



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

SUIVI LONGITUDINAL ET SYSTEMATIQUE DE L'HORMONE ANTI-MULLERIENNE CHEZ LES JEUNES PATIENTES TRAITEES POUR LYMPHOME : L'AGE INFLUENCE-T-IL LA RECUPERATION OVARIENNE ?

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mai 2015 à 16h00
au Pôle Formation

Par Juliette DELEPINE-BERTRAND

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal PIGNY

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Docteur Bénédicte BRUNO

Madame le Docteur Hélène SUDOUR-BONNANGE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Christine DECANter

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH : Allocation adulte handicapé

AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de support

AJA : Adolescents et jeunes adultes

AMH : Anti-müllerian hormon

AMP : Assistance médicale à la procréation

aGnRH : Agoniste de la gonadotrophin-releasing hormon

ASCO : American society for clinical oncology

CFA : Compte des follicules antraux

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

E2 : Oestradiol

EBV : Epstein-Barr Virus

ESCO : European Society of medical oncology

FSH : Follicle-stimulating hormon

FIV : Fécondation in vitro

GIST : Gastro-intestinale stromale tumor

hCG : Human-chorionic gonadotropin

HSV : Herpès simplex virus

InCA : Institut national du cancer

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

ISFP : International society of fertility preservation

Kb : Kilobase

Kda : KiloDalton

KO : Know-out

LAL : Leucémie aigüe lymphoïde

LAM : Leucémie aigüe myeloïde

LH : Luteinising hormon

LMH : Lymphome malin de Hodgkin

LMNH : Lymphome malin non Hodgkinien

OR : Odd-ratio

PCB : Polychlorobiphényles

PCRL : Pays aux conditions de ressources limitées

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

TGF- β : Transforming-growth-factor- β

UV : ultraviolet

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
INTRODUCTION.....	5
I. ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES ET CANCERS :.....	6
A. Qu'est ce que le groupe AJA ?.....	6
B. Epidémiologie des cancers chez les AJA :	7
1. Des cancers de mieux en mieux soignés :	7
2. En France :	8
3. En Europe :.....	9
4. En Amérique du Nord :	10
5. En Asie :	11
6. En Australie :	11
7. Dans les pays en voie de développement :	12
C. Quelles hypothèses pour expliquer cette augmentation d'incidence ?	13
1. Les hémopathies malignes :	13
2. Le cancer du sein :	14
3. Le cancer testiculaire :	15
4. Le cancer thyroïdien :.....	17
5. Le mélanome cutané :	17
6. Les tumeurs cérébrales :	17
7. Les sarcomes :	18
D. Prise en charge des AJA :	19
1. En France :	19
2. A Lille :	21
II. OVARIOTOXICITE DE LA CHIMIOETHERAPIE :	23
A. Chimiothérapie et risque d'insuffisance ovarienne prématurée ou de baisse de la fenêtre de conception :	23
1. Définitions :	23
2. Le risque d'IOP dépend de la molécule utilisée :	24
a) <i>Les agents alkylants</i> :	25
b) <i>Les taxanes</i> :	26
c) <i>Les sels de platine</i> :	27
d) <i>Conditionnement avant greffe de moelle osseuse</i> :	27
3. Le risque d'IOP dépend de la dose thérapeutique :	27
4. Le risque d'IOP dépend de l'âge de la patiente et du contenu folliculaire ovarien préexistant au moment de la première cure :	30
B. Mécanismes de l'ovariotoxicité de la chimiothérapie :	34
1. Rappels sur la folliculogénèse et définition du stock folliculaire ovarien :	34
2. La chimiothérapie induit une atresie folliculaire et une apoptose ovocytaire :	36
3. La chimiothérapie induit des lésions vasculaires et une fibrose ovarienne :	38
4. La théorie du Burn-out folliculaire :	39
C. Les agonistes de la GnRH protecteurs des effets de la chimiothérapie sur l'ovaire ?.....	40

III. L'AMH EN TANT QUE MARQUEUR DES EFFETS DE LA CHIMIOTHERAPIE SUR LE CONTENU FOLLICULAIRE OVARIEN :	42
A. Physiologie de l'AMH :	42
B. Evolution du taux d'AMH au cours de la vie féminine :	43
C. Intérêts du dosage de l'AMH :	45
D. Techniques de dosage de l'AMH :	47
E. Variabilités de l'AMH chez la femme :	48
1. Variabilités inter-individuelles :	48
a) <i>Facteur individuel</i> :	48
b) <i>Facteurs environnementaux</i> :	48
c) <i>Facteurs liés au mode de vie</i> :	48
i. <i>Le tabac</i> :	48
ii. <i>Le BMI</i> :	49
iii. <i>La contraception oestro-progestative</i> :	49
2. Variabilité intra-individuelle :	49
a) <i>Variabilité à long terme</i> :	50
b) <i>Variabilité inter-menstruelle</i> :	50
c) <i>Variabilité intra-menstruelle</i> :	50
F. L'AMH comme marqueur de la réserve ovarienne après chimiothérapie :	51
1. Généralités :	51
2. Les études prospectives observationnelles de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie pour hémopathie maligne :	52
a) <i>Chez l'adulte</i> :	52
b) <i>Chez l'enfant</i> :	54
 MATERIEL ET METHODES	 57
I. SUJETS :	57
II. PROTOCOLE DE L'ETUDE :	59
III. DOSAGE DE L'AMH :	60
IV. ANALYSE STATISTIQUE :	60
 RESULTATS	 61
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION :	61
A. AJA versus non-AJA :	61
B. AJA : protocole faible versus protocole fort :	62
C. Non AJA : protocole faible versus protocole fort :	62
II. SUIVI CLINIQUE :	63
A. Retour des cycles :	63
1. AJA versus non-AJA :	63
2. AJA : protocole faible versus protocole fort :	63
3. Non-AJA : protocole faible versus protocole fort :	64
B. Relation AMH et retour des cycles :	65
1. Pourcentage des femmes qui gardent une AMH indétectable ou basse pendant toute la durée du suivi :	65

2.	Ascension de l'AMH et retour des cycles pendant la phase de récupération ovarienne : quelle chronologie ?	66
3.	Relation AMH et cyclicité ovarienne à + 12 mois :	68
4.	Relation AMH et cyclicité ovarienne à + 24 mois :	68
5.	AMH et nombre de grossesses :	70
C.	Compte des follicules antraux :	71
III.	SUIVI HORMONAL :	71
A.	AJA versus non-AJA :	72
1.	Phase de récupération folliculaire :	73
2.	Phase de stabilisation :	73
B.	AJA : protocole faible versus protocole fort :	73
1.	Phase de déplétion folliculaire :	75
2.	Phase de récupération folliculaire :	76
3.	Phase de stabilisation :	76
C.	Non-AJA : protocole faible versus protocole fort :	77
1.	Phase de déplétion folliculaire :	78
2.	Phase de récupération folliculaire :	78
3.	Phase de stabilisation :	78
D.	Protocole fort : AJA versus non-AJA :	79
1.	Phase de déplétion folliculaire :	80
2.	Phases de récupération et stabilisation folliculaire :	80
	DISCUSSION	81
	CONCLUSION	91
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92

RESUME

Contexte : La chimiothérapie peut accélérer la déplétion du pool de follicules primordiaux et induire une hypofertilité voire une insuffisance ovarienne prématurée. L'hormone anti-müllérienne (AMH) est à ce jour le meilleur marqueur de la déplétion et de la récupération folliculaire pendant et après chimiothérapie.

Méthode : Etude longitudinale prospective portant sur le suivi de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie de 65 adolescentes et jeunes adultes (AJA) (15-24 ans) et 57 non-AJA (25-35 ans) traitées pour lymphome. Suivi pendant 2 ans après la fin du traitement au CHRU de Lille entre 2006 et 2013. Traitement par un protocole faiblement gonadotoxique (groupe faible) ou fortement gonadotoxique contenant des agents alkylants (groupe fort).

Résultats : Avant chimiothérapie, les AJA avaient une AMH significativement plus élevée que les non-AJA ($p < 0,05$). Néanmoins, l'AMH chute drastiquement juste après la première cure pour atteindre une valeur très basse voire indétectable en fin de chimiothérapie de manière identique dans les deux groupes. L'AMH des patientes traitées par protocole faible augmente progressivement après le traitement et est significativement différente de l'AMH dosée en fin de chimiothérapie dès le 6^e mois de suivi chez les AJA et le 9^e mois de suivi chez les non-AJA ($p < 0,05$). Les AJA traitées par protocole fort ont une récupération partielle de leur fonction ovarienne après un an de suivi (AMH+12 versus AMH en fin de chimiothérapie, $p < 0,05$), contrairement aux non-AJA (AMH+12 : AJA versus non-AJA, $p < 0,05$), qui gardent des valeurs d'AMH qui ne sont pas significativement différentes de celles dosées pendant la chimiothérapie et ce, pendant toute la durée du suivi.

Conclusion : L'étude comparative des groupes AJA versus non-AJA met en évidence une moindre gonadotoxicité dans le groupe AJA. Néanmoins les patientes issues de ce groupe accusent une perte quantitative de leur stock de follicules ovariens quand elles reçoivent des agents alkylants. Ces résultats permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes de toxicité ovarienne de la chimiothérapie et doivent permettre d'avancer dans la réflexion des stratégies de préservation de la fertilité.

INTRODUCTION

Avec l'amélioration et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de cancer réalisés depuis ces dernières décennies, le nombre de survivants ne cesse d'augmenter. Grâce au pronostic globalement favorable des cancers survenant chez les enfants, adolescents et adultes jeunes, une médecine de l'après cancer commence à voir le jour depuis quelques années. La fertilité est un élément capital de la vie après la maladie chez ces patients. Les protocoles de chimiothérapie des lymphomes sont réputés pour être gonadotoxiques et chaque oncologue et chaque médecin spécialisé en préservation de la fertilité se pose la même question : quel est le risque d'insuffisance ovarienne prématurée de cette patiente et faut-il envisager une préservation de sa fertilité ? Cette étude est la première qui se penche sur la proposition systématique de suivi de la réserve ovarienne et de la fonction cyclée chez les patientes de moins de 35 ans avant, pendant et après la chimiothérapie. Dans l'Observatoire de la Fertilité Lillois, cette proposition de suivi systématique est acceptée dans 99% des cas et 97% des patientes adhèrent à ce suivi pendant deux ans. La forte gonadotoxicité des protocoles de chimiothérapie à base d'agents alkylants a très étudiée. Peu d'études ont été réalisées jusqu'à ce jour sur l'influence de l'âge concernant la susceptibilité ovarienne aux effets gonadotoxiques de la chimiothérapie. Pourtant il est maintenant bien établi que l'âge a un impact significatif sur les paramètres de la réserve ovarienne surtout après l'âge de 30 ans. Cette étude a pour objectif de comparer les marqueurs de réserve ovarienne dans deux sous-groupes de patientes jeunes, l'un nommé AJA (adolescentes et jeunes adultes, âgées de 15 à 24 ans inclus), et l'autre nommé non-AJA (de 25 à 34 ans), avant, pendant et jusqu'à deux ans après la chimiothérapie pour lymphome. Les résultats nous permettront d'aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes de toxicité ovarienne, de donner une information claire sur les risques de la chimiothérapie basée sur des données scientifiques et non sur une impression, d'élaborer des stratégies précises de préservation de la fertilité et enfin de développer une gynécologie de l'après cancer spécifique et hautement spécialisée.

I. ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES ET CANCERS :

A. Qu'est ce que le groupe AJA ?

L'Organisation mondiale de la santé définit l'adolescence comme une période allant de 10 à 19 ans (préadolescence entre 10 et 14 ans et adolescence vraie entre 15 et 19 ans) et la postadolescence entre 20 et 25 ans. Ces adolescents et jeunes adultes (AJA) de 15 à 25 ans nécessitent une attention particulière, notamment en cancérologie, car le cancer survient à un moment « charnière » de leur vie, en particulier en ce qui concerne leur autonomisation, l'entrée dans la vie affective et sexuelle, ainsi que dans la vie professionnelle. Jusqu'aux années 2000 la médecine oncologique de l'adolescent a été peu étudiée et les AJA ont été la population qui a le moins bénéficié des progrès de la cancérologie ces 30 dernières années [1-3]. Cependant depuis quelques années, les études épidémiologiques et les publications portant sur les AJA se multiplient dans la littérature médicale et en font une médecine à part entière.

Les AJA ont en effet des besoins spécifiques non comparables à une population pédiatrique ou à une population d'adultes. L'annonce du diagnostic de cancer à un AJA a en général un impact majeur sur sa qualité de vie car elle entrave sa prise d'autonomie en le rendant dépendant de sa famille et modifie ses relations sociales à un âge où l'adolescent cherche à s'éloigner du milieu familial et à gagner en indépendance. La modification de l'image du corps par les traitements (Port-a-cath, perte des cheveux, séquelles de chirurgie, perte de poids...) peut également perturber la réalisation des premières expériences amoureuses. Enfin, les AJA peuvent également ressentir une certaine incompréhension des soignants issus de l'univers pédiatrique qui sont peu habitués à cette classe d'âge, mais également de l'entourage proche pour qui la guérison ou la survie sont plus importants que l'apparence physique, la sexualité ou les problèmes relationnels. Tout ceci peut générer chez l'AJA un fort sentiment d'isolement [4].

Il apparaît donc primordial d'adapter la prise en charge des AJA en intégrant les besoins spécifiques de cet âge de la vie ainsi que ceux des proches qui les accompagnent. La création d'une véritable médecine de transition entre les

praticiens, services et équipes pédiatriques et les équipes de prise en charge d'adultes est nécessaire. Ceci permettra à l'AJA de poursuivre son autonomisation et d'accéder à sa propre identité, à sa sexualité et à son insertion sociale pendant et après le cancer.

B. Epidémiologie des cancers chez les AJA :

1. Des cancers de mieux en mieux soignés :

Le cancer chez les AJA représente dans la plupart des pays industrialisés la principale cause de décès non accidentelle [5]. Il a été estimé qu'une femme sur 49 sera atteinte de cancer avant l'âge de 40 ans dans le Western World [6, 7], et qu'en 2010, un adulte jeune sur 250 était survivant d'un cancer dans l'enfance [8, 9].

L'épidémiologie des cancers des AJA est spécifique à cette population car elle ne ressemble ni à celle de l'enfant, ni à celle de l'adulte. En effet, chez les AJA, lymphomes, leucémies, ostéosarcomes et tumeurs germinales malignes surviennent très fréquemment. Bien que très fréquents chez les enfants de 0 à 14 ans [10], les cancers embryonnaires (néphroblastomes, rétinoblastomes, neuroblastomes...) sont rares chez les AJA. Enfin, les tumeurs épithéliales (carcinome, mélanome) sont surviennent également chez les AJA alors que ce sont généralement des tumeurs de l'adulte [11].

Le taux de survie à 5 ans des hémopathies malignes ou des tumeurs solides des AJA s'améliore depuis les dernières décennies [12]. Le nombre de « survivants » chez les AJA augmente donc avec le temps et il est ainsi tout à fait légitime de s'intéresser à la prévention des possibles séquelles à long terme, en particulier à la préservation de leur fertilité. La préservation de la fertilité du garçon pubère est déjà mise en place depuis plusieurs années, grâce à un recueil « facile » des gamètes masculins, non toutefois dénué de conséquences psychologiques [13]. La préservation de la fertilité de la jeune fille a fortement progressé en France depuis 2011, année de législation de la vitrification : méthode de congélation dite rapide qui a de meilleurs taux de récupération des ovocytes après congélation que la cryopréservation dite lente [14].

2. En France :

En France, le cancer chez l'adolescent (15-19 ans) et l'adulte jeune (20-24 ans) représente la troisième cause de mortalité derrière les accidents de la voie publique et les suicides [11].

L'étude épidémiologique de Desandes et al [12] a recensé tous les cas de cancers primitifs diagnostiqués chez les 15-24 ans, entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008 grâce aux données issues des registres généraux et spécialisés du réseau FRANCIM. Celui-ci a été créé en 1991 et possède les données de 12 registres de 7 régions administratives françaises (Calvados, Doubs / Territoire de Belfort, Hérault, Isère, Loire-Atlantique / Vendée, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn), ce qui représente 14% de la population française. Les carcinomes cutanés étaient exclus de leur étude car enregistrés de façon non homogène par l'ensemble des registres français du cancer.

Dans cette cohorte, un total de 2418 cas de cancer a été enregistré : 1022 (42,3%) chez les adolescents de 15 à 19 ans et 1396 (57,7%) chez les jeunes adultes de 20 à 24 ans, avec un odd-ratio Homme/Femme égal à 1,0 et 1,1 respectivement.

Les types de cancers les plus fréquents étaient différents selon les classes d'âge. En effet, chez les 15-19 ans, les hémopathies malignes étaient les cancers les plus fréquents (42,4%) : maladie de Hodgkin = 21,6%, LAL = 7,7%, LNH = 6,2% et LAM = 4,0%. En revanche chez les 20-24 ans, les tumeurs épithéliales étaient les plus fréquentes (33,7%) avec 10,9% de carcinomes thyroïdiens et 10,9% de mélanome malin. On remarquera que les carcinomes embryonnaires (néphroblastomes, rétinoblastomes, hépatoblastomes, neuroblastomes et médulloblastomes) sont rares chez les AJA (1,7% des cas).

L'incidence annuelle des cancers était plus faible chez les adolescents que chez les jeunes adultes : 1700 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année en France chez les AJA, dont 1000 entre 20 et 25 ans.

Dans la population AJA, les cancers les plus fréquents chez la fille sont le lymphome de Hodgkin (ASR = 56,5% IC95% : 47,3-67,1), le carcinome thyroïdien (ASR = 39,4 IC95% : 31,8-48,3) et le mélanome malin (ASR = 27,9, IC95% : 21,8-

35,4) ; tandis que chez le garçon, ce sont les tumeurs germinales gonadiques (ASR = 58,8 IC95% : 49,8-69,0) , le lymphome de Hodgkin (ASR = 43,0 IC95% : 35,1-52,1) et la LAL (ASR = 17,4 IC95% : 12,6-23,4).

Sur la période 2000-2008, l'incidence des cancers chez les AJA est restée globalement stable. En revanche, la survie à 5 ans des AJA, tout cancer confondu, a considérablement augmentée passant de 62% sur la période 1978-1982 à 81,8% sur la période 2000-2004. Le nombre de « survivants » chez les AJA augmente donc avec le temps, d'où l'intérêt de s'intéresser à leur fertilité ultérieure.

Cette étude est la seule étude française sur l'épidémiologie des cancers des adolescents et jeunes adultes et elle fait suite à l'étude du même auteur menée sur la période 1978-1997 [15]. La grande limite de ces études est de n'intéresser que 14% de la population française et de ne pas inclure les plus grandes villes de France comme Paris, Lyon, Marseille ou Lille.

3. En Europe :

En Europe, l'étude EUROCCARE [16] regroupe 83 registres de cancérologie chez les enfants (0-14 ans) et les AJA (15-24 ans) dans 23 pays européens. Entre 1995 et 2002, 30 187 AJA se sont vus diagnostiquer un cancer. Tout cancer confondu, le taux de survie à 5 ans chez les AJA était estimé à 87% et le risque relatif de décès a diminué de 13% entre 1995-1999 et 2000-2002. Cette baisse était plus marquée chez les filles que chez les garçons. Les cancers les plus fréquents étaient les hémopathies malignes, avec une prédominance des lymphomes par rapport aux leucémies. Le taux de survie à 5 ans était élevé pour le lymphome de Hodgkin (93%), intermédiaire pour les lymphomes non Hodgkiniens (74%) et relativement bas pour la LAM (59%) et la LAL (50%). Cancer testiculaire et mélanome étaient les 2^e et 3^e cancers les plus fréquents, avec de très bons taux de survie (97% et 92% respectivement). Les taux de survie étaient généralement plus élevés en Europe du nord et plus bas en Europe de l'est.

Aux Pays-Bas, 23 161 cancers ont été diagnostiqués chez les AJA (15-29 ans) entre 1989 et 2009. Aben en al [17] ont montré que l'incidence des cancers chez les AJA augmente avec le temps en raison particulièrement de l'augmentation

du nombre de cancer testiculaire dont l'incidence a doublée entre 1989 et 2009 (7 à 14 / 100 000). Les cancers les plus fréquents chez le garçon étaient le cancer testiculaire, le mélanome et le lymphome de Hodgkin ; et chez la fille, le mélanome, le cancer du sein, et le lymphome de Hodgkin. En revanche, l'incidence des astrocytomes diminuait chez la fille. Le taux de survie à cinq ans est significativement plus élevé chez la fille que chez le garçon : 82,3% vs 79,9 %, $p < 0,001$. Comme dans les autres pays, il a été considérablement amélioré avec le temps : de 74% à 86% chez le garçon et de 79% à 86% chez la fille. Les auteurs ont également montré que dans cette population le risque de développer un second cancer primitif est augmenté de 3 à 6 fois chez le garçon et de 2 à 5 fois chez la fille.

4. En Amérique du Nord :

Au Canada, Furlong et al [18] ont retrouvés des résultats similaires. Entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 Décembre 2001, les AJA (15-29 ans) représentaient 2% des cas totaux de cancer avec 10 075 cas recensés. Chez les 15-19 ans, les lymphomes et les carcinomes représentaient respectivement 30 % et 17 % des cancers. Chez les 20-25 ans, lymphomes et carcinomes représentaient environ 25% des cancers et le cancer testiculaire représentait 15 % des cancers totaux. Le taux de survie à 5 ans tout cancer confondu était de 80 % pour les 15-19 ans tandis qu'il était calculé à 85 % pour le groupe 20-24 ans. Les cancers de meilleurs pronostics étaient le cancer testiculaire (taux de survie à 5 ans = 93 %), le mélanome (93%), les tumeurs non spécifiques (90%), les carcinomes (86%) et les lymphomes (85%). Les leucémies avaient le moins bon taux de survie à 5 ans, estimé à 58% chez les 15-29 ans.

Aux Etats-Unis, les AJA sont définis par la tranche d'âge des 15-39 ans. Une étude a montré que dans ce pays l'incidence des cancers chez les AJA représente 1,8% de la totalité des cancers pour les 15-29 ans et 4,0 % pour les 30-39 ans [19]. Tout stade de cancer confondu, le taux de survie à 5 ans entre 2000 et 2007 était supérieur à 80 % pour neuf cancers sur les 24 types de cancer les plus fréquents chez les AJA (15-39 ans) : cancer thyroïdien (99%), cancer testiculaire (94,0%), mélanome malin (94,1%), lymphome de Hodgkin (92,2%), chondrosarcome (85,9%) et carcinomes du rein (82,6%), du sein (82,5%) et du col de l'utérus (82%). Huit cancers avaient un taux de survie à 5 ans inférieur à 60% : sarcome de Kaposi

(56,4%), sarcome d'Ewing (51,4%), LAM (49,4%), LAL (49,1%), rhabdomyosarcome (38,1%), cancer du poumon (33,5%), cancer des surrénales (30,8%) et hépatocarcinome (20,6%). Les lymphomes non-hodgkiniens avaient un taux de survie à 5 ans égal à 74,6%. Les taux de survie à 5 ans ont progressé de façon continue depuis 1975 pour le cancer testiculaire, les néoplasies fibromateuses, le mélanome, le lymphome de Hodgkin, les cancers du rein et du sein, les ostéosarcomes, les tumeurs du SNC, les deux types de leucémie aigüe (meilleure progression du taux de survie, qui a été multiplié par 4 entre 1975 et 2005, passant de 12% à 48%) et l'hépatocarcinome. Les cancers pour lesquels les taux de survie à 5 ans n'ont pas progressé sont le cancer du col de l'utérus, de la tête et du cou, de l'ovaire ainsi que le sarcome d'Ewing, le rhabdomyosarcome et le cancer du poumon [20].

