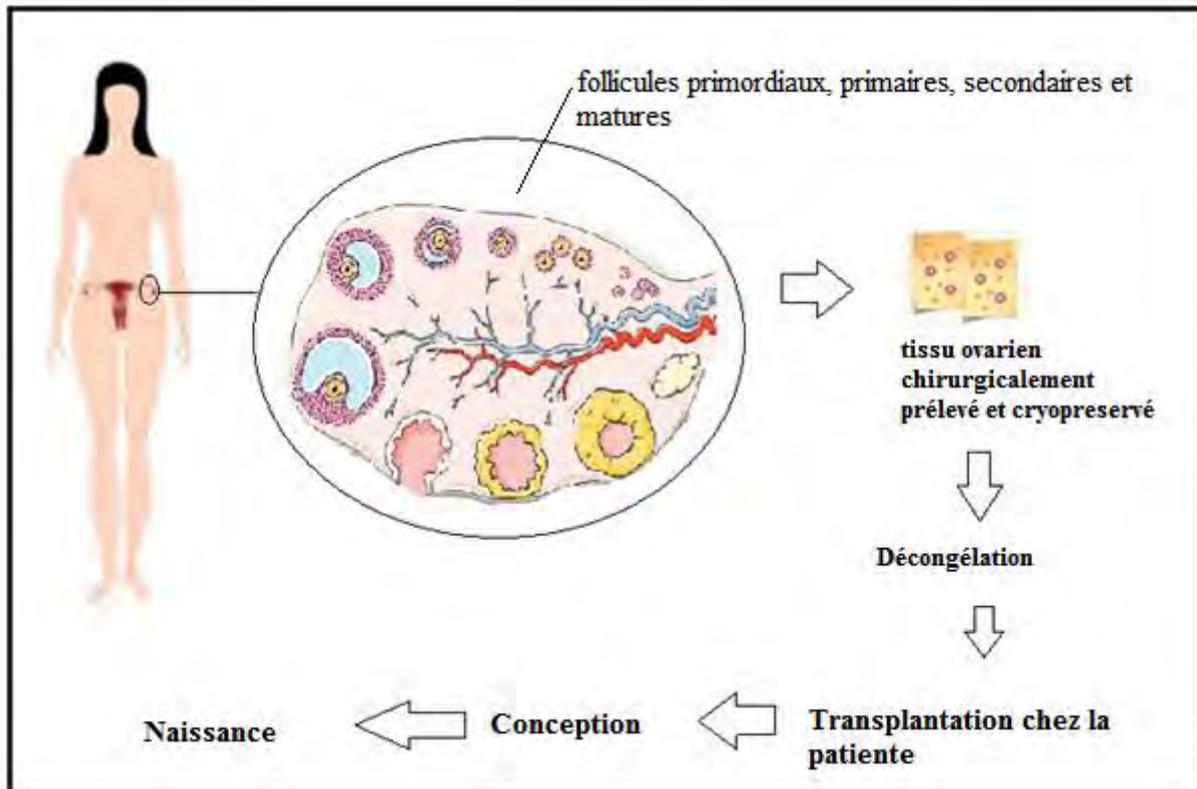
La **Maturation In Vitro (MIV)** est une technique qui comporte plusieurs avantages : celui de ne nécessiter aucune stimulation ovarienne et celui de pouvoir s'effectuer dans un délai très court. Elle pourra être proposée aux patientes présentant une indication de chimiothérapie néoadjuvante. Cependant la principale limitation de cette technique est le compte des follicules antraux dont dépendra le nombre d'ovocytes cryopreservés (22,23) (Figure 5).



Comtet et al, Bull Cancer 2015

Figure 5 : Technique de préservation de la fertilité par Maturation In Vitro.

La **cryopréservation de tissu ovarien** si elle n'est plus considérée comme expérimentale est encore en cours d'évaluation. Le risque de maladie résiduelle dans le tissu prélevé est mal évalué malgré un risque qui semble faible. Elle n'a pas encore été réalisée pour préservation avant cancer du sein dans le centre de Toulouse (24) (Figure 6).



<https://www.singhealth.com.sg/DoctorsAndHealthcareProfessionals/Medical-News/2017/Pages/ovarian-tissue-transplant.aspx>

Figure 6 : Technique de préservation de la fertilité par cryopréservation du tissu ovarien.

9. Justification de la mise en œuvre de l'étude

L'après cancer, dans beaucoup de domaines et de façon évidente lorsqu'il s'agit de fertilité se prépare en amont de la prise en charge dès le stade de l'annonce de la maladie. Dans ce cadre, on comprend la difficulté pour les praticiens et pour les patientes d'aborder la question de la fertilité ultérieure en raison de l'urgence relative de la mise en place des traitements anticancéreux.

Nous pensons donc qu'une information exhaustive pour les praticiens sur ce sujet est indispensable afin de pouvoir offrir à leurs patientes une information éclairée sur le sujet et surtout de connaître les correspondants à qui les adresser.

Le constat est que sur le territoire Midi-Pyrénées, nous ne disposons actuellement d'aucune donnée nous permettant d'évaluer l'accès à cette consultation ce qui justifie un état des lieux sur le sujet.

D'autre part nous pensons qu'il y a une méconnaissance de certains praticiens des recommandations de préservations de la fertilité en cas de traitement par chimiothérapie.

Ces données permettront de déceler les lacunes d'information et les désinformations concernant la prise en charge de l'infertilité chez ces patientes et de prendre les dispositions pour pallier ces déficits (enseignements post-universitaires, plaquettes d'information.....).

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

1. Objectif de l'étude

L'objectif principal est de connaître la proportion de femmes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein avant 40 ans qui ont bénéficié d'une consultation spécialisée sur la fertilité dans le territoire de Midi-Pyrénées.

Les objectifs secondaires sont de connaître la proportion de femmes ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité ainsi que d'évaluer les connaissances et les informations auxquels ont accès les praticiens de Midi-Pyrénées qui prennent en charge des femmes jeunes atteintes de cancer du sein.

2. Critères de jugement

Cette recherche s'effectue en deux parties.

- Dans un premier temps pour répondre à l'objectif principal de notre recherche nous avons décidé de rechercher la proportion de patientes ayant consulté dans les deux services hospitaliers agréés pour réaliser la préservation de la fertilité avant la prise en charge de leur cancer dans le territoire de Midi-Pyrénées. La sélection des patientes s'est faite sur la période de janvier 2012 à décembre 2017, en utilisant les données issues des fiches de réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) du DCC du réseau et celles issues du dossier patient informatisé en l'absence du DCC.
- Pour répondre au premier objectif secondaire, nous avons étudié les dossiers des femmes ayant consulté en oncofertilité dans les deux services agréés afin de connaître la proportion de femmes ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité.
- Pour le deuxième objectif secondaire, nous avons interrogé (via un questionnaire en ligne) les praticiens prenant en charge les cancers du sein afin de connaître leurs habitudes et leurs connaissances concernant la préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein.

3. Matériel et méthodes

a) Population étudiée

➤ Patientes jeunes ≤ 40 ans ayant reçues une chimiothérapie :

Nous avons inclus les femmes âgées de 18 à 40 ans traitées par chimiothérapie pour un cancer sein en Midi-Pyrénées de janvier 2012 à décembre 2017.

Nous avons choisi d'initier cette évaluation à partir de janvier 2012 car avant cette date la vitrification ovocytaire, technique essentielle à la préservation ovocytaire, n'était pas autorisée en France (Loi de bioéthique de Juillet 2011 (25)).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patientes âgées de plus de 18 ans et de moins de 40 ans (inclus) au diagnostic du cancer
- Patientes traitées pour un cancer du sein invasif
- Patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante sur le territoire de Midi-Pyrénées

En Midi-Pyrénées, le Dossier Communiquant de Cancérologie (DCC) est développé depuis 2006 par le réseau Oncomip. Ce DCC permet l'informatisation de toutes les RCP de la région sous forme de fiche RCP par patient, permettant notamment de tracer la proposition thérapeutique faite en RCP, et la mise à disposition de ces fiches pour les médecins.

La sélection des patientes s'est faite via le DCC selon les critères suivant : sélection des nouveaux cas (1^{er} présentation en RCP, délai entre la date de diagnostic et la première présentation en RCP inférieur à 3 mois et champ évolutif vide) de patientes de moins 40 ans (inclus), atteintes d'un cancer du sein ayant une proposition de chimiothérapie en RCP dont le diagnostic a été établie entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017 (figure 7)

Ce travail a été effectué avec le Dr Grosclaude et Mme Oum Sack de la cellule évaluation du réseau Oncomip.

➤ Identification des patientes du DCC qui ont reçu un traitement de chimiothérapie

- Nous avons pour cela utilisé les listes de traitements procurés effectués par les pharmaciens des différents établissements
- Pour les patientes pour lesquels le traitement de chimiothérapie n'a pas pu être retrouvé par les listes fournies par les pharmaciens des établissements : une lecture des deuxièmes fiches RCP (quand elle existait) a été nécessaire, pour récupérer l'information sur le traitement par chimiothérapie. Pour les patientes manquantes, un recoupement a été effectué en fonction des

RCP suivantes afin de savoir si elle avait bien été effectuée et les établissements ont été contactés.

- En dernier recours, les établissements ont été contactés pour récupérer l'information.

Pour les patientes présentées en RCP à l'IUCT-Oncopole la sélection des patientes via le dossier patient informatisé s'est faite directement sur le traitement par chimiothérapie.

Les patientes pour lesquelles l'administration d'un traitement par chimiothérapie n'a pas pu être confirmée ont été exclues de l'étude.

De plus, une lettre d'information (Annexe 2) a été adressée à toutes les patientes pour lesquelles la chimiothérapie avait été confirmée. Celles-ci avaient la possibilité de refuser l'utilisation des données de leur dossier médical et aussi de demander les résultats de l'étude.

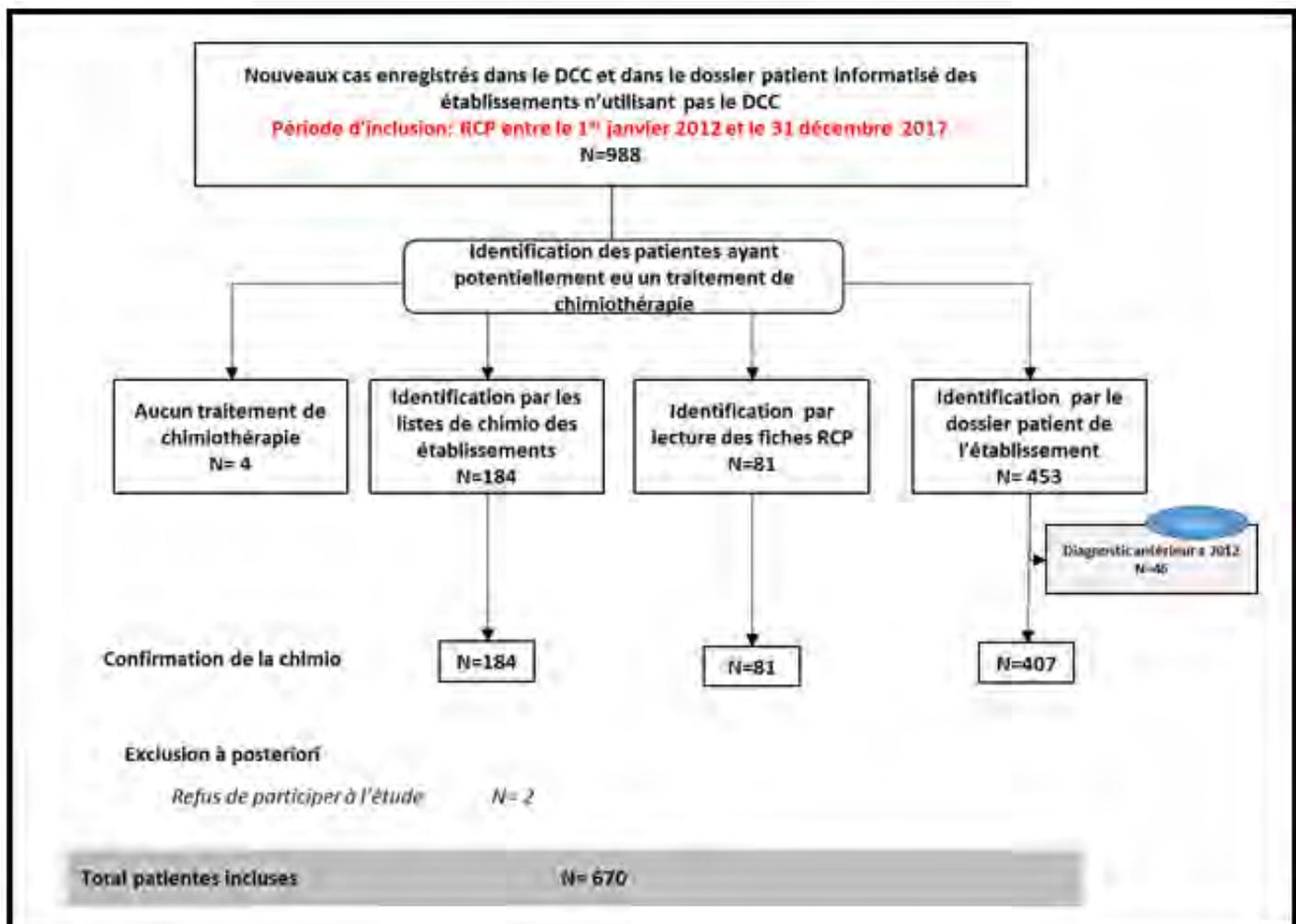


Figure 7 : Sélection des patientes de l'étude

➤ Accès à la consultation d'oncofertilité :

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse - Paule de Viguière et la Clinique Saint-Jean du Languedoc sont les référents dans le territoire Midi-Pyrénées pour la prise en charge spécifique des patientes pour la préservation de la fertilité. C'est aussi entre ces deux établissements que s'établit une réunion de concertation concernant les dossiers de préservation en oncologie.

Les données des consultations d'oncofertilité ont été recensées sur le CHU à partir des dossiers informatiques Gynelog et Medifirst et sur la clinique Saint Jean du Languedoc à partir de dossier papier mis à disposition par le Dr Montagut. Nous avons recensé les patientes ayant consulté pour la prise en charge de cancer du sein en oncofertilité. Pour ces patientes nous avons déterminé le temps de la consultation (avant ou après la chimiothérapie). De plus grâce aux dossiers médicaux nous avons pu recenser les patientes ayant bénéficié d'une technique de préservation de la fertilité ainsi que les modalités de celle-ci.

Grâce au croisement de ces deux bases de données nous avons pu déterminer la proportion de femmes traitées par chimiothérapie avant 40 ans ayant pu bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité.

➤ Praticiens prenant en charge ces patientes jeunes ayant reçues une chimiothérapie :

Concernant le recueil du questionnaire auprès des praticiens, il a été envoyé en Octobre 2017, par mail à tous les praticiens chirurgiens gynécologues et oncologues médicaux qui prennent en charge des patientes atteintes de cancer du sein dans la région Midi-Pyrénées. Il s'agit de praticiens exerçant dans des centres bénéficiant d'un agrément délivré par l'ARS (Agence régionale de la Santé) pour la prise en charge des cancers du sein.

La liste des oncologues médicaux et des chirurgiens gynécologues a été récupérée à partir de l'annuaire du DCC et des contacts des différents praticiens. Un mail leur a été envoyé avec un lien les dirigeant vers le questionnaire en ligne. Les réponses des praticiens ont été analysées en fonction de leur lieu de pratique et de leur spécialité afin d'identifier le maillage territorial.

Plusieurs relances par mail et téléphonique ont été effectués. Nous avons arrêté les inclusions en mars 2018.

➤ Evaluation des connaissances des praticiens sur l'oncofertilité

Le questionnaire pour les praticiens (Annexe 3) a été élaboré avec l'aide des gynécologues et biologistes du service d'AMP et testé au-préalable par 5 oncologues de l'IUCT-Oncopole.

Il est divisé en trois parties. La première concerne les données du praticien concernant sa spécialité, son mode d'exercice et la distance par rapport à Toulouse. La deuxième partie a pour

objectif d'évaluer les connaissances, dans le domaine de la préservation de la fertilité, des praticiens prenant en charge le cancer du sein de la femme jeune et la troisième de connaître ses habitudes lorsqu'il reçoit une femme jeune en consultation. Les réponses au questionnaire (Annexe 4) ont également été rédigées avec l'aide du service d'AMP de Toulouse et ont été envoyées aux praticiens après la fin de l'inclusion.

b) Anonymisation des données / Confidentialité

La confidentialité des données a été respectée et l'anonymat a été levé uniquement pour le croisement des bases de données qui a permis d'une part d'identifier les patientes ayant reçu un traitement de chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante et d'autre part celles ayant eu une de consultation d'oncofertilité dans l'un des deux centres. L'analyse des données est réalisée de manière anonyme.

Seul un nombre de personnes restreints du réseau Oncomip et les investigateurs de l'enquête ont eu accès aux données nominatives des patientes qui ont été transmises de façon sécurisée.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique & Libertés » sous la référence : MMS/OTB/AR1711704 (Annexe 1).

c) Analyse statistique

Les données sont résumées par la médiane, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives et par la fréquence et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Les comparaisons bi variées portant sur des variables qualitatives ont été réalisés en utilisant le test du Chi2 (test de Pearson). Une régression logistique a permis de prendre en compte les corrélations entre les variables étudiés dans un modèle multivarié.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA V11.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTATS

Nous allons présenter dans cette partie les résultats de notre étude. Tout d'abord les résultats de notre questionnaire envoyés aux praticiens puis les résultats du croisement des bases de données des patientes atteintes de cancer du sein entre 2012 et 2017.

1. Résultats de l'enquête auprès des praticiens

a) Caractéristiques des praticiens

Nous avons sollicité 84 praticiens et obtenu un taux de réponses de 54.9%. La spécialité de chirurgie représente 57.8% des répondants et 64.4% travaillent dans le privé. De plus la majorité des praticiens ayant répondu travaillent dans l'agglomération toulousaine (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population des praticiens : nombre (pourcentage)

Praticiens sollicités pour l'enquête	Total	Répondants	
	82	45 (54.9%)	
Spécialité des répondants	Chirurgie	Oncologie Médicale	N/A
	26 (57,8%)	16 (35,5%)	3 (6.7%)
Sexe des répondants	Femme	Homme	
	27 (65.8%)	18 (43.9%)	
Mode d'exercice	Public	Privé	
	16 (43,2%)	29 (64.4%)	
Lieu d'exercice	Agglomération Toulousaine	Hors Agglomération Toulousaine	
	28 (62.2%)	17 (37.7%)	

b) Evaluation des connaissances concernant la préservation de la fertilité

On observe un taux de réponses correctes à notre questionnaire de plus de 75% pour $\frac{3}{4}$ des questions concernant les connaissances sur la préservation de la fertilité. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

L'altération de la fertilité par les traitements du cancer du sein est connue par la totalité des répondants et tous sauf un déclarent aborder ce sujet en consultation avec les femmes jeunes. De plus 43 d'entre eux pensent qu'il est nécessaire de proposer une préservation de la fertilité aux femmes

jeunes atteintes de cancer du sein.

En fonction du statut hormonal du cancer les réponses concernant les techniques de préservations possibles chez la femme jeune atteinte de cancer du sein diffèrent.

En effet, pour les cancers non hormono-dépendant, 75.5% des praticiens pensent qu'il est possible de recourir à une stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire et répondent correctement à la question sur les techniques possibles dans ce cas contre 44.4% en cas de cancer hormono-dépendant. On observe une légère différence en fonction du lieu d'exercice sur ce résultat : pour 57.1% des praticiens qui exercent dans l'agglomération, la technique de stimulation ovarienne est possible pour les cancers hormono-dépendants contre 41% des praticiens exerçant hors agglomération.

La majorité des praticiens connaissent la possibilité de préservation de la fertilité malgré une indication de chimiothérapie néoadjuvante (42 d'entre eux).

L'âge limite des patientes pour pouvoir proposer une préservation de la fertilité chez les patientes est sous-estimé pour 33% des praticiens qui ont répondu 35 ans ou moins.

Il y a 28.8% des répondants qui surestiment le temps nécessaire à la réalisation d'une technique de préservation de la fertilité à plus d'un mois de prise en charge. Là aussi, on trouve une différence des réponses en fonction du lieu d'exercice des praticiens : 14.3% des praticiens qui pratiquent dans l'agglomération ont répondu 1 mois ou plus contre 58.8% des praticiens hors agglomération.

Tableau 2 : Réponses des praticiens sur la partie connaissances du questionnaire

Q1 : Impact des traitements sur la fertilité	OUI	NON	
	45 (100%)	0 (0%)	
Q2 : Abordez-vous la question en consultation ?	OUI	NON	N/A
	44 (97.8%)	0 (0%)	1 (2.22%)
Q3 : Nécessité de proposer des techniques de préservation ?	OUI	NON	N/A
	43 (95.5%)	1 (2.22%)	1 (2.22%)
Q4 : Jusqu'à quel âge peut-on proposer une PF	35 ans ou moins	37 ans	40 ans
	15 (33%)	12 (26.7%)	17 (37.8%)
Q5 : Techniques de PF pour cancer RH+	Réponses correctes	Réponses fausses	N/A
	20 (44.4%)	24 (53.3%)	1 (2.22%)
Q6 : Techniques de PF pour cancer RH-	Réponses correctes	Réponses fausses	N/A
	34 (75.5%)	10 (22.2%)	1 (2.22%)
Q7 : Temps nécessaire à la réalisation d'une PF	Réponses correctes	Réponses fausses	
	32 (71.1%)	13 (28.9%)	

c) Habitudes en pratique

La quasi-totalité des praticiens interrogés adressent leurs jeunes patientes en consultation dédiée à la fertilité mais pour 31% d'entre eux, uniquement si elle est nullipare.

Il a été observé que 89% des praticiens adressent les femmes jeunes atteintes de cancer du sein dans un ou les 2 centres toulousains dédiés à l'oncofertilité : 8.9% seulement à La Clinique Saint Jean du Languedoc, 51% à l'Hôpital Paule de Viguier et 28.9% dans les 2 centres. Parmi les praticiens qui exercent hors agglomération, 23.5% adressent leurs patientes chez un gynécologue dans la localité ou dans leur structure.

Pour les praticiens tous les facteurs limitants la discussion autour de la fertilité en consultation ont été cités de façon assez homogène. 42% d'entre eux ont cités le manque de temps, 44% l'accomplissement du projet parental par la patiente, 48% ont cité le caractère avancé de la maladie (statut N+ ou M+).

Pour 44% des praticiens le manque d'information précise à donner à la patiente sur le sujet est

également un des facteurs limitant la discussion avec la patiente et de plus, 84.4% ont déclaré souhaiter une formation spécifique sur l'oncofertilité et l'oncosexualité. Sur les 7 praticiens qui ont déclaré ne pas avoir besoin d'informations supplémentaires, 3 ne considèrent pas la stimulation ovarienne comme une technique de préservation possible pour les femmes atteintes de cancer du sein hormono-dépendant.

2. Résultats concernant les patientes

Nous avons pu confirmer le traitement par chimiothérapie chez 670 patientes âgées de 18 à 40 ans entre Janvier 2012 et Décembre 2017 (cf figure 7).

Entre 2012 et 2017, 158 patientes ont bénéficié d'une consultation dans le centre d'AMP Paule de Viguier ou à la Clinique Saint Jean du Languedoc. Cela représente 23.6% des patientes traitées par chimiothérapie. Nous avons ensuite évalué ces résultats en fonction de différentes caractéristiques.

a) En fonction de l'année de consultation

Le nombre de consultation varie en fonction des années avec une augmentation jusqu'en 2016 puis une baisse subite en 2017. La proportion de patiente ayant bénéficié d'une consultation spécialisée d'oncofertilité est également en baisse : en 2012, 17,36% des patientes ont eu une consultation. On observe une augmentation de la proportion jusqu'en 2015 (29.8%) puis à nouveau une baisse à 26.5% en 2016 puis 18.5% en 2017, Ces variations sont représentées sur la figure 8.

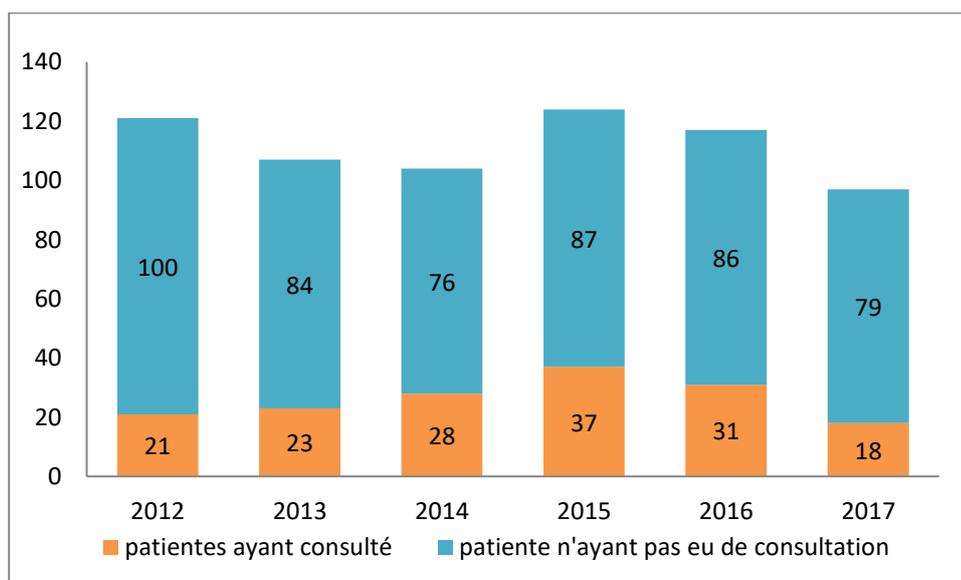


Figure 8 : Nombre de patientes par an ayant ou non bénéficié d'une consultation d'oncofertilité

b) En fonction de l'âge

En fonction de l'âge on observe des différences de proportion de femmes adressées importantes, 56.9% des patientes entre 25 et 29 ans sont adressés contre 13.4% des 35-39ans. La répartition en fonction de l'âge est représentée par la figure 9.