5. En Asie :

Moon et al [21] ont réalisés la première étude épidémiologique des cancers chez les AJA (15-29 ans) en Corée. Ils retrouvent également une augmentation de l'incidence des cancers chez les AJA passant de 208,9 / million en 1999 à 394,4 / million en 2010. L'incidence des cancers est plus élevée chez la fille (367,8 / million versus 196,4 / million chez le garçon, entre 1999 et 2010) en raison d'une forte incidence du carcinome thyroïdien chez la fille. Concernant le taux de survie à 5 ans, il augmente de 58,9% sur la période 1993-1995 à 84,8 % sur la période 2006-2010, tout cancer confondu, en particulier pour les leucémies et les lymphomes.

6. En Australie :

Haggart et al [22] ont également étudiés les particularités épidémiologiques des cancers des AJA en Australie. On notera que dans ce pays les AJA sont les hommes et les femmes âgés de 15 à 39 ans. 12 238 cas de cancer ont été diagnostiqués entre 1982 et 2007. L'incidence annuelle des cancers chez les garçons AJA a augmenté de façon significative entre 1983 et 2000 (APC = 1,5%) puis est restée stable, alors que chez la fille AJA, l'incidence annuelle tout cancer confondu du cancer est restée stable pendant toute la période d'étude. Chez le garçon, on note une augmentation significative de l'incidence annuelle pour le cancer

testiculaire, les LAL et le cancer de la thyroïde. Chez la fille, l'incidence était plus marquée pour le lymphome de Hodgkin, le cancer colo-rectal et le cancer du sein. En revanche, on remarque une diminution de l'incidence des cancers du poumon et CNS tumeurs chez le garçon, du cancer cervical chez la fille et du mélanome dans les deux sexes. Le taux de mortalité tout cancer confondu a quant à lui diminué de façon significative dans les deux sexes (garçon : APC = - 2,6%, IC95% : -3,3% ; -2,0% et fille : APC = - 4,6%, IC95% : -5,1% ; -4,1%) entre 1982 et 2005.

7. Dans les pays en voie de développement :

Dans les pays aux conditions de ressources limitées (PCRL), la population AJA représente une grande majorité de la population soit environ 40% de la population totale du pays. Cependant l'incidence du cancer chez les AJA dans ces pays est inférieure à celle des pays développés (33% versus 54%) mais le taux de mortalité dans les PCRL est quasi similaire à celui des pays développés. Dans les PCRL les plus pauvres, il n'y a souvent pas d'oncologue médical ou oncopédiatre, ni d'oncochirurgien ou de radiothérapeute dans le pays ou dans une grande région du pays, et encore moins de médecins spécialistes d'AJA ! En outre, l'accès aux soins spécialisés en oncologie dans ces pays est particulièrement difficile, surtout dans les pays les plus pauvres, d'une part par le faible nombre de centres de soins aggravé par les difficultés de transport, mais également leur coût dans des pays où il n'existe pas d'assurance santé. En outre, le risque de cancer secondaire induit par les traitements est particulièrement important dans les PCRL.

Quand on compare le taux d'incidence des cancers tout âge confondu entre les pays les moins développés et les plus développés, on retrouve un taux similaire entre les pays pour certains cancers comme le cancer pulmonaire ou celui du col de l'utérus ; alors que pour d'autres cancers, la différence est plus marquée : cancer testiculaire et mélanome sont beaucoup plus fréquents dans les pays développés.

Dans les pays les moins développés, on ne retrouve pas de pic d'incidence du cancer testiculaire chez l'homme jeune : le taux d'incidence est égal à 1,1 / 100 000 contre 8,7 / 100 000 hommes âgés de 15 à 40 ans dans les pays les plus développés! Dans les PCRL, les cancers liés aux infections sont beaucoup plus

nombreux que dans les pays développés chez les AJA : cancer du col de l'utérus en particulier (infection au papilloma-virus) et carcinome hépato-cellulaire (infection VHB, VHC en Asie ou en Afrique avec un fort taux de transmission materno-fœtale). En ce qui concerne les lymphomes de Hodgkin, on ne retrouve pas dans les pays les moins développés de pic d'incidence du cancer chez les AJA, mais une augmentation progressive avec l'âge pour les deux sexes. Enfin, l'incidence du cancer thyroïdien chez les AJA reste plus élevée chez les filles que chez les garçons dans les pays les moins développés, mais avec un taux d'incidence moindre que dans les pays développés [23].

C. Quelles hypothèses pour expliquer cette augmentation d'incidence ?

1. Les hémopathies malignes :

Pour les hémopathies malignes, un des principaux facteurs de risque est l'exposition aux radiations ionisantes [24]. Il est d'ailleurs le seul facteur de risque reconnu chez l'enfant.

Il semblerait qu'une plus grande sensibilité aux infections dans l'enfance et à l'adolescence puisse jouer un rôle sur le développement des LAL et des lymphomes de Hodgkin [25].

Le virus Epstein Barr (EBV) joue également un rôle dans l'incidence des lymphomes de Hodgkin et de Burkitt [26-28] et il ne touche pas seulement les patients de plus de 50 ans mais également les patients plus jeunes [29]. Cependant, une étude récente démontre que l'exposition aux rayonnements UV dans l'enfance et l'adolescence peut protéger du risque de lymphome de Hodgkin, en particulier les lymphomes induits par EBV [30]s.

L'étude française ENGELA montre que le risque de pathologies lymphomateuses peut être augmenté lorsqu'il existe des antécédents d'hémopathies malignes chez les parents du premier degré, en particulier chez les garçons [31].

L'étude ESCALE conclue que l'exposition in utero aux pesticides peut jouer un rôle dans la survenue des hémopathies malignes de l'enfant [32] et l'exposition aux pesticides chez l'adulte pourrait augmenter le risque de lymphome [33].

En ce qui concerne les leucémies, l'exposition aux pesticides ou aux solvants organiques (benzène [34, 35], solvants chlorés [36], teintures capillaires) sont des facteurs de risques de leucémie chez l'adulte et la maladie peut dans des cas bien précis être reconnue comme maladie professionnelle, mais cela n'a pas été démontré chez les AJA.

Enfin, d'autres « pistes » sont évoquées en particulier les facteurs de risques environnementaux tels que l'exposition aux champs électromagnétiques basse fréquence [37], au radon ou aux dioxines [38, 39].

2. Le cancer du sein :

Le cancer du sein chez les AJA survient le plus souvent dans les familles où le gène BRCA 1 ou 2 est muté. Dans ces familles, les progrès de l'imagerie, en particulier de l'IRM mammaire, ont joué un rôle dans l'augmentation d'incidence du cancer du sein chez les jeunes femmes grâce à un meilleur dépistage. En effet, l'IRM permet la détection de tumeurs de petite taille chez des patientes ayant une forte densité de la glande mammaire du fait de leur jeune âge, alors que ces tumeurs n'auraient pas été diagnostiquées lors d'une mammographie ou d'une échographie mammaire.

L'exposition aux radiations ionisantes dans l'enfance augmente le risque de cancer du sein chez la femme environ 18 ans après l'irradiation [40]. De nos jours, on ne constate plus d'excès de cancer du sein dû à ces radiations qui sont inférieures à 10 mSV / an depuis les années 70.

Les facteurs hormonaux peuvent également être impliqués dans l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les AJA. La prise d'une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 10 ans augmente le risque relatif de cancer de 1,2 mais ce risque redevient égal à 1,1 dix ans après l'arrêt de la

pilule [41]. L'apparition précoce de la puberté, la nulliparité et l'âge de plus en plus tardif de la première grossesse semblent être également des explications [42].

Enfin, les perturbateurs endocriniens (DDT, PCB, dioxines) sont suspectés d'avoir un rôle dans les cancers hormonaux dépendants comme le cancer du sein. Cependant le lien entre l'exposition à ces substances et le risque de cancer du sein reste à établir.

3. Le cancer testiculaire :

Pour le cancer testiculaire, les hypothèses sont mal comprises mais on sait que les « pistes » évoquées concernent essentiellement les facteurs de risque de cancer testiculaire (cryptorchidie et atrophie testiculaire dans le syndrome de Klinefelter par exemple).

L'hypothèse environnementale semble très forte pour expliquer l'augmentation récente de l'incidence du cancer du testicule chez les AJA [43-45]. Les toxiques et perturbateurs endocriniens (Bisphenol A, phtalates, métaux pesticides organochlorés, biphényles polychlorés, marijuana et tabac) semblent jouer un rôle important dans le développement de tumeurs testiculaires [46, 47]. L'exposition professionnelle à certains rayonnements électromagnétiques est également suspecte d'être associée au risque de cancer testiculaire par l'effet thermique qu'elle induit [47]. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de lien formellement établi entre utilisation du téléphone portable et augmentation du risque de cancer testiculaire [48].

Enfin, l'exposition in utéro ou dans l'enfance à des pesticides, perturbateurs endocriniens et toxiques est également une piste qui pourrait expliquer l'augmentation d'incidence du cancer testiculaire chez les AJA. Une revue récente retrouve une augmentation du nombre de cryptorchidie mais sans augmentation du nombre de cancer testiculaire lorsque le garçon est exposé au tabac in utero [49].

Skakkebaek et al [50] et Sharpe et al [51] ont émis l'hypothèse que l'infertilité masculine, le cancer du testicule, la cryptorchidie et l'hypospadias auraient pour origine un même syndrome : le syndrome de dysgénésie testiculaire. Celui-ci aurait

pour origine une perturbation des processus de développement et de différenciation du testicule pendant la vie foetale. L'action de facteurs environnementaux comme les perturbateurs endocriniens (molécules non stéroïdiennes ayant une activité œstrogène *like* ou anti-androgène *like*), sur un « terrain » génétique particulier (polymorphismes et/ou mutations de certains gènes qui rendraient certains sujets particulièrement sensibles à ces facteurs environnementaux) serait à l'origine du syndrome de dysgénésie testiculaire. Ce dernier induit des troubles de la différenciation des trois contingents cellulaires du testicule : cellules de Sertoli, cellules de Leydig et cellules germinales. C'est par le biais de l'atteinte des cellules germinales du testicule que le syndrome de dysgénésie testiculaire expliquerait en partie le risque de cancer du testicule [52] (Figure 1).