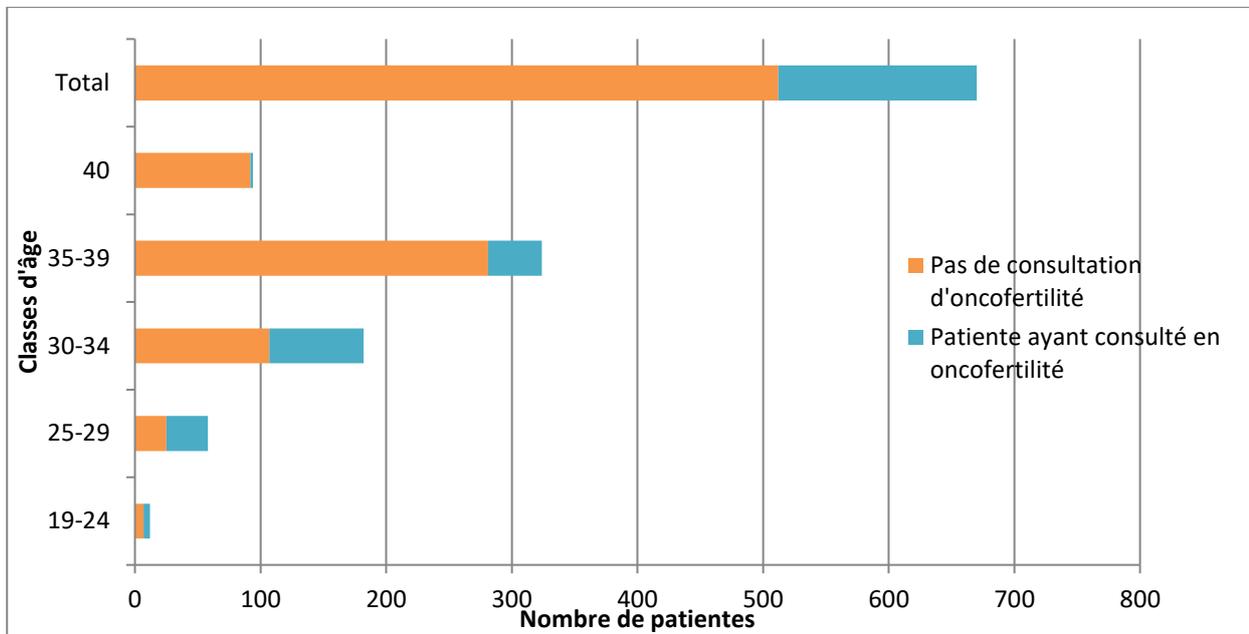


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction des classes d'âge

c) En fonction de l'établissement de prise en charge

La répartition géographique en fonction de l'établissement d'origine est illustrée par la carte ci-dessous avec le nombre de patientes prises en charge par établissements et le pourcentage de patientes ayant consulté en oncofertilité (figure 10).



Figure 10 : Carte des différents établissements de prise en charge des patientes avec effectif total et proportion ayant eu une consultation d'oncofertilité

Les établissements ont ensuite été classés en centre de soins privé/public et situé dans l'agglomération toulousaine ou hors agglomération toulousaine.

Pour les patientes prises en charge dans un établissement public, la proportion ayant consulté en oncofertilité est de 25.7% contre 18.2% dans un établissement privé.

Les patientes ayant été prises en charge dans l'agglomération toulousaine ont eu une consultation pour 25.6% d'entre elles contre 10.5% hors agglomération.

Cependant ces résultats sont à pondérer avec le biais de recrutement par âge. En effet les établissements de l'agglomération toulousaine prennent en charge 83% des 19-24 ans, 91% des 25-29 ans, 88% des 30-34 ans et 86.7% des 35-39 ans.

Après ajustement sur l'âge la probabilité d'avoir eu une consultation d'oncofertilité est environ 1,7 fois plus élevée en cas de prise en charge à l'IUC/CHU que si cette prise en charge est faite dans un établissement privé toulousain et 2,7 fois que si elle a lieu dans une structure privée extérieure à Toulouse. Mais la probabilité la plus faible d'avoir une consultation d'oncofertilité s'observe pour les femmes prise en charge dans les CHG hors Toulouse (probabilité 4 fois plus importante IUC/CHU vs CHG) (tableau 3).

Ceci est à pondérer également par le fait que certaines structures privées toulousaines ont un taux de consultation plus élevée que l'IUCT-Oncopole, les résultats dans les différents groupes ne sont pas homogènes.

Tableau 3 : Probabilité d'avoir une consultation d'oncofertilité en fonction du type de l'établissement de prise en charge après ajustement sur l'âge des patientes

	Odds Ratio	IC 95%	p value
Etablissements publics - agglomération toulousaine (ref)	1		
Etablissements privés - agglomération toulousaine	0.58	[0.35-0.96]	0.035
Etablissements privés hors agglomération	0.44	[0.18-1.07]	0.07
Etablissements publics hors agglomération	0.22	[0.064-0.79]	0.02

On observe également une modification de la répartition de taux de consultation en oncofertilité en fonction du temps. En 2012 25,3% des patientes prises en charge à l'IUCT-Oncopole sont adressées en consultation d'oncofertilité (soit 19 des 21 patientes adressées au total) alors qu'en 2017, seuls 16% des patientes sont adressées. En revanche la proportion de patientes adressées augmente au cours des années pour les établissements privés toulousains (7,4% en 2012, 31,8% en 2014 et 29,8% en 2017). Ces résultats sont illustrés par le tableau 4.

Tableau 4 : Proportion des patientes ayant reçu une préservation de la fertilité en fonction de l'établissement et de l'année de prise en charge : nombre de patientes ayant eu une consultation/nombre de patientes prises en charge (pourcentage)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Etablissements privés – agglomération toulousaine	2/25 (7.4%)	1/21 (4.5%)	7/15 (31.8%)	4/17 (19%)	8/22 (26.7%)	7/17 (29.2%)
Etablissements privés-hors agglomération	0/11 (0%)	3/10 (23.1%)	2/5 (28.6%)	2/9 (18.2%)	0/6 (0%)	0/3 (0%)
Etablissements publics - agglomération toulousaine	19/56 (25.3%)	19/48 (28.3%)	17/50 (25.3%)	31/50 (38.3%)	22/51 (30.1%)	11/55 (16.7%)
Etablissements publics - hors agglomération	0/8 (0%)	0/5 (0%)	2/6 (25%)	0/11 (0%)	1/7 (12.5%)	0/4 (0%)

d) En fonction de la parité

Nous avons notion de la parité des patientes seulement pour 373 patientes de l'IUCT-Oncopole où nous avons accès au dossier médical et où elle est mentionnée dans le compte rendu de la consultation d'annonce. Cette information n'est pas mentionnée dans les fiches de RCP régionales ONCOMIP.

Les résultats concernant la proportion de patientes ayant consulté en oncofertilité en fonction de la parité est représentée dans la figure 11.

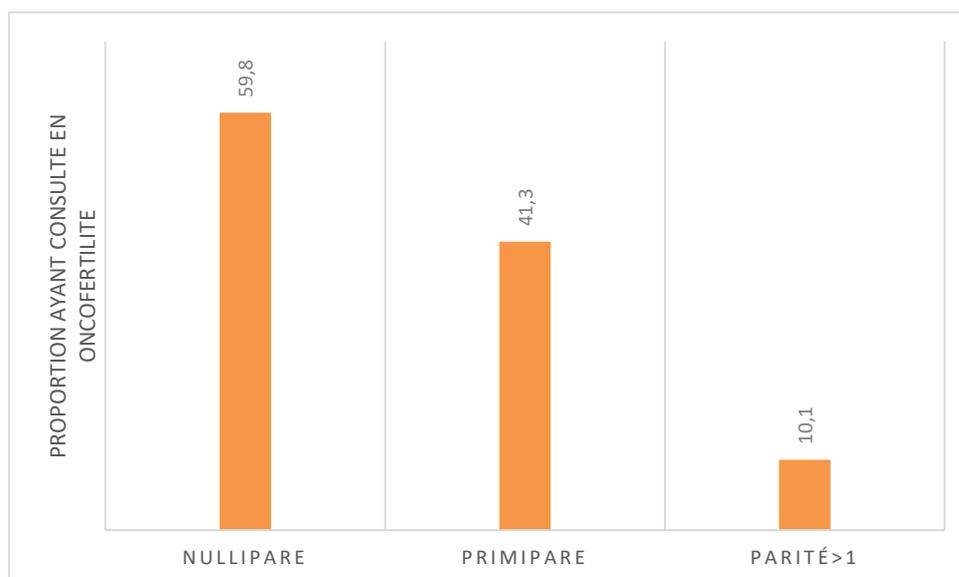


Figure 11 : Proportion des patientes ayant eu accès à la consultation d'oncofertilité en fonction de la parité (373 patientes au total)

e) Résultats du recueil de données des patientes ayant consulté en oncofertilité

Les caractéristiques d'âge et de parité des patientes ayant consulté en oncofertilité et des patientes ayant bénéficié d'une préservation sont résumés dans la figure 12 et 13. On retrouve une moyenne d'âge de 32,4 ans, la plus âgée avait 40.5 ans lors de la consultation et la plus jeune 25 ans. Parmi les 158 patientes ayant été reçues en consultation, 63 ont bénéficié d'une préservation de la fertilité ce qui représente 9.4% du total des patientes et 39% des patientes ayant consulté.

La maturation in vitro a été la technique utilisée dans 58.7% des cas de préservation contre 41.3% cas de stimulation ovarienne avec cryopréservation ovocytaire.

Les résultats des préservations de la fertilité retrouvent une moyenne de 9.56 ovocytes recueillis pour les protocoles de stimulation ovarienne et 4.3 pour les protocoles de maturation in vitro.

La moyenne de l'AMH avant chimiothérapie des 99 patientes pour lesquelles cette donnée était disponible est de 2.7 ng/ml.

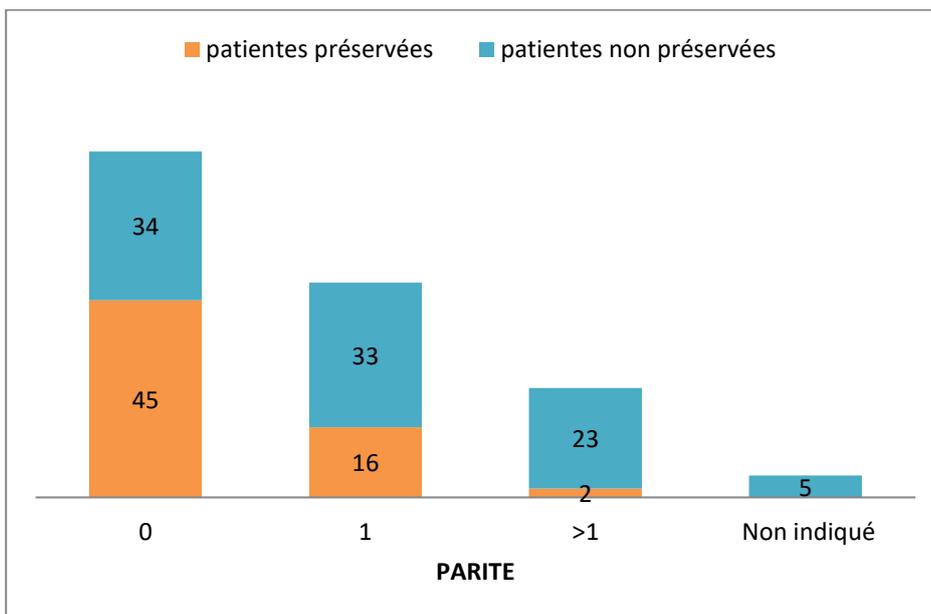


Figure 12 : Parité des patientes ayant consulté avec répartition en fonction de la réalisation ou non d'une préservation de la fertilité.

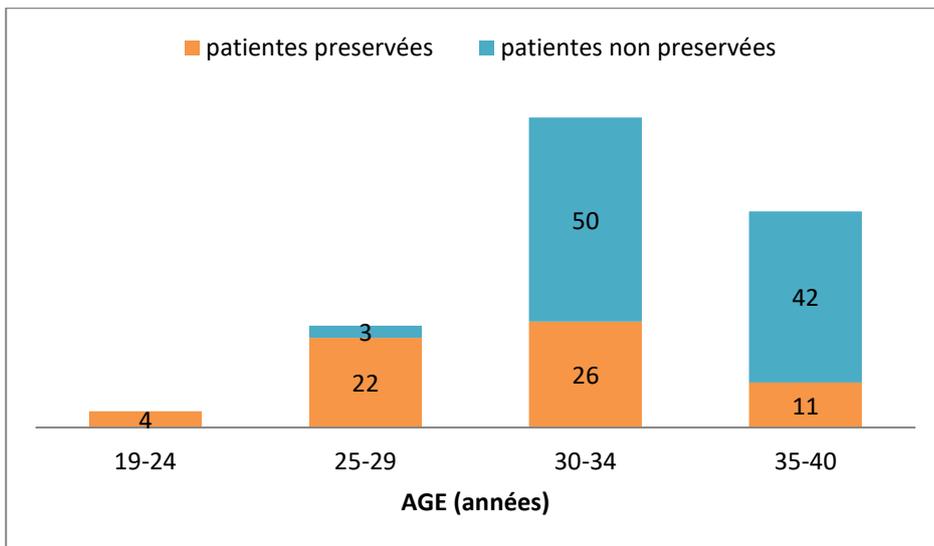


Figure 13 : Age des patientes ayant consulté avec répartition en fonction de la réalisation ou non d'une préservation de la fertilité.

On observe une augmentation de l'incidence des femmes atteintes de cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Les progrès dans les traitements proposés ont permis une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie. La fertilité pour ces femmes en âge de procréer va être inévitablement altérée par les traitements et par la durée des traitements qui ne permettent pas d'envisager un projet de grossesse théoriquement avant 5 ans en cas d'hormonothérapie adjuvante (délai pouvant être raccourci à 3 ans au cas par cas).

➤ Proportion de femmes adressées en consultation d'oncofertilité

Dans notre étude on retrouve un faible taux de femmes adressées en consultation d'oncofertilité puisque sur les 670 patientes dont la chimiothérapie a été confirmée, seule 158 patientes ont consultées (soit 23.8%). C'est aussi le constat fait par le plan cancer de 2014 (12) et par certaines études internationales : au Canada (26) une étude a interrogé les Cliniques de préservations de la fertilité sur tout le territoire. La majorité déclarent recevoir un nombre très faible de patientes en oncofertilité par mois (entre 2 et 5) ce qui ne correspond pas au chiffre de nouveaux patients atteints de cancer en âge de procréer par an dans ce pays qui est de l'ordre de 4000 par an. Egalement, dans l'étude de Goodman et al. (27) réalisée chez 199 femmes de 18 à 42 ans atteintes de cancer de types différents on retrouve le même type de proportion avec 20.6 % de patientes adressées en consultation. Cette étude a également recherché des différences du pourcentage de femmes adressées en fonction du type de cancer et il s'avère que le cancer du sein est celui où les femmes sont le plus souvent orienté en consultation (odds ratio (OR) 10.1; IC95% [3.8– 26.8]).

➤ Différences observées en fonction de l'âge et de la parité

On observe dans nos statistiques que le fait d'être adressé en consultation d'oncofertilité est très dépendant de l'âge des patientes lors du diagnostic et de leur parité. En effet 56.9% des patientes âgées de 25 à 29 ans sont adressées en consultations contre 13.4% des 35-39ans. Pour les patientes dont nous avons des données sur la parité nous avons observé que 59.8% des nullipares étaient adressées en consultation contre 10.1% des patientes ayant plus de 1 enfant.

Ces observations paraissent logiques, il est vrai qu'une patiente de plus de 35 ans avec plus d'un enfant peut avoir probablement déjà accompli son projet parental et ne sera pas forcément en demande d'une consultation spécialisée sur le sujet. Cependant il faut pouvoir s'en assurer et c'est alors le rôle du praticien qui ne doit pas tenir compte en premier lieu du nombre d'enfants de la patiente mais plutôt de son projet de vie.

On retrouve cette disparité dans l'étude de Letourneau et al. (28). Sur les 918 patientes âgées de moins de 40 ans atteintes de cancer qui ont été interrogées rétrospectivement on s'aperçoit que l'âge supérieur à 35 ans (OR, 0.; IC95% [0.3-1.3]) et le fait d'avoir déjà eu des enfants (OR, 0.8; IC95% [0.5-1.2]) sont des facteurs déterminants dans le fait d'être informés par les oncologues sur la fertilité. De plus cette étude, montrait que les femmes recevaient une meilleure information si elles avaient accompli des études supérieures.

De plus, dans l'étude de Goodman et al. (27) on retrouve le même type de résultats sur les 199 patientes interrogées avec un taux d'orientation en consultation en oncofertilité trois fois plus important pour les femmes de moins de 35 ans et quatre fois plus important si elles sont nullipares.

➤ Différences observées en fonction de l'année de prise en charge

Dans notre recueil de données que nous avons voulu exhaustif, on retrouve des données concordantes avec les chiffres nationaux ; en effet selon des données de l'Inserm en 2015 (29) parmi 5000 patientes atteintes de cancer entre 25 et 35ans, 784 nouvelles conservations d'ovocytes et 322 nouvelles conservations de tissu ovarien ont été réalisées chez les jeunes femmes/filles soit 22% des nouveaux cas Dans notre étude si l'on prend uniquement la classe d'âge des 25-35 ans, 20% des femmes avec un cancer du sein ont bénéficié d'une technique de préservation de la fertilité .

Cependant, nous obtenons de façon assez contradictoire avec les chiffres nationaux, un effectif de nouveaux cas décroissant selon les années sans que nous puissions l'expliquer. En effet, on observe depuis 2015 une diminution du nombre de cas, avec en 2015 124 patientes, puis 117 en 2016 puis 97 en 2017 (soit une diminution 20% depuis 2015). On observe aussi une diminution de la proportion de patientes adressées selon les années de façon aussi assez inexplicable. En effet, on pourrait penser que les praticiens sont de mieux en mieux informés ou que l'information touche de plus en plus d'entre eux mais au contraire il existe vraisemblablement un essoufflement et une perte de cette information (18.5% de patientes adressés en 2017 contre 29.8% en 2015).

➤ Différences observées en fonction du lieu de prise en charge

Les différences territoriales retrouvées dans notre étude soulèvent le fait qu'il faut renforcer l'information notamment dans les hôpitaux périphériques. Les résultats en fonction du type de structure montrent en effet un OR à 0.22 IC95%[0.063-0.79] de chance d'être adressé lorsqu'on consulte dans un établissement public hors agglomération toulousaine par rapport à la valeur de référence de 1 pour les établissements publics de l'agglomération après ajustement sur le biais de recrutement par âge. L'éloignement géographique joue un rôle de frein pour les patientes probablement pour lesquelles une consultation à Toulouse représente une contrainte certaine mais aussi probablement un frein pour les praticiens plus réticents à les envoyer en consultation spécialisée

et qui préfère pour certains d'entre eux les adresser chez un gynécologue à proximité. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans la littérature. En effet, dans l'étude Goodman et al (27) la distance par rapport au centre d'oncofertilité n'est pas un facteur prédictif d'accès à la consultation.

➤ Données concernant les patientes ayant consulté en oncofertilité

Après avoir recherché la proportion de patientes ayant consulté en oncofertilité, nous nous sommes intéressés aux données concernant les femmes ayant bénéficié de cette consultation. Parmi ces jeunes femmes adressées à la consultation, seules 39% ont bénéficié d'une préservation de la fertilité. Ce chiffre peut être expliqué par le fait que la réalisation d'une préservation de la fertilité est toujours discutée en fonction de la balance bénéfice-risque. Celle-ci est évaluée en fonction du terrain de la patiente (âge, réserve ovarienne), des caractéristiques de la pathologie, de son projet de vie et de l'accomplissement de son projet parental. Les dossiers sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire entre le centre IUCT-Oncopole, le CHU Paule de Viguier et la Clinique St Jean du Languedoc. De plus il appartient bien sûr à la patiente le choix final après lui avoir exposé les bénéfices et les risques des méthodes de préservation envisageables dans son cas.

Dans l'étude de Kim et al. (30) qui s'intéresse aux facteurs prédictifs de réaliser une préservation de la fertilité chez les femmes atteintes de cancer du sein, le seul élément significatif est le fait d'avoir une indication de chimiothérapie néoadjuvante qui est un frein pour la réalisation de celle-ci.

➤ Données concernant le questionnaire praticiens

Les résultats de notre questionnaire montrent que les connaissances des praticiens concernant la préservation de la fertilité sont conséquentes puisque nous obtenons un taux de réponses correctes de plus de 75% pour $\frac{3}{4}$ des questions. Elles sont imparfaites puis que par exemple, seuls 44% pense qu'une stimulation ovarienne est possible dans le cas d'un cancer hormono-dépendant et 28.8% pensent qu'il faut plus d'un mois pour la réalisation d'une technique de préservation. Ces lacunes quant aux possibilités de préservation pour ces femmes peuvent déjà constituer un frein puisque, les praticiens ne vont pas forcément adresser les patientes avec un cancer hormono-dépendant ou les patientes pour lequel ils estiment que le délai est trop court pour permettre la réalisation d'une technique de préservation.

Tous les praticiens interrogés dans notre étude déclaraient adresser leurs patientes en oncofertilité mais pour 31% seulement si elles sont nullipares. Une étude canadienne (31) a interrogé les oncologues médicaux et radiothérapeutes toutes spécialités confondues sur leurs habitudes avec leurs jeunes patients en âge de procréer. Les résultats montrent que, 45% d'entre eux ne savait pas où référer leurs patientes et 69.7% ne referait que rarement leurs patientes.

Aux Etats unis une étude similaire menée en 2008 (32) retrouvait seulement 47% d'oncologues

médicaux, toutes spécialités confondues qui adressaient de façon régulière les patients atteints de cancer.

Une étude française dans la région PACA montre qu'uniquement 53% des praticiens évoquent toujours ou souvent les risques pour la fertilité des traitements de cancer (33).

On note également que dans notre étude tous les facteurs limitants qui peuvent empêcher le praticien d'aborder le sujet de la fertilité après cancer ont été cités de façon assez homogène par les oncologues médicaux et chirurgiens. Tout d'abord les facteurs inhérents aux praticiens et à la consultation elle-même : le manque de temps (cités par 42,2% d'entre eux) qui va de pair avec le trop grand nombre d'informations à donner à la patiente (44,4%).

Le manque d'informations précises à donner à la patiente a également été cité par 37% des praticiens ce qui prouve une fois de plus l'importance des formations sur le sujet.

Il est aussi mis en lumière les difficultés des praticiens lors des consultations d'annonce qui peuvent être éprouvantes pour la patiente et que le praticien peut vouloir ménager en limitant certaines explications sur les conséquences des traitements mais aussi des difficultés pratiques de temps imparti à chaque consultation.

Les facteurs liés au profil de la patiente ont également tous été cités par presque la moitié des praticiens : son âge (42,2%), le caractère avancé de la maladie (48,9%) et l'accomplissement de son projet parental (44,4%). Là aussi les formations vont être très importantes pour ne pas limiter l'accès des consultations aux patientes âgées ou ayant déjà eu un enfant.

Les freins le plus souvent évoqués par les études qui ont interrogées les oncologues médicaux ou radiothérapeutes aux Etats Unis et au Canada sont :

- l'urgence des traitements,
- la mauvaise connaissance des médecins référents,
- le délai de prise en charge et la complexité du parcours de soin de ces patientes (31,32).

➤ Données de la littérature concernant les attentes des patientes

De nombreuses études ont montré que les femmes jeunes atteintes de cancer du sein sont en demande d'une information plus complète et précise sur le sujet de la fertilité (mais aussi de la grossesse, de l'allaitement, de la contraception...). Une revue de la littérature (34)) a répertorié les différentes études élaborées sur le sujet de la préoccupation de femmes atteintes de cancer du sein concernant leur fertilité future. Sur 13 études menées de façon le plus souvent transversale et sur des effectifs réduits (entre 6 et 27 patientes), on retrouve une majorité de patientes qui se sentent concernés par les possibles problèmes de fertilité après traitement. Une étude qualitative de Thewes

et al. (35) a également retrouvé chez les 26 femmes interrogées un manque d'information sur le sujet de la fertilité ressentie chez ces patientes.

De plus, les techniques et indications d'AMP ont beaucoup évolué ces dernières années, ce n'est que depuis la loi de bioéthique de juillet 2011 que l'on recommande une préservation de la fertilité pour les femmes atteintes de cancer du sein, c'est pourquoi il existe un besoin important de former les praticiens à ces nouveaux éléments de prise en charge de leurs patientes.

➤ Forces et faiblesses de l'étude

Les forces de notre étude sont le fort taux de réponses des praticiens, cependant la majorité des réponses a été obtenue auprès des praticiens du centre de référence de l'IUCT-Oncopole qui sont en contact immédiat avec les référents via la réunion de concertation pluridisciplinaire. On s'aperçoit qu'on obtient assez peu de réponses des praticiens issues d'établissements hors agglomération Toulousaine. Cependant il existe une centralisation assez importante des soins et la majorité des patientes de moins de 40 ans sont prises en charge au sein de l'IUCT-Oncopole (61% de notre base de données).

Nous avons pu également sous-estimer les patientes vues en consultation de fertilité en omettant les centres des régions frontalières (Perpignan, Bordeaux et Montpellier). Et nous avons travaillé avec le découpage de l'ancienne région Midi-Pyrénées par commodité en raison de notre recueil rétrospectif. Il est également possible que des patientes, à qui il a été proposé une consultation d'oncofertilité, aient décliné pour des raisons personnelles en fonction du parcours de vie.