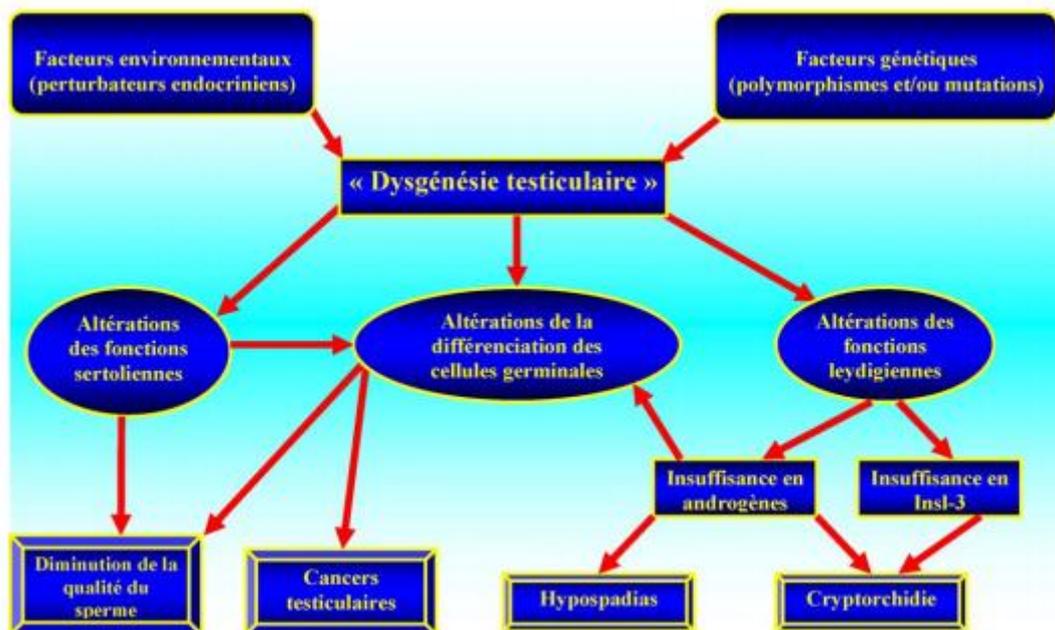


Figure 1 : Physiopathologie du syndrome de dysgénésie testiculaire : l'hypothèse de Skakkebaek.

D'après [52].

4. Le cancer thyroïdien :

Concernant l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens chez les AJA, les principaux facteurs de risque sont l'antécédent d'irradiation dans l'enfance et la carence en iode [53, 54]. Le rôle de l'environnement et des expositions professionnelles aux pesticides ou aux produits chimiques sur l'incidence du cancer thyroïdien est encore en cours d'évaluation [55].

5. Le mélanome cutané :

L'exposition solaire répétée pendant l'enfance et l'adolescence lors des vacances ou loisirs en plein air de plus en plus fréquente est probablement une des causes d'augmentation d'incidence du mélanome cutané chez les AJA. En effet, l'exposition solaire répétée chez des sujets de phénotype clair, les enfants en l'occurrence, est le principal facteur de risque de mélanome cutané [56].

D'autre part, l'utilisation des appareils de bronzage à un âge de plus en plus précoce, avec une fréquence élevée de séances dans l'année et des durées de séances supérieures à 10 minutes contribue fortement à l'augmentation de l'incidence du mélanome cutané chez les AJA. Cela a particulièrement été remarqué en Europe du Nord et aux USA et en particulier chez les filles. En effet, le fait d'avoir été exposé pour la première fois à un appareil émettant des UV avant l'âge de 30 ans augmente le risque de mélanome cutané de 75% par rapport aux individus qui n'ont jamais fait de séances d'UV en cabine. De plus, une étude a retrouvé une forte association entre le mélanome diagnostiqué entre 18 et 29 ans avec le fait d'avoir fait plus de dix séances d'UV dans sa vie (OR = 6,57, IC95% (1,41-30,49)) par rapport aux individus dont le diagnostic de mélanome cutané a été fait entre 30 et 39 ans (OR = 1,60, IC95% (0,92-2,77)) [57].

6. Les tumeurs cérébrales :

Dans une récente étude suédoise, les facteurs familiaux et périnataux semblent être associés à un risque de tumeurs cérébrales chez les AJA, en particulier une grande croissance fœtale, l'antécédent familial de tumeur cérébrale au

premier degré, le pays de naissance des parents et le haut niveau d'éducation de la mère [58].

Une étude cas contrôle pilote menée en Angleterre sur les facteurs de risques de tumeur cérébrale chez les enfants et les AJA retrouve une association avec la naissance par césarienne (OR = 1,6), le poids de naissance > 3500 grammes (OR = 2,9) et le nombre de frères et sœurs > 3 (OR = 3,0). Parler au téléphone portable pendant plus de 20 minutes ne retrouvait pas d'association significative avec le risque de développer une tumeur cérébrale dans cette étude (OR = 0,9).

Pourtant une méta-analyse menée en 2014 retrouve un risque augmenté de gliome cérébral et de neurinome de l'acoustique avec l'utilisation d'un téléphone portable chez les adultes [59]. Afin de confirmer cette hypothèse chez les enfants et les AJA, une étude prospective cas-contrôle internationale est en cours [60]. C'est l'une des hypothèses les plus fortes qui pourrait expliquer l'augmentation d'incidence des cas de tumeurs cérébrales chez les AJA ces dernières années.

Sur le plan infectieux, le cytomegalovirus humain semble avoir un rôle sur le développement des gliomes malins et pourrait donc être une cible thérapeutique [61].

Enfin, d'autres facteurs environnementaux peuvent expliquer l'augmentation d'incidence des tumeurs cérébrales chez les enfants et les AJA comme l'exposition parentale préconceptionnelle ou l'exposition in utero aux pesticides [62, 63] ou l'exposition au tabac avant et pendant la grossesse [64].

A noter que l'irradiation cérébrale est également un facteur de risque connu de tumeurs cérébrales mais aucune étude chez les AJA a confirmé ce lien dans cette tranche d'âge.

7. Les sarcomes :

Les sarcomes sont des tumeurs rares affectant surtout les enfants et les AJA et leurs étiologies ne sont toujours pas bien connues à l'heure actuelle. Une revue récente de la littérature [65] sur les facteurs de risque des sarcomes retrouve deux grands types de facteurs de risque :

- les facteurs environnementaux : les radiations ionisantes en particulier, avec un risque neuf fois plus élevé chez les enfants de développer un sarcome

suite à une radiothérapie ; les produits chimiques en particulier pesticides, insecticides et herbicides et enfin les virus, avec un risque élevé de sarcome de Kaposi lors d'une infection à HSV ou un risque élevé de leiomyosarcomes chez les patients au stade SIDA infectés par EBV. Le lymphoedème pourrait également être associé au développement de lymphangiosarcome. Enfin, le fait que les ostéosarcomes surviennent fréquemment chez les enfants et les AJA suggère un effet fort de la croissance osseuse à la puberté.

- Les facteurs héréditaires : Les sarcomes sont fréquents dans certains syndromes familiaux de cancer (syndrome de Li-Fraumeni, syndrome du rétinoblastome, GIST, syndromes de Gardner et Werner, neurofibromatoses de type 1 et 2, syndromes de Paget et Rothmund-Thompson). Le risque héréditaire est d'autant plus augmenté lorsqu'on y ajoute les facteurs environnementaux.

-

D. Prise en charge des AJA :

1. En France :

Les modalités de prise en charge des cancers des AJA sont très hétérogènes : certains sont pris en charge dans des services de cancérologie pédiatrique, d'autres dans des services d'oncologie ou d'hématologie adulte. Aucun consensus de prise en charge n'a été défini à ce jour. Une étude française à ce sujet menée par Desandes et al [66] montre que les adolescents de 15 à 19 ans sont pris en charge le plus souvent dans des services d'oncologie ou d'hématologie adulte, public ou privés (67,2%) ; à l'exception des hémopathies malignes (leucémies en particulier, 55%) ou des cancers solides survenant chez les jeunes adolescents de 15 (68,7%) et 16 ans (58%) qui sont plus souvent traités dans des services de pédiatrie. Chez les AJA, la décision de traitement du cancer est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans seulement 54% des cas ; et seules 3% des RCP réunissent à la fois des onco- / hémato- pédiatres et des oncologues / hématologues d'adultes. On note cependant qu'une RCP est organisée pour 80 % des tumeurs osseuses malignes et pour 75 % des sarcomes des tissus mous. Enfin, seulement 27 % des AJA ont été inclus dans des protocoles d'études cliniques

randomisés ou non randomisés. Dans l'étude EXECADO (population 15-19 ans), 30% des patients sont pris en charge par des onco-pédiatres et 67% d'entre eux sont pris en charge dans des services d'adultes. Seuls 54% bénéficient d'une RCP pour les décisions thérapeutiques et seules 3% de ces RCP sont mixtes [66].

Devant ces constatations concernant la prise en charge médicale des AJA a été crée un projet national soutenu par l'InCA (Institut national du cancer) qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge de cette population. L'association Go'AJA est une association loi 1901 crée en 2012 par un ensemble de professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans la prise en charge des adolescents et jeunes adultes devant la spécificité de la médecine oncologique des AJA [67]. Ce projet s'inscrit d'ailleurs au sein d'un mouvement international puisque les autres pays européens, en particulier l'Angleterre, et les autres pays développés ont également mis en place des projets de ce type.

Ainsi, en France, plusieurs équipes de différentes régions ont mis en place des dispositifs dédiés à la prise en charge des AJA atteints de cancer. Leurs objectifs communs sont donc :

- d'améliorer la qualité des soins pour les cancers de cette tranche d'âge,
- de déterminer des protocoles thérapeutiques adaptés aux cancers dont ils sont atteints,
- de favoriser les inclusions des AJA dans les essais cliniques,
- de créer une collaboration entre pédiatres et médecins d'adulte,
- de proposer aux AJA une prise en charge psychosociale adaptée à leur âge,
- de favoriser l'accès des AJA aux techniques de préservation de fertilité,
- et de faire connaître aux professionnels de santé médicaux et paramédicaux les spécificités de cette médecine des AJA, qui est finalement peu connue à ce jour.

Ces objectifs ont en outre été encouragés et soutenus par le plan cancer 3 (2014-2019) qui fait de la prise en charge des AJA une priorité.

2. A Lille :

A Lille, le projet EQUIP'AJA a été créé en 2012 avec l'aide du financement de l'InCA et consiste en une équipe mobile regroupant un comité médical (trois pédiatres, un oncologue médical et un médecin généraliste) et un comité psycho-socio-éducatif (un éducateur spécialisé, une assistante sociale, un psychologue et un art-thérapeute). Cette équipe se réunit deux fois par an pour faire le bilan des actions menées et pour définir les objectifs pour les six prochains mois.

Durant ses deux premières années d'action, l'EQUIP'AJA a mené plusieurs projets :

- Se faire connaître auprès de tous les services du Centre Oscar Lambret et du CHRU de Lille susceptibles de prendre en charge des AJA.
- Mise en place, en complément des réunions de concertations pluridisciplinaires, des « points fixes » c'est-à-dire des réunions bimensuelles qui permettent de présenter l'histoire médicale de chaque nouveau patient AJA à l'équipe par son médecin référent, de statuer sur sa prise en charge médicale en prenant soin de favoriser les inclusions dans les essais cliniques ouverts. Les soins de supports, en particulier l'accès aux méthodes de préservation de la fertilité sont discutés. Ces points fixes permettent également de faire le point sur les actions psycho-socio-éducatives des patients déjà pris en charge.
- Mise en place d'un « parcours coordonné de soins » pour identifier les besoins psycho-socio-éducatifs de l'AJA et favoriser la mise en place des ressources pour y répondre.
- Mise en place d'un accompagnement personnalisé par l'assistante sociale et l'éducatrice spécialisée pour la construction d'un projet de vie favorisant l'intégration, la socialisation et l'autonomie de l'AJA (aide sur le plan scolaire, insertion et réorientation professionnelle si nécessaire, aide financière, reconnaissance de la maladie et ouverture des droits tels que l'allocation aux adultes handicapés (AAH)).

- Mise en place d'interventions de l'art-thérapeute au lit du malade pour l'aider à s'exprimer à travers un outil artistique. Des séances de groupe pour les parents et la fratrie ont également été mis en place afin de favoriser la communication au sein de la famille.
- Une première consultation avec le psychologue est systématique puis un suivi est mis en place si l'AJA le souhaite.
- Organisation de rencontres entre AJA à l'hôpital et surtout à l'extérieur. Ils ont en effet émis le besoin de partager leur expérience, leur vécu du cancer et surtout de se retrouver entre paires. Pour ces interventions, l'Equip'AJA a créé des liens avec des partenaires extérieurs (Cheerup, La ligue contre le cancer, Jeunes Solidarité Cancer...)
- Création d'un référentiel « préservation de la fertilité » avec le CECOS et l'Observatoire de la fertilité à l'hôpital Jeanne de Flandre.
- Elaboration d'une base de données médicales et psycho-socio-éducatives regroupant tous les AJA qui ont été présentés en « point-fixe ».