De plus, nous avons choisi dans notre étude de prendre en compte toutes les femmes de 40 ans ou moins. Cela peut se discuter car une préservation de la fertilité n'est généralement pas proposée au-delà de 37 ans sauf cas exceptionnels. Cependant nous avons considéré que même si on ne retenait pas d'indication de préservation de la fertilité, une discussion autour des conséquences des traitements et du futur gynécologique après traitement est profitable pour ces femmes et c'est d'ailleurs l'âge retenu dans le même type d'étude dans la littérature (27,28).

➤ Retombées attendues

Notre étude a permis également de refaire le point sur les moyens mis en œuvre dans notre région afin de faciliter la prise en charge de ces patientes.

Actuellement, il a été mis en place plusieurs dispositifs. Tout d'abord, les dossiers sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de valider certaines indications de prise en charge. Un numéro direct de l'équipe d'AMP est disponible sur le site du réseau ONCOMIP (maintenant

ONCOOccitanie). De plus, des réunions d'informations en oncofertilité sont mises en place de façon régulière. Une « alarme » est affichée sur les fiches RCP des patientes jeunes pour permettre aux praticiens de penser à la consultation spécialisée.

De plus, en facilitant l'accès à ces consultations, on facilite le parcours de soins de ces patientes et on enlève certaines réticences des praticiens et de leurs patientes en réduisant le délai de prise en charge. Cependant, on retrouve malgré cela une grande majorité de patientes qui ne sont pas adressées à la consultation.

Ce travail a eu pour but de mettre en lumière les limites que se fixent les praticiens pour adresser les patientes en oncofertilité qui ne sont pas toujours justifiées et qui nécessite en tous les cas une discussion pluridisciplinaire. Le questionnaire et la réponse de celui-ci envoyé à tous les praticiens de la région a peut-être permis une réflexion ou un rappel sur ces questions.

Nous espérons qu'il va permettre aux praticiens de réaliser l'importance et l'enjeu ainsi que leur place dans la prise en charge de ces patientes atteintes de cancer du sein.

CONCLUSION

La prise en charge du cancer en France est sans cesse en évolution et les recommandations sur la prise en charge de nos patients changent de façon régulière. Dans le cadre du cancer du sein, les recommandations sur la préservation de la fertilité restent assez récentes. Les techniques à utiliser pour préserver la fertilité restent discutées dans la littérature mais un consensus est maintenant établi sur l'obligation à l'information et à la prise en charge lorsque celle-ci est possible et souhaitée par la patiente.

Notre étude a permis de mettre en lumière les difficultés qui restent présentes pour ces patientes et leur prise en charge.

Il reste de nombreuses actions à réaliser en terme d'oncofertilité dans notre région. Les centres d'Oncofertilité ont un rôle à jouer en gagnant en visibilité et en multipliant les formations, peut-être en se déplaçant au plus près des équipes afin de toucher le plus grand nombre.

Le réseau ONCOMIP et maintenant ONCO-OCCITANIE a le rôle primordial d'organiser ces liens et de rendre plus facile les partenariats entre les différentes équipes et ainsi permettre une prise en charge optimale de ces patientes jeunes.

Nous pourrions imaginer un support d'informations pour les patientes que le praticien pourrait avoir à sa disposition afin d'illustrer son information concernant la fertilité future des patientes. Celui-ci pourrait être disponible sur le réseau professionnel Oncomip permettant aux praticiens et aux patientes d'y accéder facilement lors de la consultation d'annonce et de s'y référer à différents moments de la prise en charge.

1. Annexe 1 : Autorisation CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Eric BAUVIN
MÉDECIN, PRATICIEN
RÉSEAU DE CANCÉROLOGIE DE MIDI
PYRÉNÉES
IUCT-0
1 AVENUE IRÈNE JOLIOT CURIE
31059 - TOULOUSE CEDEX 9

Paris, le 14 DEC. 2017

N/Réf. : MMS/OTB/AR1711704

Objet: NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2017-399 autorisant le RÉSEAU DE CANCÉROLOGIE DE MIDI PYRÉNÉES à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité un état des lieux de l'information relative à l'oncofertilité délivrée par les praticiens prenant en charge des jeunes patientes atteintes de cancer du sein. (Demande d'autorisation n° 917235)

Monsieur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉTAT DES LIEUX DE L'INFORMATION RELATIVE À L'ONCOFERTILITÉ DÉLIVRÉE PAR
LES PRATICIENS PRENANT EN CHARGE DES JEUNES PATIENTES ATTEINTES DE
CANCER DU SEIN

Ce traitement, qui présente une finalité d'intérêt public, relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les caractéristiques de votre dossier, en particulier le protocole de l'étude et les modalités d'information et d'exercice des droits des personnes concernées.

Je prends acte que la collecte des nom, prénom, ainsi que des coordonnées postales, est nécessaire pour assurer le suivi des patients qui en sont informés. Toutefois, je vous rappelle que les données directement identifiantes doivent être traitées et transmises de façon séparée des données de santé et être enregistrées dans une base de données distincte. En outre, seul un nombre strictement limité de personnes habilitées et soumises au secret professionnel pourra accéder aux données directement identifiantes.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

Les données à caractère personnel nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL définies par la loi sont conservées dans des fichiers réservés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits d'accès, de rectification et d'opposition en s'adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL via le formulaire prévu à cet effet sur cnil.fr ou par courrier postal.

J'appelle votre attention sur la nécessité de compléter la note d'information afin d'y faire figurer le droit d'opposition.

Il convient de remplacer, dans la note d'information de l'étude le terme "anonyme" qui est inapproprié par les termes données confidentielles ou "codées", en précisant que les noms et prénoms des personnes ne seront pas recueillis.

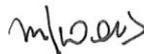
Les données seront conservées jusqu'à la publication des résultats. Cette durée n'excède pas celle nécessaire aux finalités pour lesquelles les données sont collectées et traitées, conformément aux dispositions de l'article 6-5° de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les mesures de sécurité décrites dans votre dossier paraissent conformes aux exigences prévues par les articles 34 et 55 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Je vous rappelle toutefois que ces obligations nécessitent la mise à jour des mesures de sécurité au regard de la réévaluation régulière des risques.

Je vous rappelle qu'en application du 3ème alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification des personnes concernées.

En application de l'article 15 de la loi précitée et de la délibération n° 2014-073 du 4 février 2014 portant délégation d'attributions de la Commission de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

2. Annexe 2 : Lettre d'information aux patientes

ETUDE DE L'ACCES A LA CONSULTATION D'ONCOFERTILITE POUR LES PATIENTES JEUNES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN.
--

Promoteur : Service de médecine de la reproduction Paule de Viguiet et Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées – Oncomip

Investigateur coordonnateur : Dr Cohade Clémentine, praticien Hospitalier dans le service de médecine de la reproduction de Paule de Viguiet à Toulouse et le Dr Vaysse Charlotte, chirurgien à l'IUCT-O. Gosset Anna, interne de gynécologie médicale à Toulouse.

Madame,

Je suis actuellement interne de Gynécologie Médicale au CHU de Toulouse. Je réalise dans le cadre de ma Thèse de Médecine, supervisée par le Dr C. Cohade et le Dr Ch. Vaysse praticiens hospitaliers à Toulouse, une étude sur la fertilité dans le cadre du cancer du sein.

Nous évaluons la prise en charge spécifique des patientes jeunes atteintes de cancer du sein traitées depuis janvier 2012 dans la région Midi-Pyrénées.

Pour cette évaluation, nous avons besoin de recueillir des données médicales et personnelles vous concernant et issues de votre dossier médical. Le recueil et l'analyse de ces données sera strictement confidentiel et anonyme et n'entraînera aucune modification de votre prise en charge.

Toute information personnelle vous concernant obtenue au cours de cette étude sera traitée de manière confidentielle ;

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique & Libertés ». Les données médicales vous concernant feront l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'aux réseaux de cancérologie de Midi-Pyrénées ainsi que, le cas échéant, aux autorités sanitaires habilitées dans des conditions garantissant leur confidentialité.

Votre participation à cette étude est libre et volontaire et vous n'êtes en aucun cas obligé(e) d'y prendre part. A tout moment, vous pouvez décider de vous retirer de l'étude sans avoir à vous en expliquer et sans que la qualité de vos soins n'en soit affectée.

Si vous ne souhaitez pas que nous utilisions vos données médicales dans le cadre de cette étude, vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification de vos données auprès de Mme Gosset Anna interne de gynécologie (oncofert31@gmail.com).

Dans le cas contraire, une réponse de votre part n'est pas nécessaire et nous vous remercions pour votre aide et votre participation à la recherche.

Les résultats de cette étude pourront vous être communiqués en effectuant une demande sur cette même adresse mail.

Je vous prie d'agréer, madame, mes salutations distinguées,

Anna GOSSET

Interne de Gynécologie à l'hôpital Paule de Viguiet à Toulouse

3. Annexe 3 : Questionnaire praticiens

Etude : Etat des lieux de l'information relative à l'oncofertilité par les praticiens prenant en charge des jeunes patientes atteintes de cancer du sein.

Votre mode d'exercice : Public Privé

Votre âge : Votre sexe :

Votre lieu d'exercice : Agglomération toulousaine Hors agglomération toulousaine

Si hors agglomération toulousaine, distance approximative de Toulouse (km) :

Objet : Fiche d'information destinée aux praticiens oncologues

Chers Confrères,

Actuellement interne en Gynécologie Médicale, je me permets de vous solliciter dans le cadre de mon projet de Thèse de Médecine, encadrée par le Dr C. VAYSSE (Département de Chirurgie, IUCT-Oncopole, Toulouse) et le Dr C. COHADE (Centre de Médecine de la reproduction, CHU Paule de Viguier, Toulouse).

Vous prenez en charge dans votre établissement des jeunes femmes atteintes de cancer du sein dont le traitement présente un risque d'altération de la fertilité, parfois de façon irréversible.

Depuis la loi de bioéthique de 2004, l'information relative à la fertilité et l'orientation vers une éventuelle préservation de la fertilité est devenue une obligation légale. Cependant beaucoup de patientes ne sont pas adressées aux plateformes clinico-biologiques spécialisées dans le domaine.

Le but de ce travail, réalisé en étroite collaboration avec le réseau Oncomip est d'évaluer l'information délivrée aux patientes traitées pour un cancer du sein dans le domaine de l'oncofertilité.

Nous avons pour cela, recensé depuis janvier 2012, tous les praticiens de Midi Pyrénées prenant en charge des patientes âgées de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein et exposées à une chimiothérapie.

Nous vous adressons un questionnaire dont les réponses seront anonymisées.

Nous vous remercions d'avance de votre participation à ce projet, qui nous l'espérons permettra d'améliorer la prise en charge future de ces jeunes patientes, à travers un réseau de soin mieux coordonné.

En vous remerciant par avance pour votre participation, je reste bien sûr à votre disposition pour tous renseignements complémentaires.

Mes coordonnées :

Anna Gosset, Interne de Gynécologie Médicale au CHU de Toulouse

anna.gosset@gmail.com

0629861966

QUESTIONNAIRE

Lorsque vous recevez une patiente de moins de 40 ans adressée pour prise en charge d'un cancer du sein nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante :

- 1) Pensez-vous que les traitements du cancer du sein notamment la chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) peuvent altérer la fertilité de la femme jeune ?
 - a. Oui
 - b. Non

- 2) Abordez-vous en consultation la question de la fertilité ou du désir de grossesse chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein ?
 - a. Oui
 - b. Non

- 3) Pensez-vous qu'il soit nécessaire de proposer des techniques de préservation de la fertilité pour les femmes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein ?
 - a. Oui
 - b. Non

- 4) A votre avis, jusqu'à quel âge est-il possible de proposer une préservation de la fertilité ?
 - a. Jusqu'à 30ans
 - b. Jusqu'à 35ans
 - c. Jusqu'à 37ans
 - d. Jusqu'à 40ans

- 5) Pour vous, quelles sont les techniques de préservation de la fertilité qui peuvent être utilisées pour les femmes jeunes atteintes de cancer du sein hormono-dépendant ?
 - a. Aucune
 - b. Maturation ovocytaire in vitro
 - c. Stimulation ovarienne par Gonadotrophines avec Vitriification ovocytaire
 - d. Ponction ovocytaire en cycle spontané
 - e. Cryopréservation de tissu ovarien
 - f. Toutes

- 6) Pour vous quelles sont les techniques de préservation de la fertilité qui peuvent être utilisées pour les femmes jeunes atteintes de cancer du sein non hormono dépendant ?
 - a. Aucune
 - b. Maturation ovocytaire in vitro
 - c. Stimulation ovarienne par Gonadotrophines avec Vitriification ovocytaire
 - d. Ponction ovocytaire en cycle spontané
 - e. Cryopréservation de tissu ovarien
 - f. Toutes

- 7) Pensez-vous que les femmes avec une indication de chimiothérapie néoadjuvante peuvent bénéficier d'une préservation de la fertilité ?
- Oui
 - Non
- 8) Pour vous quel est le temps nécessaire à la réalisation d'une technique de préservation de la fertilité ?
- 1 semaine
 - 2 semaines
 - 1 mois
 - >1 mois
- 9) Adressez-vous vos jeunes patientes atteintes de cancer du sein à une consultation dédiée à la fertilité ?
- Oui pour toutes les femmes en âge de procréer
 - Oui pour toutes les femmes en âge de procréer si elles sont nullipares
 - Non jamais
- 10) Où adressez-vous vos patientes jeunes atteintes de cancer du sein pour la consultation d'oncofertilité ?
- A Toulouse à l'hôpital CHU-Paule de Viguié
 - A Toulouse à la Clinique Saint Jean du Languedoc
 - Dans votre structure, chez un gynécologue
 - Proche de votre localité, chez un gynécologue
- 11) Pour vous, quels sont les facteurs limitant la discussion autour de la fertilité en consultation ?
- Le manque de temps
 - Le manque d'informations précises sur le sujet
 - Le trop grand nombre d'informations à transmettre à la patiente
 - Le caractère avancé de la maladie (Statut N+ et/ou M+)
 - L'accomplissement du projet parental par la patiente (c'est-à-dire le fait qu'elle a déjà des enfants)
- 12) Souhaiteriez-vous recevoir une formation sur l'onco-fertilité et l'onco-sexualité ?
- Oui
 - Non

4. Annexe 4 : Réponse au questionnaire avec justification scientifique adressé aux praticiens

REPONSES QUESTIONNAIRE

Lorsque vous recevez une patiente de moins de 40 ans adressée pour prise en charge d'un cancer du sein nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante :

13) Pensez-vous que les traitements du cancer du sein notamment la chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) peuvent altérer la fertilité de la femme jeune ?