Néanmoins, en pratique, la grande majorité des AJA du Centre Oscar Lambret sont pris en charge dans le service d'oncologie pédiatrique tandis qu'au CHRU de Lille, les patientes de 15 à 18 ans sont prises en charge dans un service pédiatrique à l'hôpital Jeanne de Flandre et les patientes de plus de 18 ans sont prises en charge en secteur adulte à l'hôpital Huriez.

II. OVARIOTOXICITE DE LA CHIMIOThERAPIE :

A. Chimiothérapie et risque d'insuffisance ovarienne prématurée ou de baisse de la fenêtre de conception :

1. Définitions :

L'insuffisance ovarienne prématurée est définie, en France, par la survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire supérieure ou égale à quatre mois, chez une femme de moins de 40 ans, avec une augmentation de la FSH > 20 UI/L sur au moins deux dosages différents [68]. Chez les patientes atteintes d'IOP, les chances d'obtenir une grossesse spontanée sont de l'ordre de 5% [69] et les patientes qui ont un désir d'enfant sont le plus souvent orientées vers le don d'ovocyte.

Il ne faut pas confondre l'IOP avec l'altération prématurée de la réserve ovarienne qui correspond à l'apparition de signes cliniques tels qu'une irrégularité menstruelle voire une aménorrhée temporaire, associés à des signes biologiques comme l'augmentation de la FSH et la baisse de l'AMH lorsque l'on compare ces valeurs à des patientes témoins du même âge [70]. Cette baisse de la réserve ovarienne pour l'âge a pour conséquence une diminution de la fenêtre de conception de la patiente.

Il convient d'être prudent dans l'interprétation et la comparaison des résultats des études portant sur le risque d'IOP après cancer car la définition n'est pas internationale. En effet, on peut être parfois surpris de la grande variabilité des résultats entre les études portant sur un même sujet du fait de ces différentes définitions.

Après chimiothérapie, il a été montré une augmentation du nombre d'IOP et du nombre d'altération prématurée de la réserve ovarienne même chez des patientes ayant gardé une activité ovarienne cyclique, ainsi qu'une augmentation de l'infertilité chez les patientes atteintes de cancer [71]. Dans la grande étude de cohorte « Childhood cancer survivor study » concernant 20 000 patientes atteintes de cancer dans l'enfance et dont la survie était supérieure à 5 ans, le risque de survenue d'une IOP était 10 fois plus élevé que celui de la population générale [72].

L'effet de la chimiothérapie sur l'ovaire n'est pas un phénomène de tout ou rien mais dépend du protocole, des molécules et des doses utilisées ainsi que de l'âge et de la réserve ovarienne de la patiente avant traitement.

2. Le risque d'IOP dépend de la molécule utilisée :

Tous les agents de chimiothérapie ne présentent pas la même toxicité ovarienne. Donnez et al [73] ont répertorié plusieurs molécules de chimiothérapie en fonction de leur gonadotoxicité (Tableau 1). Les agents alkylants comme le cyclophosphamide sont les molécules à plus haut risque de gonadotoxicité [73-77]. Ils sont suivis par les sels de platine (Cisplatine et Carboplatine) et la Doxorubicine qui sont classés en risque moyen [78]. Enfin, les anthracyclines et les taxanes sont les molécules dites à faible risque de gonadotoxicité [73].

Haut risque de toxicité ovarienne	Risque intermédiaire de toxicité ovarienne	Bas risque de toxicité ovarienne
Cyclophosphamide	Doxorubicine	Methotrexate
Busulfan	Cisplatine	Bleomycine
Melphalan	Carboplatine	5-fluoro-uracile
Chlormabucil	Cytosine arabinoside	Actinomycine D
Dacarbazine	Vepeside (VP-16)	Mercaptopurine
Procarbazine	Vinblastine	Vincristine
Ifosfamide	Lomustine	
Thiotepa	Carmustine	
	Mitoxantrone	

Tableau 1 : Toxicité ovarienne des chimiothérapies. D'après Donnez et al. [73].

a) Les agents alkylants :

La toxicité ovarienne des agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan et chlorambucil...) a été très bien étudiée. Une étude réalisée chez la souris pré-pubère montre que l'administration de Cyclophosphamide induit une baisse rapide et significative du stock folliculaire et de l'AMH, ainsi qu'une élévation de la FSH, alors que ces paramètres restaient stables chez les souris contrôles [79]. Meirou et al [80] ont montré, dans une série de 168 patientes traitées pour cancer du sein ou hémopathie maligne (LMH, LMNH, LAM), que 42% des patientes ayant reçu des alkylants présentaient une IOP six mois après la fin de la chimiothérapie alors qu'elles n'étaient que 14% en l'absence d'alkylants, après ajustement sur l'âge. De même, le risque d'IOP était environ 4,52 fois plus élevé chez les filles qui recevaient des alkylants par rapports à celles qui n'étaient pas traités par ces agents ($p < 0,001$). A noter que dans cette étude, l'IOP était définie par la persistance d'une aménorrhée et/ou d'une élévation des gonadotrophines (FSH et LH > 15 UI/L) au moins 6 mois après la dernière cure de chimiothérapie. Byrne et al [81] ont étudié le risque d'IOP chez les survivantes d'un cancer de l'adolescence : il était multiplié par 9 lorsque la patiente avait reçu des agents alkylants seuls et par 27 lorsqu'elle avait reçu radiothérapie sous-diaphragmatique et alkylants (RT+AA) par rapport aux patientes contrôles. L'âge de la ménopause chez les patientes qui avaient reçu RT+AA était estimé à 32 ans alors qu'il était estimé à 44 ans chez celles qui avaient reçu une radiothérapie seule. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, le taux d'IOP après traitement associant cyclophosphamide, methotrexate et 5-fluouracil était de 68% [74]. La toxicité ovarienne des agents alkylants a également été confirmée dans les lymphomes [82]. Dans le lymphome de Hodgkin, un protocole agressif avec cyclophosphamide et/ou procarbazine induit une IOP chez 38 à 57 % des patientes [83]. Dans une revue de la littérature, Van der Kaaij [84] illustre bien que le risque d'IOP dans le traitement des lymphomes de Hodgkin dépend du protocole utilisé. Enfin, le risque d'IOP dépend également du diagnostic : Meirou et al [76] retrouvent 15% d'IOP pour les LAM, 44% pour les LNH, 32% pour les lymphomes de Hodgkin et 50% pour les cancers du sein.

Une étude récente menée chez 105 survivantes d'un cancer de l'enfance traités par agents alkylants, de moyenne d'âge 25 ans (17-40,7 ans), retrouve une surface ovarienne diminuée (3,5 versus 4,4 cm² par ovaire, $p = 0,0004$) ainsi qu'une

AMH plus basse (10,7 versus 22 pmol/L, $p = 0,003$) chez les survivantes par rapport aux sujets contrôles. Dans cette même étude, le CFA et la surface ovarienne des survivantes d'un lymphome de Hodgkin étaient significativement plus bas et la FSH plus élevée que chez les survivantes de LMNH. Enfin, les survivantes de lymphome de Hodgkin avaient une AMH plus basse que les survivantes de LAL ($p = 0,04$) et de sarcome ($p = 0,04$) [85].

Même si les agents alkylants sont considérés comme les molécules les plus gonadotoxiques, les oncologues utilisent toujours un protocole associant plusieurs agents chimiothérapeutiques afin de potentialiser leurs effets anti-cancéreux. L'utilisation de ces associations de molécules de chimiothérapie complique l'évaluation de la gonadotoxicité de chacune des molécules, ce qui est d'autant plus difficile que les protocoles sont nombreux et en constante évolution [9, 76].

b) Les taxanes :

Anderson et al [86] ont étudié les effets du Docetaxel sur la fonction ovarienne, six mois après la fin de la chimiothérapie pour cancer du sein, en comparant 8 patientes qui ont reçu le protocole FEC-T (5-FU + Epirubicine + 2 400 mg/m² de Cyclophosphamide, suivi de Docetaxel) avec de petits groupes de patientes ayant reçu trois autres protocoles sans Docetaxel mais avec des doses plus importantes de Cyclophosphamide (3 000 ou 4 800 mg/m²). Après traitement, les patientes du groupe FEC-T avaient une augmentation significative de la FSH et une baisse significative de l'estradiol et de l'AMH par rapport aux patientes des trois autres groupes. De plus, il y avait plus de patientes en aménorrhée 6 mois après la fin du traitement dans le groupe FEC-T que dans les trois autres groupes ($p=0,047$). Cette étude suggère donc que le Docetaxel potentialise l'effet gonadotoxique du cyclophosphamide chez les femmes atteintes de cancer du sein. La même équipe a confirmé que le Docetaxel seul exerce un effet gonadotoxique sur l'ovaire de souris par induction de l'apoptose des cellules de la granulosa, sans mettre en évidence un effet direct du Docetaxel sur l'ovocyte [87].

c) Les sels de platine :

Wallace et al [88] ont réalisé en 1989 la première étude portant sur la fonction gonadique des enfants et adolescents traités par cisplatine pour ostéosarcome. Sur les 7 filles pubères (age moyen au diagnostic = 16,5 ans), 3 étaient en aménorrhée avec FSH élevée et E2 bas et 1 fille était réglée régulièrement mais avait une FSH augmentée en phase lutéale ce qui suggérait un dysfonctionnement ovarien. La dose moyenne de cisplatine reçue par les patientes avec atteinte de la fonction gonadique était significativement plus élevée que celle reçue par les patientes qui avaient gardé une fonction ovarienne normale (490 mg versus 300 mg, $p = 0,01$).

Depuis des études plus récentes ont été réalisées en particulier chez les modèles animaux. Une étude réalisée chez la souris a retrouvé une baisse significative du nombre de follicules primordiaux chez les souris qui ont reçu 5mg/kg de cisplatine en intrapéritonéal par rapport au groupe contrôle ($13,9 \pm 15,2$ follicules versus $23,07 \pm 16,11$ follicules, $p < 0,001$) [89]. Ces résultats ont été confirmés en 2013, toujours chez la souris, par Morgan et al [78], en particulier lorsque le cisplatine est utilisé à forte dose. De plus, les analyses histologiques réalisées dans cette étude ont retrouvé une atteinte de l'ovocyte lui-même par le cisplatine.

d) Conditionnement avant greffe de moelle osseuse :

Enfin, l'adjonction d'une autogreffe augmente franchement le risque d'IOP puisque 92% des 63 patientes de la série de Meirou [76] traitées par radio/chimiothérapie puis par greffe de moelle osseuse ont développé une IOP.

3. Le risque d'IOP dépend de la dose thérapeutique :

Un autre paramètre important à prendre en compte est la durée d'exposition aux produits de chimiothérapie soit la dose cumulée. Le pourcentage d'aménorrhée est retrouvé en effet plus élevé chez les femmes traitées par chimiothérapie combinée pour cancer du sein pendant 36 semaines que chez celles traitées pendant 12 semaines (83% versus 55%) [90]. En outre, il existe un effet dose-

dépendant de la chimiothérapie sur la toxicité ovarienne. Chez les survivantes d'un cancer de l'enfance, le risque d'IOP était d'autant plus élevé que la dose et la durée d'agents alkylants reçus étaient élevées [91].

Chez les souris Balb-c (souris qui ont la caractéristique d'avoir une longue fenêtre de conception) traitées par cyclophosphamide, par rapport au groupe contrôle, le nombre moyen de follicules primordiaux était diminué même avec la plus petite dose de cyclophosphamide. Plus la dose de cyclophosphamide était importante, plus le nombre de follicules primordiaux était diminué ($p < 0,0001$). En effet, 2 034 follicules en moyenne (+/- 199) étaient comptabilisés dans les ovaires du groupe contrôle, 907 follicules (+/- 139) dans le groupe recevant 75 mg/kg (diminution de 54%) et 630 follicules (+/- 130) dans le groupe 100 mg/kg. Cependant, dans cette étude, les taux d'ovulation, de fécondation et de grossesse n'étaient pas différents dans le groupe 75 mg/kg lorsqu'on les comparait avec ceux du groupe contrôle [92].

En France, Sudour-Bonnange et al [93] ainsi que l'AFSOS (*Association francophone pour les soins oncologiques de support*) ont proposé des recommandations concernant le risque d'IOP et d'infertilité chez les enfants et adolescents en fonction de la dose et du type de chimiothérapie reçue (Tableau 2). Ces recommandations sont bien sûr à moduler pour chaque enfant en fonction de l'association des cytotoxiques car l'addition de certaines molécules à risque modéré ou élevé peut avoir un effet additif sur l'ovaire. Le risque pour la fertilité à long terme des filles est élevé dès lors que la patiente reçoit 600 mg/m² de Busulfan ou > 600 mg/m² de Thiotepa. Dans ce cas, une cryoconservation de cortex ovarien doit être systématiquement proposée. Le risque d'infertilité et/ou d'IOP est considéré comme modéré lorsque la patiente reçoit > 6g/m² de cyclophosphamide ou > 60 g/m² d'ifosfamide ou 360 mg/m² de lomustine ou > 6 g/m² de procarbazine ou 140 mg/m² de melphalan. Une conservation de l'ovaire doit être proposée également dans ce cas avant la mise en place de la chimiothérapie. Si cela n'est finalement pas réalisé, un suivi endocrinologique au moment de la puberté (vers 11 ans) ainsi qu'un bilan de réserve ovarienne entre 15 ans et l'âge adulte doit être réalisé afin d'évaluer le pronostic de fertilité spontané. S'il est altéré, une cryoconservation ovocytaire doit être proposée à la patiente.

Non évalué	Risque faible	Risque modéré d'infertilité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée	Risque élevé d'insuffisance ovarienne dès l'administration du traitement
			Discussion d'une conservation de cortex ovarien avant ces traitements
Taxane Oxaliplatine Thérapies ciblées Carboplatine Cisplatine	Antimétabolites - Azathioprine - Fludarabine - Méthotrexate - 6-mercaptopurine - Cytarabine Vinca-alcaloïdes - Vincristine - Vinblastine Antibiotiques - Bléomycine - Actinomycine D Anthracyclines - Doxorubicine Epipodophylotoxines - Etoposide	Alkylants - Cyclophosphamide (> 6g/m ²) - Ifosfamide (> 60 g/m ²) - Lomustine (360 mg/m ²) - Procarbazine (> 6g/m ²) - Melphalan (140 mg/m ²)	Alkylants - Busulfan (doses myéloablatives) - Thiotépa (>600mg/m ²) Radiothérapie - Irradiation corporelle totale (12 Gy) - Pelvienne (≥ 4Gy sur 2 ovaires, sans transportation possible)

Tableau 2 : Risque pour la fertilité à long terme des filles selon les traitements reçus. D'après Sudour-Bonnange et al. [93] et Référentiels AFSOS Cancer et fertilité, Juillet 2013.

Chez la femme, le risque d'aménorrhée définitive survient donc si la dose cumulée de cyclophosphamide est de 5 g à 40 ans, 9 g à 30 ans et 20 g à 20 ans [94]. On imagine donc aisément que la fenêtre de conception de la patiente et le risque d'hypofertilité soient diminués avec des doses de cyclophosphamide qui sont inférieures à celles-ci. Le tableau 3 résume l'impact de la chimiothérapie sur le risque d'aménorrhée chimio-induite.

Risque élevé > 80 % ACI	Risque modéré 30-70 % ACI	Risque faible < 20 % ACI	Aucun risque	Risque Inconnu
6 CMF, FEC, FAC F>39 - Agents alkylants : Cyclophosphamide HD++ Busulfan Melphalan Ifosfamide Chlorambucil - Protocoles avec Procarbazine (ex MOPP, COPP, MVPP, BEACOPP)	6 CMF, FEC, FAC (entre 30 et 39 ans) AC (Age>39 ans)	6 FEC, FAC F<30 AC F 30-39 -Protocoles sans alkylant: ex ABVD, CHOP, COP Anthracycline + cytarabine	Méthotrexate Fluoro-Uracile Vincristine	Taxanes* Oxaliplatine Irinotecan Thérapies ciblées

Tableau 3 : Impact de la chimiothérapie sur le risque d'aménorrhée chimio-induite chez la femme, sans mesure de l'insuffisance ovarienne prématurée. *protocoles comportant des taxanes en adjuvant ou néoadjuvant pour cancer du sein montrent une incidence ACI très variable selon les auteurs (mais hétérogénéité des critères d'évaluation, et âge de la population). D'après Référentiels AFSOS Cancer et fertilité, Juillet 2013

4. Le risque d'IOP dépend de l'âge de la patiente et du contenu folliculaire ovarien préexistant au moment de la première cure :

L'âge de la patiente au moment de l'initiation de la chimiothérapie joue un rôle crucial pour déterminer l'impact de la chimiothérapie sur le fonctionnement ovarien. Plusieurs études ont montré que les patientes les plus âgées au moment de la chimiothérapie avaient un plus fort taux d'IOP ou d'altération prématurée de la réserve ovarienne après chimiothérapie que les femmes plus jeunes [9, 76, 95].

Petrek et al [96] ont réalisé une étude chez 595 femmes traitées pour un cancer du sein âgées en moyenne de 39,5 ans (range : 20 à 45 ans). La proportion de femmes réglées, tout âge confondu, a chuté de façon spectaculaire juste après la première cure de chimiothérapie. Six mois après la fin du traitement, 85% des femmes de < 35 ans avaient retrouvé une activité ovarienne cyclique qui demeurait stable au cours du suivi post-thérapeutique. Le retour des cycles était moins satisfaisant chez les femmes entre 35 et 40 ans, avec 61% de femmes réglées à 6 mois et 45% de femmes réglées à 5 ans de l'arrêt de la chimiothérapie. Enfin, une grande proportion des femmes de plus de 40 ans n'étaient plus réglées à 6 mois de la chimiothérapie et ce de façon définitive.

Dans la série de Meirou [80], les femmes qui avaient gardé une activité ovarienne cyclique après chimiothérapie étaient statistiquement plus jeunes (27,4 + 8,3 ans) que les femmes en IOP après traitement (34,7 + 8,0 ans).

De même dans l'étude de Letourneau et al [71] portant sur 620 femmes ayant été traitées par chimiothérapie seule pour un cancer du sein, cancer intestinal ou une hémopathie maligne (LH, LNH, leucémie) (âge moyen = 31,2 ans), la proportion de femmes victimes d'IOP (définie dans cette étude par une aménorrhée persistante au moins 1 an après le début de la chimiothérapie) augmentait avec l'âge au moment du diagnostic du cancer. Pour le lymphome de Hodgkin, la proportion de femmes en IOP après chimiothérapie était de 6% à l'âge de 20 ans et 30% à l'âge de 35 ans ($p < 0,001$). Pour le cancer du sein, la proportion était de 32% à l'âge de 35 ans et 55% à l'âge de 40 ans ($p < 0,001$).

Bien entendu, les effets de la dose de chimiothérapie et de l'âge de la patiente au moment de la première cure sont étroitement liés puisqu'une dose totale de cyclophosphamide de 20,4 g avant 30 ans entraîne une aménorrhée et une dose de 5,2 g à partir de 40 ans entraîne une IOP définitive [97].

Protocole	Age < 30 ans	Age 30-40 ans	Age > 40 ans
Aucun traitement	1%	<5%	20-25%
AC x 4	NA	13%	60%
CMF x 6	19%	35%	85%
CAF/CEF x 6	30%	NA	85%
AC x 4 → Dtax	NA	55%	NA

Tableau 4 : Pourcentage d'aménorrhée induit par une chimiothérapie, en fonction du protocole et de l'âge de la patiente. D'après Demeestere et al. [98]. AC : Doxorubicine, Cyclophosphamide. CMF : Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracile. CAF : Cyclophosphamide, Doxorubicine, 5-fluorouracile. CEF : Cyclophosphamide, Epirubicine, 5-fluorouracile. Dtax : Docetaxel. NA : Not available.

Il a été suggéré que l'impact ovarien de la chimiothérapie est plus important lorsque l'âge au moment de l'initiation de la chimiothérapie est plus avancé, parce que les femmes âgées ont une réserve ovarienne plus basse que les filles jeunes [99]. Grâce au modèle mathématique de Wallace et Kelsey [100], on comprend aisément que c'est finalement la réserve ovarienne initiale, avant chimiothérapie, qui est plus importante que l'âge de la patiente lui-même (Figure 2). En effet, il existe de très grandes variations du nombre de follicules chez les femmes du même âge. Ainsi, une patiente X qui a une réserve ovarienne avant chimiothérapie plus basse (compte des follicules antraux (CFA) bas en l'occurrence sur la courbe) qu'une patiente Y, aura après chimiothérapie, une réserve ovarienne encore plus basse que la patiente Y et ce indépendamment de l'âge.

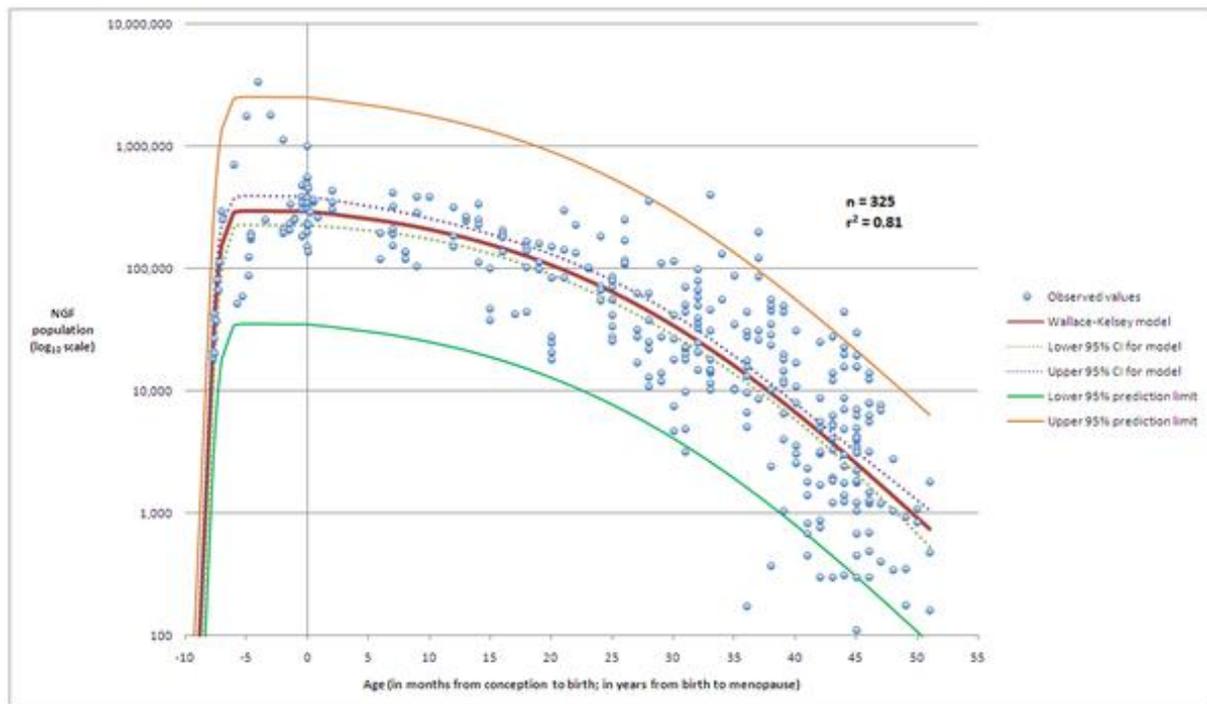


Figure 2: Evolution du nombre de follicules primordiaux de la conception jusqu'à la ménopause. La figure montre l'ensemble des données ($n = 325$), le modèle, les limites à 95 % des prédictions du modèle et l'intervalle de confiance à 95% du modèle. L'axe horizontal désigne l'âge en mois, de la conception à la naissance, et l'âge en années de la naissance jusque la ménopause. D'après Wallace et Kelsey [100].