- a. Oui
- b. Non

Réponse question 1 :

Les traitements oncologiques proposés dans la prise en charge du cancer du sein, sont susceptibles **d'altérer la fertilité de nos jeunes patientes.**

L'infertilité féminine après traitement d'un cancer du sein peut être la conséquence de deux phénomènes qui souvent s'additionnent :

- la **gonadotoxicité de la chimiothérapie**, qui altère directement le stock des follicules primordiaux ;

Ainsi de nombreux auteurs ont observés une diminution de la fertilité après traitement par chimiothérapie dans le cadre du cancer du sein.

-La méta analyse de Freour et al (16) a relevé une **diminution de l'AMH** significative et persistante.

- Les chimiothérapies utilisées pour les cancers du sein, principalement FEC 100 (5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide et Docetaxel) sont considérés comme à **risque intermédiaire d'aménorrhée post-traitement** selon les données de l'ASCO 2006 (14).

- et le **vieillissement ovarien physiologique**, à l'origine d'une perte folliculaire durant les années où une grossesse est médicalement contre-indiquée.

Ces traitements justifient d'adresser précocement les patientes en **consultation d'oncofertilité** pour envisager, au sein d'une équipe multidisciplinaire, la meilleure **stratégie de préservation de la fertilité (PF).**

14) Abordez-vous en consultation la question de la fertilité ou du désir de grossesse chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein ?

- a. Oui
- b. Non

15) Pensez-vous qu'il soit nécessaire de proposer des techniques de préservation de la fertilité pour les femmes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein ?

- a. Oui
- b. Non

Réponse questions 2 et 3 : La loi de bioéthique de 2004 rend obligatoire l'information relative à la préservation des gamètes avant traitement gonadotoxique : « toute personne **peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale**, [...] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité » (Art. L. 2141-11, Loi n°2004-800). (13)

En 2006, l'ASCO publie ses propres recommandations sur la préservation de la fertilité « tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie **doit être informé des risques d'infertilités** lié à son protocole aussi que des techniques de préservation envisageables dans son cas ».

En France, un rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) et de l'agence de la biomédecine de décembre 2012 précise que l'accès à la préservation de la fertilité n'est aujourd'hui pas effectif pour tous les patients, compromettant ainsi le principe d'accès aux soins et d'équité pour tous.

Le **plan cancer 2014-2019** insiste particulièrement sur ce point et recommande de « **systematiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce des thérapeutiques, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité** » (12)

- 16) A votre avis, jusqu'à quel âge est-il possible de proposer une préservation de la fertilité ?
- a. Jusqu'à 30ans
 - b. Jusqu'à 35ans
 - c. Jusqu'à 37ans
 - d. Jusqu'à 40ans

Réponse question 4 :

Le bénéfice attendu de la PF est directement corrélé à **l'âge de la patiente** et à **sa réserve ovarienne pré-thérapeutique**. En effet plus la patiente est jeune et dispose d'une bonne réserve ovarienne, plus le résultat de la PF sera satisfaisant. Inversement le bénéfice de la PF et les chances grossesses post PF sont diminués de moitié dès l'âge de 35 ans (21). D'autres auteurs fixent ce seuil à 37 ans (36)

Dans la situation du cancer du sein et compte tenu de l'hormonothérapie, classiquement recommandée pour 5 ans, **il n'est classiquement pas proposé de PF après l'âge de 37 ans.**

- 17) Pour vous, quelles sont les techniques de préservation de la fertilité qui peuvent être utilisées pour les femmes jeunes atteintes de cancer du sein hormono-dépendant ?
- a. Aucune
 - b. Maturation ovocytaire in vitro
 - c. Stimulation ovarienne par Gonadotrophines avec Vitrification ovocytaire
 - d. Ponction ovocytaire en cycle spontané
 - e. Cryopréservation de tissu ovarien
 - f. Toutes

Les réponses b+c ou b+c+d ou b+c+e étaient également acceptées car la cryopréservation de tissu ovarien et la ponction ovocytaire en cycle spontané sont des techniques qui ne sont pas utilisées à Toulouse.

18) Pour vous quelles sont les techniques de préservation de la fertilité qui peuvent être utilisées pour les femmes jeunes atteintes de cancer du sein non hormono-dépendant ?

- a. Aucune
- b. Maturation ovocytaire in vitro
- c. Stimulation ovarienne par Gonadotrophines avec Vitriification ovocytaire
- d. Ponction ovocytaire en cycle spontané
- e. Cryopréservation de tissu ovarien
- f. Toutes

Les réponses b+c ou b+c+d ou b+c+e étaient également acceptées car la cryopréservation de tissu ovarien et la ponction ovocytaire en cycle spontané sont des techniques qui ne sont pas utilisées à Toulouse.

Réponse questions 4 et 5 :

Le choix de la technique de PF doit faire l'objet d'une **discussion multidisciplinaire**, au sein d'une équipe composée d'oncologues et de médecins de la reproduction formés à cette thématique de l'**oncofertilité**.

Le choix de la technique sera discuté selon les données de :

- **La patiente** (son âge, sa réserve ovarienne pré-thérapeutique, sa gestité et son désir de grossesse ultérieur)
- **La maladie** et des **traitements envisagés** (chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante et hormonothérapie) et le **délai disponible** avant l'initiation des traitements gonadoxiques.

Plusieurs techniques sont actuellement proposées dans le cadre de la PF du cancer du sein :

- **La Stimulation ovarienne par gonadotrophines avec vitrification ovocytaire.**
Cette technique nécessite d'avoir recours à **une stimulation ovarienne** suivi d'une ponction ovocytaire, effectuée sous contrôle échographique. Les ovocytes sont alors récupérés et congelés par vitrification. Si la patiente est en couple et dans un projet d'enfant, il est peut-être proposé au couple de congeler des embryons. Cette technique nécessite de disposer d'un délai d'environ 15 jours pour réaliser la stimulation ovarienne.
Dans la situation des protocoles adjuvants, cette stimulation peut être envisagée dans l'intervalle recommandé de 6 semaines, entre la chirurgie et la chimiothérapie.
Depuis maintenant plusieurs années de nombreux auteurs pratiquent cette stimulation ovarienne, dans le cadre de la PF pour le cancer du sein. Une récente Meta analyse de Rodriguez

et al (19) semble montrer une absence de différence en terme de survie sans récurrence entre les patientes qui ont bénéficié d'une PF avec stimulation ovarienne comparé aux patientes non stimulées. Cependant cette étude comporte un temps de suivi assez faible (6.6ans en moyenne) et comporte de nombreux biais selon Lambertini (20).

La seule étude prospective à ce sujet est celle de Kim et al. (37) qui compare deux populations de jeunes patientes avec stimulation associée à un traitement par Letrozole et des patientes non préservées. Là encore il ne montre pas de différence en terme de survie entre les deux groupes, avec cependant le même biais d'absence de suivi à très long terme. Il manque donc à ce sujet des études prospectives avec suivi à long terme.

A ce jour cette technique est classiquement proposée aux patientes avec indication de chimiothérapie adjuvante dont la tumeur a été préalablement retirée et indépendamment du statut des récepteurs hormonaux. Certaines équipes pratiquent la stimulation ovarienne avec tumeur en place mais uniquement dans le cadre de protocole de recherche clinique.

- La **Maturation in Vitro** est une technique qui comporte plusieurs avantages : celui de ne nécessiter aucune stimulation ovarienne et celui de pouvoir s'effectuer dans un délai très court.
Cependant la principale limitation de cette technique est le compte des follicules antraux dont dépendra le nombre d'ovocytes Cryopréservés.(22,23)
- La **ponction ovarienne en cycle spontané** présente des résultats décevants puisqu'elle ne permet de récupérer uniquement 1 ovocyte. Elle ne s'envisage que dans certains cas rares ou aucune autre technique n'est envisageable.
- La **cryopréservation de tissu ovarien** si elle n'est plus considérée comme expérimentale est encore en cours d'évaluation. Le risque de maladie résiduelle dans le tissu prélevé est mal évalué malgré un risque qui semble faible. Elle n'a pas encore été réalisée pour préservation avant cancer du sein dans le centre de Toulouse(24).
- Une nouvelle méthode de préservation de la fertilité est depuis peu validée par les sociétés savantes internationales : il s'agit de l'utilisation des **Agonistes de la GnRH pendant la durée de la chimiothérapie** qui permet une meilleure résistance de l'ovaire à la chimiothérapie et une protection du stock folliculaire. Une récente méta analyse de Lambertini et al présentée lors du congrès de San Antonio semble montrer une efficacité de cette méthode pour préserver la fertilité(38).

19) Pensez-vous que les femmes avec une indication de chimiothérapie néoadjuvante peuvent bénéficier d'une préservation de la fertilité ?

- a. Oui
- b. Non

Réponse question 7 : Deux récentes études de Letourneau et al (39) et Chien et al (40) ont montré l'absence de délai à l'initiation de la chimiothérapie néoadjuvante en cas de préservation de la fertilité préalable.

Les techniques de **MIV ou de cryopreservation** de la fertilité sont les techniques utilisées en France en situation neoadjuvante car elles permettent de réaliser une préservation de la fertilité dans un délai court et évitant une stimulation par gonadotrophines sur une tumeur en place.

20) Pour vous quel est le temps nécessaire à la réalisation d'une technique de préservation de la fertilité ?

- a. 1 semaine
- b. 2 semaines
- c. 1 mois
- d. >1 mois

Réponse question 8 : Une préservation de la fertilité par stimulation ovarienne s'effectue sur un délai de **2 semaines en moyenne** (41).

On utilise maintenant la stimulation avec « **random start** » qui permet de débiter la stimulation à n'importe quel moment du cycle avec des résultats similaires que lors d'une stimulation classique en début de cycle (42).

Pour la MIV ou la cryopréservation de tissu ovarien le délai peut être réduit à quelques jours. C'est pour cela qu'il est décisif pour ces patientes d'être adressé le plus tôt possible en consultation d'oncofertilité.

5. Annexe 5 : Recommandation en terme d'indications de traitements médicaux de chimiothérapie adjuvants dans le cas de cancer invasif selon le réseau Oncomip

- Traitements médicaux adjuvants
- Tumeurs « RH+ » et HER2 neg

Indication de chimiothérapie

L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée en fonction du caractère plus ou moins hormono-sensible et proliférant de la tumeur.

Grade histologique I : Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie adjuvante. Toutefois, on pourra discuter en RCP une indication de chimiothérapie adjuvante si tumeur T3 ou T4 ou si plus de 3 ganglions sont macroscopiquement envahis (selon Saint Gallen 2015 et ESMO 2015).