Enfin, Anderson et al [101] ont montré que le taux d'AMH pré-thérapeutique était prédictif de la perte de la fonction ovarienne après chimiothérapie pour cancer du sein. Quelque soit l'âge, une AMH pré-thérapeutique $> 20,3$ pmol/L est prédictif d'une reprise des cycles deux ans après la fin de la chimiothérapie. En revanche, lorsque l'AMH est $< 20,3$ pmol/L, c'est l'âge qui fait la différence : si la patiente a moins de 38,6 ans, elle peut espérer une reprise des cycles après la chimiothérapie mais si elle est âgée de plus de 38,6 ans, elle est à risque d'aménorrhée post-thérapeutique persistante à deux ans d'arrêt du traitement (Figure 3). De même Decanter et al ont retrouvé une valeur cut-off prédictive d'un retour des cycles deux ans après la fin de la chimiothérapie, de 16 pmol/L d'AMH chez les patientes atteintes de lymphome (Congrès de préservation de la fertilité, Bruxelles 2010, communication orale, données non publiées, travail en cours).

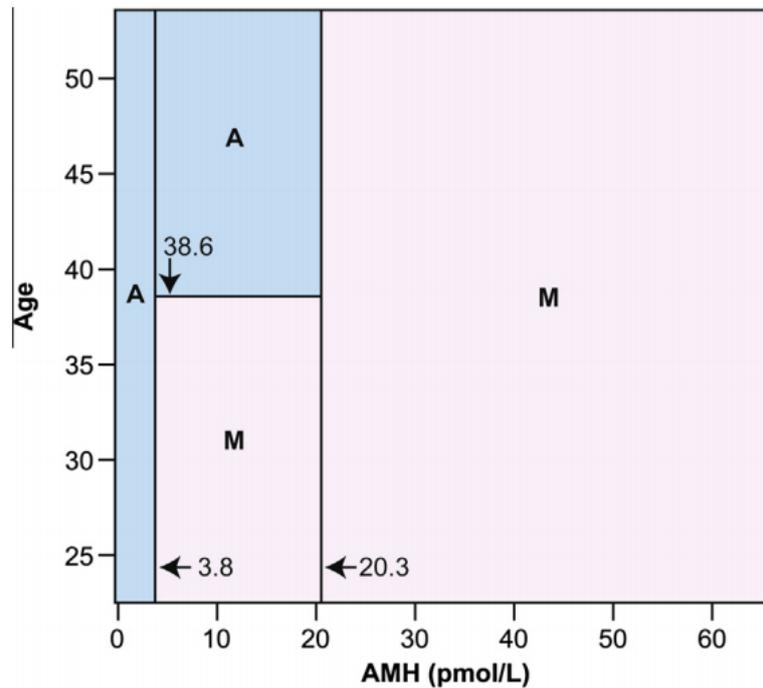


Figure 3: Diagramme en mosaïque qui permet de prédire le retour des cycles (M = « menses ») ou l'aménorrhée chimio-induite (A) en fonction du taux d'AMH pré-chimiothérapie et de l'âge chronologique. D'après Anderson et al [101].

B. Mécanismes de l'ovariotoxicité de la chimiothérapie :

1. Rappels sur la folliculogénèse et définition du stock folliculaire ovarien :

Le stock folliculaire de la femme se constitue dès la vie in utero à partir de la 17^e semaine de grossesse. Chaque follicule primordial contient un ovocyte immature bloqué en première division de méiose, entouré de cellules somatiques, les cellules de la granulosa. On estime à 7 millions le nombre de follicules à 5 mois de grossesse. A la naissance, le stock folliculaire est estimé à un million par ovaire. Lors de la ménarche, le nombre de follicules primordiaux a encore diminué pour être estimé à 180 000 et ce nombre continue de décroître progressivement avec l'âge jusque la ménopause où il ne reste plus que 1000 ovocytes environ dans l'ovaire [100]. La croissance folliculaire, la différenciation et l'apoptose sont régulés par des

mécanismes autocrine et endocrine, avec des mécanismes moléculaires qui ont été élucidés grâce à un modèle de souris Nos3-knockout [102, 103]. La perte des follicules primordiaux par apoptose à partir du stock folliculaire quiescent est un phénomène continu qui reste mal expliqué. Nous savons uniquement que ce phénomène est indépendant des gonadotrophines.

En revanche le recrutement cyclique mensuel des follicules est sous l'influence des gonadotrophines. Au cours de chaque cycle, des follicules sont recrutés à partir du pool de follicules primordiaux sous l'effet de la FSH et entrent ainsi en croissance pour devenir follicules primaires puis secondaires puis pré-antraux et antraux. Un seul follicule sera dominant et deviendra le follicule ovulatoire, les autres follicules sont voués à l'atrésie et à l'apoptose dès le stade pré-antral. Le recrutement folliculaire est d'autant plus important que le stock folliculaire est important, comme on peut le voir chez les femmes jeunes.

Cliniquement la chimiothérapie induit deux effets sur la fonction ovarienne. Le premier est un effet immédiat : la chimiothérapie induit une aménorrhée temporaire pendant la durée du traitement par destruction des follicules en croissance (ceux qui sont recrutés lors du cycle menstruel sous l'effet des gonadotrophines). Si le pool de follicules quiescents reste satisfaisant, la population de follicules en croissance sera reconstituée et on observera une reprise des cycles à l'arrêt de la chimiothérapie. Le deuxième effet survient à plus long terme et consiste en l'altération prématurée de la réserve ovarienne avec baisse de la fenêtre de conception, voire à une IOP dans le pire des cas. Il résulte de la perte des follicules primordiaux, laquelle est plus ou moins importante en fonction du type et de la dose de chimiothérapie [104].

En fait, il convient de distinguer les chimiothérapies dont le mode d'action est d'agir sur les cellules en division et celles qui agissent sur les cellules quiescentes. Ainsi, une chimiothérapie qui agit uniquement sur les cellules en division aura une toxicité sur la cohorte de follicules en croissance alors qu'une chimiothérapie qui agit sur les cellules quiescentes aura une toxicité sur le stock de follicules primordiaux. Les alkylants sont des cytotoxiques avec un impact important sur la réserve ovarienne car leur mode d'action est d'agir sur les cellules quiescentes et donc les follicules primordiaux.

2. La chimiothérapie induit une atrésie folliculaire et une apoptose ovocytaire :

Les études animales retrouvent une perte rapide et significative du pool de follicules primordiaux après administration de cyclophosphamide chez les souris et les singes rhesus [79, 105-107]. Cette perte folliculaire est de plus dépendante de la dose de cyclophosphamide administrée [92].

Tous les mécanismes d'actions de l'ovariotoxicité de la chimiothérapie ne sont pas à ce jour parfaitement connus mais plusieurs hypothèses sont évoquées (Figure 4).

Une première hypothèse serait une action directe de la chimiothérapie sur le follicule primordial [104]. Les études histologiques sur l'ovaire humain ont en effet retrouvé une atrophie et une réduction du nombre de follicules, en particulier une perte du pool de follicules primordiaux [83, 108]. Familiari et al [109] ont démontré la destruction directe des follicules primordiaux et l'épuisement folliculaire des ovaires des jeunes patientes traitées par agents alkylants dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin. L'étude des follicules en microscopie électronique dans cette étude a retrouvé une lame basale anormale épaisse quelques heures après la chimiothérapie. Oktem et Oktay [110] ont utilisé un modèle dans lequel des fragments d'ovaire fœtal humain ont été xénotransplantés chez la souris afin d'étudier in vivo l'impact de la chimiothérapie sur les follicules primordiaux humains. Douze à 24h après l'administration de cyclophosphamide, ils retrouvaient une atrésie des follicules primordiaux et des follicules en croissance. Quarante-huit heures après l'initiation du traitement, le volume folliculaire était réduit de plus de 90%. Les mêmes auteurs ont réalisés des biopsies ovariennes chez des patientes traitées par chimiothérapie et retrouvaient un compte de follicules primordiaux significativement plus bas que les patientes contrôles [111].

Les deux hypothèses suivantes seraient soit une action directe de la molécule de chimiothérapie sur l'ovocyte, soit une action indirecte sur l'ovocyte via un effet toxique de la chimiothérapie sur les cellules somatiques adjacentes, ce qui aboutirait à une mort ovocytaire [104]. Il existe en effet une communication bi-directionnelle entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa qui l'entourent afin que chacune régule la maturation et la croissance de l'autre [112]. Ainsi des dommages

causés par la chimiothérapie sur les cellules de la granulosa peuvent entraîner une mort ovocytaire.

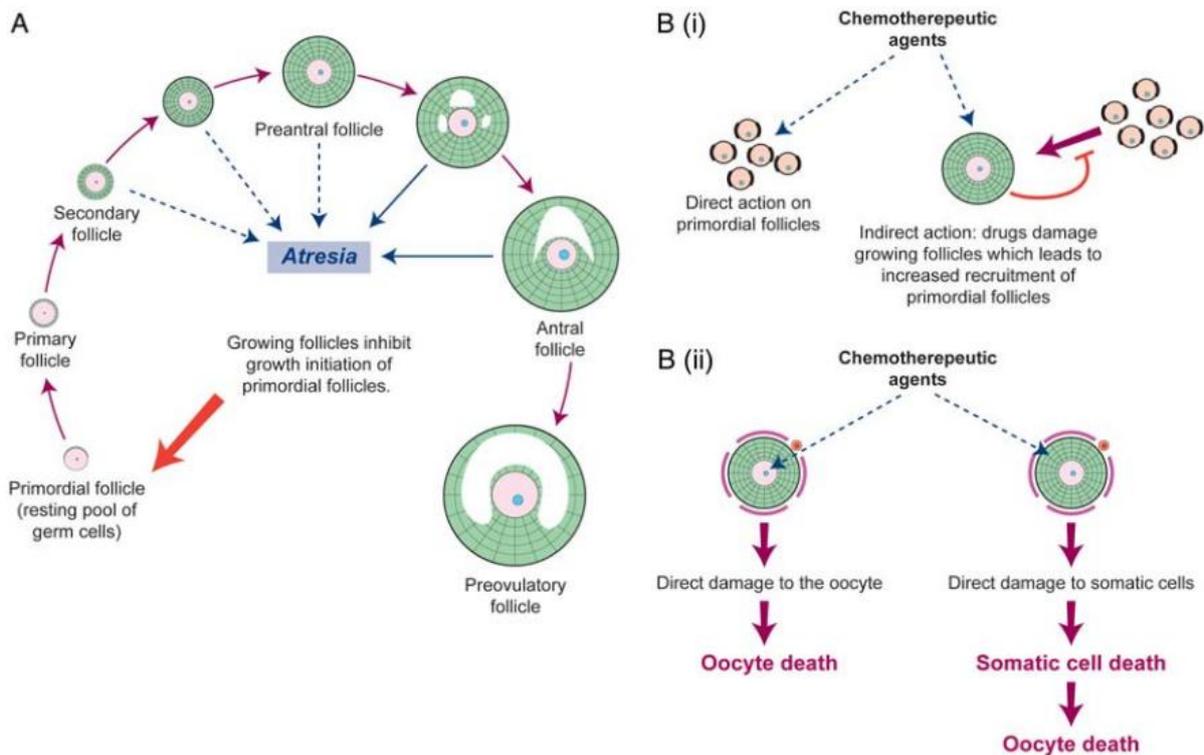


Figure 4: L'ovaire humain et les cibles potentielles de la chimiothérapie. (A) Les stades de développement folliculaire. (B) Cibles potentielles de la chimiothérapie au niveau ovarien. (i) Les agents chimiothérapeutiques peuvent affecter directement le pool de follicules primordiaux ou les follicules en croissance. Comme la croissance folliculaire inhibe le recrutement des follicules primordiaux, la perte des follicules primordiaux va induire une augmentation de l'activation des follicules primordiaux et ainsi accentuer la baisse de la réserve ovarienne. (ii) Les agents chimiothérapeutiques peuvent également cibler directement l'ovocyte ou les cellules somatiques adjacentes. La mort ovocytaire résulterait de la mort des cellules somatiques puisque celles-ci sont indispensables à la survie de l'ovocyte. D'après Morgan et al [104].