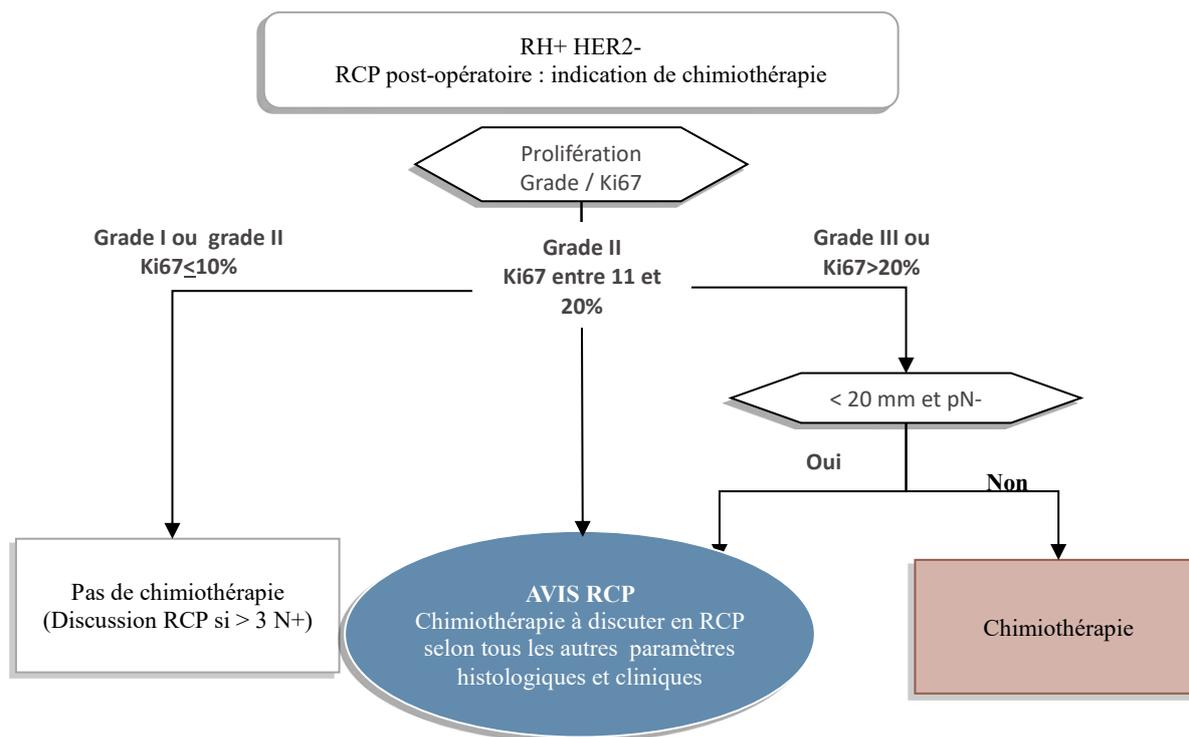
Grade histologique III : l'indication de chimiothérapie adjuvante dépend de la taille et du statut ganglionnaire axillaire :

- pas de chimiothérapie pour les tumeurs \leq de 10mm (pT1a,b) et pN-
- chimiothérapie pour les tumeurs \geq 20 mm (pT2) et/ou pN+
- décision de chimiothérapie ou pas en RCP pour les tumeurs mesurant entre 11 et 20 mm (pT1c) et pN-.

Grade histologique II et Ki67 > 20 % : cf. grade 3

Grade histologique II et Ki67 \leq 10% : cf. grade 1

Grade histologique II et Ki67 compris entre 11 et 20 % : Pour les tumeurs à prolifération « intermédiaire » c'est-à-dire avec un Ki67 > 10 % et < 20 %, la décision de chimiothérapie adjuvante devra être discutée en RCP, en fonction des autres paramètres (index mitotique, pN, niveau d'expression du RE et du RP, âge, comorbidités, accès à un test génomique etc.).



Arbre décisionnel 1 : Indication chimiothérapie RH+ HER2-

Tumeurs HER2+

Indication de la chimiothérapie

On ne recommande pas de traitement adjuvant par chimiothérapie avec TRASTUZUMAB chez les patientes ayant une tumeur de taille \leq 5 mm et sans atteinte ganglionnaire (pT1a pN0).

- Tumeurs RH- et HER2- soit « TRIPLE NEGATIVES »

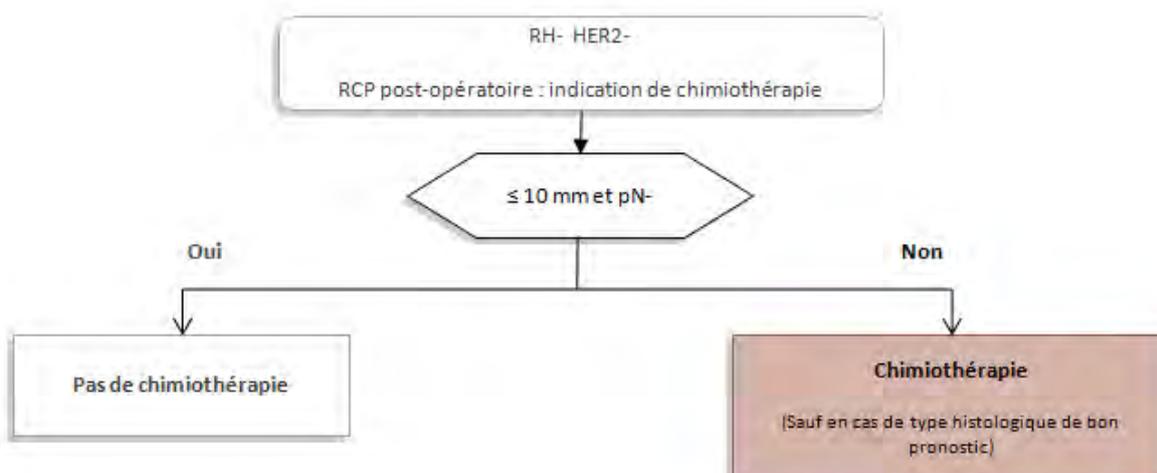
Indication de la chimiothérapie

Il existe une indication de CT pour toute tumeur $>$ 10mm (pT1c) et/ou pN+, sauf en cas de type histologique de bon pronostic : **Carcinome sécrétant juvénile, carcinome adénoïde kystique.**

Choix du protocole de chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante associe de façon séquentielle une anthracycline et un taxane.

En cas d'atteinte ganglionnaire, peut se discuter l'administration d'une chimiothérapie dite « dose-dense » en RCP (Citron JCO 2001 et Del Mastro, Lancet 2015).



Arbre décisionnel 2 : Indication chimiothérapie RH-/HER2-

Tumeurs HER2+

Indication de la chimiothérapie

On ne recommande pas de traitement adjuvant par chimiothérapie avec TRASTUZUMAB chez les patientes ayant une tumeur de taille \leq à 5 mm et sans atteinte ganglionnaire (pT1a pN0).

➤ Traitements médicaux néo-adjuvants

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique complet avec évaluation du niveau d'expression des RH et de HER2, (+ Ki67 si tumeur de grade II, RH+ et HER2 neg) par micro-biopsie et d'un bilan d'extension est un préalable indispensable.

Une prise en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire est indispensable, avec une consultation initiale médico-chirurgicale.

Indications :

- Tentative de conservation mammaire souhaitée par la patiente
- De nécessité si de T4a ou c inopérable d'emblée, de N2

De nécessité si cancer du sein inflammatoire (clinique et/ou histologique)

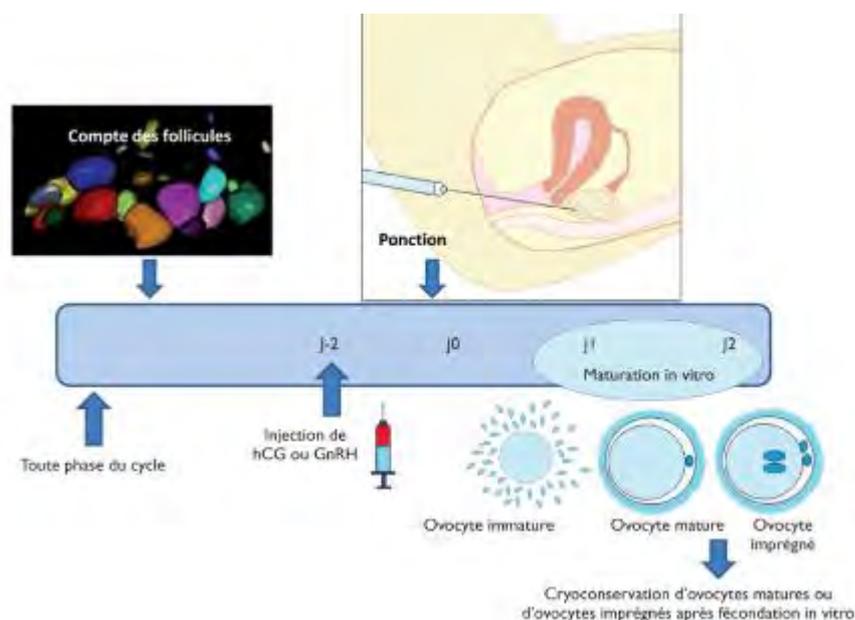
6. Annexe 6 : Fiches explicatives des différentes techniques de préservation de la fertilité

FICHE TECHNIQUE MATURATION IN VITRO

La Maturation in vitro est une technique de préservation de la fertilité qui ne nécessite pas de stimulation par des gonadotrophines. Elle peut se réaliser sur un temps très court et à n'importe quel moment du cycle (22,23).

Elle est donc particulièrement intéressante pour les patientes avec indication de chimiothérapie néo adjuvante pour lesquelles la stimulation ovarienne est contre indiquée.

La technique reste assez complexe et n'est pas pratiquée dans tous les laboratoires de biologie de la reproduction. Elle consiste en un recueil de complexes cumulo-ovocytaires dans les follicules antraux par ponction transvaginale échoguidée. Les ovocytes récupérés sont immatures (stade de vésicule germinative) et vont devoir être maturés dans un milieu spécifique pour pouvoir ensuite être vitrifiés. Les résultats en termes de chance de grossesse dans la préservation pour cancer du sein doivent encore être confirmés. Elles sont directement dépendantes du compte des follicules antraux qui va conditionner le nombre d'ovocytes matures ensuite vitrifiés. Le nombre moyen d'ovocytes récupérés est de l'ordre de 10 par tentative, avec un taux de maturation de 60 à 70 %, permettant ainsi en moyenne la vitrification de 6 à 7 ovocytes (43).



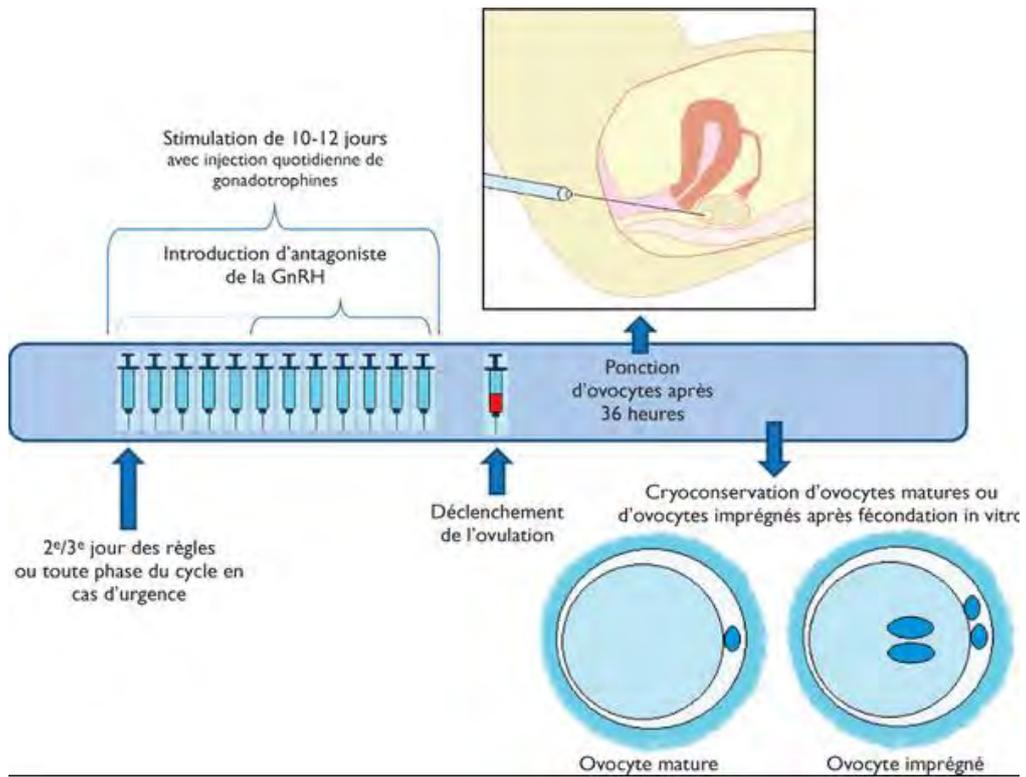
FICHE TECHNIQUE STIMULATION PAR GONADOTROPHINE ET RECUEIL OVOCYTAIRE

Cette technique consiste à réaliser une stimulation ovarienne contrôlée (classiquement par FSH recombinante) afin d'obtenir la croissance et maturation de plusieurs follicules. Une ponction ovarienne est ensuite réalisée par voie endo-vaginale et écho-guidée, afin de récupérer des ovocytes matures, qui sont ensuite vitrifiés. Le nombre d'ovocytes obtenus dépend de l'âge et de la réserve ovarienne de la patiente. Les techniques de vitrification ovocytaire (congélation ultra-rapide) ont permis l'amélioration de la survie ovocytaire après décongélation. Les séries de patientes ayant bénéficié de ce type de techniques retrouvent une moyenne de 11,8 +/- 8 ovocytes récupérés, et 8,5 +/- 6,4 ovocytes vitrifiés par patientes (44).

Cette technique nécessite de disposer d'un délai de minimum 12-15 jours avant l'initiation de la chimiothérapie. Il est maintenant bien établi que la stimulation peut être initiée indépendamment du jour du cycle selon un protocole random start, sans retentissement sur le nombre sur le nombre et la qualité des ovocytes recueillis (39).

Considérée comme une technique établie de préservation de fertilité, elle est proposée en première intention dans de nombreux référentiels et recommandations professionnelles, dès lors que le délai le permet. Dans le cas particulier du cancer du sein, cette technique, en règle réalisée uniquement en situation adjuvante, pose le problème des risques potentiels liés à l'hyperestrogénie induite par la stimulation (19,20,45). Des protocoles utilisant le létrozole ou le tamoxifène pourraient améliorer la question du risque carcinologique (46) mais n'ont pas l'AMM en France dans cette indication.

Le type idéal de stimulation n'est pas tranché et la balance bénéfice- risque doit être discutée précocement au cas par cas en RCP d'oncofertilité.



<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-447/Techniques-de-preservation-de-la-fertilite-chez-la-femme-en-age-de-procreer>

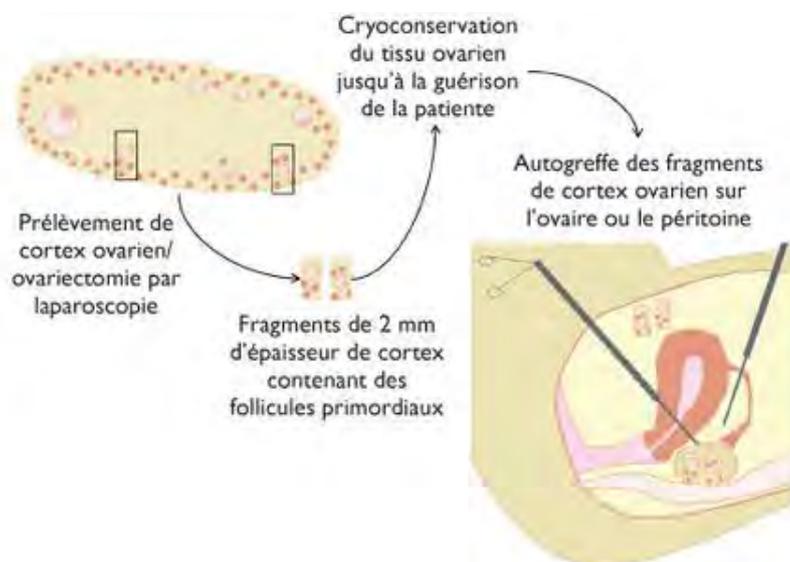
FICHE TECHNIQUE CRYOPRESERVATION DE TISSU OVARIEN

La cryopréservation de tissu ovarien est une technique qui n'est plus expérimentale. Elle consiste à prélever un ovaire entier qui sera ensuite divisé en petits fragments ou des lambeaux d'ovaire. Ces fragments pourront être ensuite greffés à la patiente qui pourra récupérer une fonction endocrine et un cycle ovarien avec des chances de grossesse en cycle spontané (22,24).

Cette technique a déjà permis la naissance de 2 enfants à Toulouse (chez la même patiente) mais elle n'a jamais été utilisée dans le centre pour une femme avec cancer du sein.

En effet chez la femme jeune atteinte de cancer du sein, le protocole de chimiothérapie est à risque intermédiaire d'infertilité avec des chances de récupération spontanée, or cette technique qui altère la réserve ovarienne par le prélèvement lui-même est souvent réservée à des traitements à haut risque d'infertilité.

De plus il existe un risque de greffer des cellules malignes même si dans le cadre du cancer du sein les études réalisées en ce sens sont rassurantes (47,48). Il est possible également d'utiliser une maturation folliculaire ex vivo avec fécondation in vitro et transfert d'embryon.

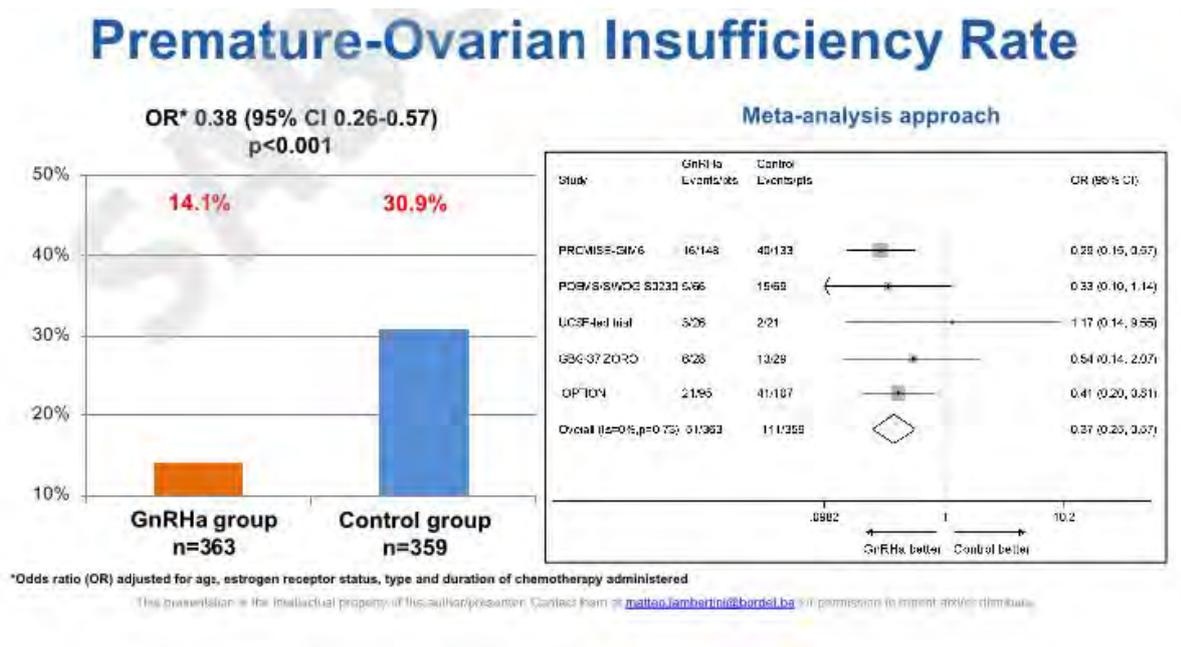


<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-447/Techniques-de-preservation-de-la-fertilite-chez-la-femme-en-age-de-procreer>

FICHE TECHNIQUE AGONISTE DE LA GNRH PENDANT LA CHIMIOThERAPIE

Une nouvelle méthode de préservation de la fertilité est depuis peu validée par les sociétés savantes internationales : il s'agit de l'utilisation des **Agonistes de la GnRH pendant la durée de la chimiothérapie**.

Il a été suggéré que l'inhibition de l'axe gonadotrope rendrait les cellules germinales moins vulnérables aux effets des chimiothérapies. Les mécanismes évoqués sont l'action sur les follicules primordiaux en diminuant leur recrutement et leur entrée dans des stades ultérieurs de différenciation ainsi qu'une action sur les ovaires en diminuant leur perfusion (et donc la sensibilité à la chimiothérapie) et l'action directe sur les récepteurs ovariens à la GnRH. Une récente Meta analyse de Lambertini et al (38) présentée lors du congrès de San Antonio semble montrer une efficacité de cette méthode pour préserver la fertilité.



BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=66
2. Leclère B, Molinié F, Trétarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol.* oct 2013;37(5):544-9.
3. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juill 2003;100(14):8418-23.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.
5. Sørlie T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2007;360:91-114.
6. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR.* 27 mars 2012;14(2):R55.
7. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2005;23(12):2686-93.
8. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon J-L, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2006;24(36):5664-71.
9. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2006;24(34):5381-7.
10. Statistiques de survie pour le cancer du sein - Société canadienne du cancer <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=qc>
11. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 15 nov 2001;92(10):2523-8.
12. Plan cancer 2014-2019 <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
13. Loi de Bioéthique 2004 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=>

14. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2917-31.
15. La situation du cancer en France en 2012. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000042.pdf>
16. Fréour T, Barrière P, Masson D. Anti-müllerian hormone levels and evolution in women of reproductive age with breast cancer treated with chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;74:1-8.
17. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. juin 2010;94(1):156-66.
18. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. oct 2012;18(5):525-35.
19. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2018;167(3):761-9.
20. Lambertini M, Fontanella C. How reliable are the available safety data on hormonal stimulation for fertility preservation in young women with newly diagnosed early breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 15 janv 2018;
21. 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.
22. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre 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.
23. 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.
24. Rodríguez-Iglesias B, Novella-Maestre E, Herraiz S, Díaz-García C, Pellicer N, Pellicer A. New methods to improve the safety assessment of cryopreserved ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril*. déc 2015;104(6):1493-1502.e1-2.
25. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.
26. Yee S, Buckett W, Campbell S, Yanofsky R, Barr RD. A national study of the provision of oncofertility services to female patients in Canada. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. sept 2012;34(9):849-58.
27. Goodman LR, Balthazar U, Kim J, Mersereau JE. Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2012;27(7):2076-81.

28. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 15 sept 2012;118(18):4579-88.
29. Techniques de préservation de la fertilité Inserm. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/techniques-preservation-fertilite>
30. Kim J, Oktay K, Gracia C, Lee S, Morse C, Mersereau JE. Which patients pursue fertility preservation treatments? A multicenter analysis of the predictors of fertility preservation in women with breast cancer. *Fertil Steril*. mars 2012;97(3):671-6.
31. Yee S, Fuller-Thomson E, Lau A, Greenblatt EM. Fertility preservation practices among Ontario oncologists. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. juin 2012;27(2):362-8.
32. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5952-7.
33. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. mai 2013;42(3):246-51.
34. Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2009;116(2):215-23.
35. Thewes B, Meiser B, Rickard J, Friedlander M. The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. *Psychooncology*. août 2003;12(5):500-11.
36. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 2017;32(4):853-9.
37. 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.
38. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, Peccatori FA, Anserini P, Valenzano Menada M, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;71:25-33.
39. Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 oct 2017;32(10):2123-9.
40. Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, Kaplan T, Letourneau J, Hwang J, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. août 2017;165(1):151-9.
41. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*. déc 2012;98(6):1363-9.

42. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril.* mai 2011;95(6):2125.e9-11.
43. Sonigo C, Simon C, Boubaya M, Benoit A, Sifer C, Sermondade N, et al. What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation? *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(7):1493-500.
44. 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.
45. 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.
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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2013;31(19):2500-10.
47. 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.
48. Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2009;24(9):2238-43.

**ETAT DES LIEUX DE L'INFORMATION RELATIVE A
L'ONCOFERTILITE PAR LES PRATICIENS PRENANT EN CHARGE
DES JEUNES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN**

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Les recommandations de l'ASCO placent les traitements adjuvants du cancer du sein à risque intermédiaire d'aménorrhée. Une consultation d'oncofertilité doit ainsi être systématiquement proposée à toute femme en âge de procréer exposée à un traitement potentiellement gonadotoxique (loi de bioéthique 2004 révisée en 2011).

L'objectif de cette étude était de connaître la proportion des femmes âgées de moins de 40 ans, traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, qui ont bénéficié d'une consultation d'oncofertilité en Midi-Pyrénées et d'évaluer les connaissances des praticiens sur le sujet.

Méthodes : Les données ont été récupérées via l'ancien réseau Oncomip et les 2 centres ayant un agrément pour la préservation de la fertilité. Un questionnaire praticien informatisé a été envoyé à tous les chirurgiens et oncologues susceptibles de prendre en charge ce type de patientes.

Résultats : Sur les 85 praticiens interrogés, 54% ont répondu. Parmi eux, 44% pensent qu'il est possible de réaliser une stimulation ovarienne pour un cancer hormono-dépendant mais 29% qu'il faut plus d'un mois pour la réalisation d'une technique de préservation.

De 2012 et 2017, 670 femmes ont été redevables d'un traitement par chimiothérapie : 158 (24%) ont eu accès à une consultation d'oncofertilité et 60 (9%) ont bénéficié d'une préservation. Cette proportion varie en fonction de l'âge de 57% pour les 25-29 ans à 13% pour les 35-39 ans, de la parité (60% nullipares vs 10% multipares) et de l'établissement de prise en charge.

Discussion : Le recours à une consultation d'oncofertilité reste insuffisant et surtout tend à diminuer au cours du temps (19% en 2017 vs 30% en 2015).

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une disparité dans l'accès à la consultation d'oncofertilité, il convient de mettre en place des actions d'information et de sensibilisation.

TITRE EN ANGLAIS: Inventory of information relating to oncofertility by practitioners taking care of young patients with breast cancer.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en Gynécologie Médicale

MOTS-CLÉS : cancer du sein, préservation de la fertilité, oncofertilité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Charlotte Vaysse