Dans les études expérimentales animales, le cyclophosphamide induit une apoptose des cellules de la granulosa à tous les stades folliculaires ovariens [113]. Les ovocytes sont quant à eux endommagés par la chimiothérapie seulement au stade de follicule primordial et petits follicules antraux [105, 113].

Dans une étude menée par Soleimani et al [114] sur les follicules primordiaux humains in vitro, la doxorubicine induit une mort cellulaire par apoptose à la fois des ovocytes et des cellules de la granulosa. Dans le modèle de xenogreffe d'Oktem et Oktay [110], les ovocytes étaient retrouvés en apoptose avant les cellules de la granulosa (100% et 63%, 12 heures après injection respectivement), ce qui suggère que les ovocytes sont peut être plus sensibles à la chimiothérapie que les cellules de la granulosa. Raz et al [115] ont observé in vitro par microscopie électronique des fragments de cortex ovariens humains après administration de cyclophosphamide. Après traitement, il y avait plus de noyaux de cellules de la granulosa endommagés et plus de modifications des membranes basales folliculaires que dans les fragments de cortex ovariens contrôles. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude d'Abir et al [116] qui ont étudié in vivo, de façon longitudinale, les biopsies ovariennes de patientes avant et après chimiothérapie.

3. La chimiothérapie induit des lésions vasculaires et une fibrose ovarienne :

Le deuxième mécanisme de toxicité de la chimiothérapie sur l'ovaire est connu depuis 1985 et consiste en la formation d'une fibrose ovarienne corticale associée à des modifications vasculaires [117]. Marcello et al [108] ont confirmé ces données en analysant en microscopie optique et électronique les biopsies ovariennes de 10 filles traitées pour une leucémie survenue dans l'enfance. Enfin Meiorow et al [118] ont observé trois modifications histologiques dans les ovaires de patientes exposées à une chimiothérapie : 1) Une modification de la structure des gros vaisseaux corticaux avec un épaissement et une hyalinisation du vaisseau, une fibrose de l'intima et un épaissement de la couche musculaire. Ces modifications résultaient en un rétrécissement voire une oblitération de la lumière vasculaire ; 2) L'apparition d'une néovascularisation anarchique dans le cortex ovarien ; 3) L'apparition de multiples zones de fibrose corticale sous-capsulaire avec

préservation de l'épithélium de surface ovarien. Aucun follicule n'était retrouvé dans les zones de fibrose, mais les follicules primordiaux étaient distribués autour de ces zones fibrotiques, indiquant que l'ovaire n'était pas atrophique. Cette étude confirme l'hypothèse que la mauvaise vascularisation du cortex ovarien induit une ischémie locale et donc l'apparition de zones de fibrose, ce qui a pour conséquence une perte focale des follicules primordiaux. Cette ischémie locale est d'autant plus importante que le protocole de chimiothérapie reçu par la patiente est très toxique sur le plan vasculaire.

Une hypothèse émise par les auteurs est qu'en raison de la disparition des follicules primordiaux induite par la chimiothérapie, les vaisseaux sont moins attirés par cette zone pauvre en follicules et il en résulte un phénomène de fibrose focale.

4. La théorie du Burn-out folliculaire :

Philosoph-Kalich [9, 119] a émis l'hypothèse d'une action indirecte de la chimiothérapie sur le pool de follicules primordiaux via la baisse de l'AMH. La théorie du « burn-out folliculaire » est expliquée par ce phénomène : la chimiothérapie induit une baisse du nombre de follicules en croissance ce qui a pour conséquence une diminution de la sécrétion d'AMH. Celle-ci ayant comme fonction principale dans l'ovaire d'inhiber le recrutement folliculaire initial pour empêcher l'épuisement prématuré des follicules primordiaux. Elle est en quelque sorte le « gardien » du stock de follicules primordiaux et donc de la réserve ovarienne [120]. Lorsque le taux d'AMH chute en dessous du seuil pour lequel le recrutement folliculaire à partir des follicules primordiaux s'accélère, les follicules primordiaux seraient excessivement recrutés dans le but d'augmenter ce nombre de follicules en croissance. Ceci aboutirait à un épuisement du stock de follicules primordiaux et par conséquent en une baisse de la réserve ovarienne. A ce jour, aucune étude n'a démontré cette hypothèse chez l'humain mais une étude réalisée chez les souris knockout pour le gène de l'AMH retrouvait une augmentation de l'activation des follicules primordiaux résultant en un plus grand nombre de follicules qui subissent une atrésie et ainsi une baisse de la réserve ovarienne [121].

C. Les agonistes de la GnRH protecteurs des effets de la chimiothérapie sur l'ovaire ?

La possibilité de protéger la fonction ovarienne pendant la chimiothérapie en mettant au repos l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadotrope est une hypothèse émise depuis bientôt 20 ans [122]. Cependant, l'utilisation des aGnRH comme traitement protecteur des effets toxiques de la chimiothérapie sur l'ovaire est toujours à ce jour très controversé [123]. Les mécanismes potentiels des aGnRH comme agent protecteur de l'ovaire pendant la chimiothérapie sont : l'interruption de la sécrétion de FSH, la diminution de la perfusion de l'ovaire, l'activation des récepteurs de la GnRH sur l'ovocyte, la up-régulation des molécules antiapoptotiques intraovariennes et/ou la protection des cellules germinales non différenciées [124]. L'efficacité des aGnRH avait été bien démontrée dans les modèles animaux, chez le rat femelle traité par cyclophosphamide [125] et le singe rhésus [107]. Chez l'homme, plusieurs études analysées dans une revue de Beck-Fruchter et al [126] en 2008 étaient plutôt en faveur d'une réduction du taux d'IOP après chimiothérapie mais les études n'étaient pas randomisées et comportaient de nombreux biais. Depuis plusieurs méta-analyses ont été publiées dans la littérature mais la question reste controversée. En effet, si plusieurs méta-analyses retrouvaient une diminution significative du taux d'IOP chez les femmes traitées par aGnRH pendant la chimiothérapie [127-132], d'autres ne retrouvaient pas de différence significative entre les femmes traitées et celles non traitées [133, 134]. Dans le lymphome, une étude a montré dans une petite cohorte de patientes atteintes d'une maladie de Hodgkin traitées par protocole BEACOPP (Bleomycine, etoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisolone) que le co-traitement par aGnRH ne prévenait pas du risque d'IOP [135]. De même, l'efficacité de la triptoreline après un an de suivi prescrite pour prévenir le risque d'IOP n'a pas été observée dans une cohorte de 80 jeunes patientes randomisées et traitées pour un lymphome [98]. Ces résultats sont à interpréter avec prudence car la définition de l'IOP n'était pas identique dans toutes les études. La dernière méta-analyse sur le sujet publiée en 2014 par Del mastro et al [132] retrouvait une baisse significative du taux d'IOP chez les patientes traitées par aGnRH (OR = 0,43 ; IC95% : 0,22-0,84, p = 0,013). A ce jour, la mise au repos des ovaires pendant la chimiothérapie par les aGnRH n'est pas considérée comme une stratégie de préservation de la fertilité dans

les recommandations émises par l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ESCO (*European Society for Medical Oncology*) [136, 137]. Elle est pourtant prescrite de façon systématique dans certains centres car elle a des avantages non négligeables comme offrir une contraception parentérale à la patiente et limiter le risque de ménorragies induites par une thrombopénie liée à la chimiothérapie [138].

III. L'AMH EN TANT QUE MARQUEUR DES EFFETS DE LA CHIMIOThERAPIE SUR LE CONTENU FOLLICULAIRE OVARIEN :

A. Physiologie de l'AMH :

L'AMH ou hormone anti-müllerienne est un membre de la famille des TGF- β . Il s'agit d'une protéine homodimérique de 140 kDa, stabilisée par deux ponts dissulfures [139]. Le gène codant pour cette protéine est situé sur le chromosome 19 (19p13.2-13.3) et mesure 2,75 Kb [140]. Son nom provient de la découverte de sa première fonction : la sécrétion d'AMH par les cellules de Sertoli du testicule induit la régression des canaux de Müller dans la différenciation foetale masculine [141]. Chez la femme, l'AMH est sécrétée uniquement par les ovaires, comme en témoigne l'étude de La Marca et al qui retrouve un taux d'AMH indétectable 3 à 5 jours après une ovariectomie bilatérale [142]. Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa à partir de la 36^e semaine de vie intra-utérine jusque la ménopause [143, 144]. Elle s'exprime pendant toute la durée de la folliculogénèse : de la différenciation du follicule primordial en follicule primaire [145, 146] jusqu'au stade de follicule antral de moins de 8 mm [147-150]. Plusieurs études ont démontré que pendant la phase de maturation folliculaire terminale, le follicule devient moins apte à exprimer l'AMH [148, 151]. Une autre étude a montré qu'elle reste néanmoins détectable au niveau des cellules du cumulus jusqu'au stade pré-ovulatoire [152]. Par ailleurs les follicules en atrophie n'expriment plus l'AMH [153]. La demi-vie de cette hormone a été estimée à environ 28h [154].

Un des rôles principaux de l'AMH est, comme développé précédemment, d'inhiber le recrutement folliculaire initial pour empêcher l'épuisement prématuré des follicules primordiaux [147, 150]. En effet, une étude réalisée chez les souris knock-out pour le gène de l'AMH (souris invalidée pour le gène de l'AMH) retrouvait chez ces souris KO, un ovaire moins riche en follicules primordiaux mais plus de follicules en croissance que les souris sauvages. En l'absence d'AMH, le pool des follicules primordiaux est prématurément épuisé par une augmentation du recrutement folliculaire, les souris présentant alors une insuffisance ovarienne prématurée [153].

B. Evolution du taux d'AMH au cours de la vie féminine :

Kelsey et al [155] ont réalisé un modèle mathématique sur l'évolution du taux d'AMH chez la femme en bonne santé de la naissance à la ménopause, grâce aux valeurs d'AMH de 3260 patientes âgées de -0,3 à 54 ans. L'analyse de ce modèle montre que le taux d'AMH plasmatique augmente en période post-natale puis chute rapidement après la mini-puberté jusqu'à environ l'âge de 2 ans. Il augmente ensuite entre 2 ans et 9 ans puis chute de nouveau entre 9 et 12 ans. Enfin, le taux d'AMH ré-ascensionne progressivement jusqu'à son pic à l'âge de 24,5 ans. Après 25 ans, l'AMH décline progressivement avec l'âge jusque la ménopause vers 50-51 ans [156-158] (Figure 5).

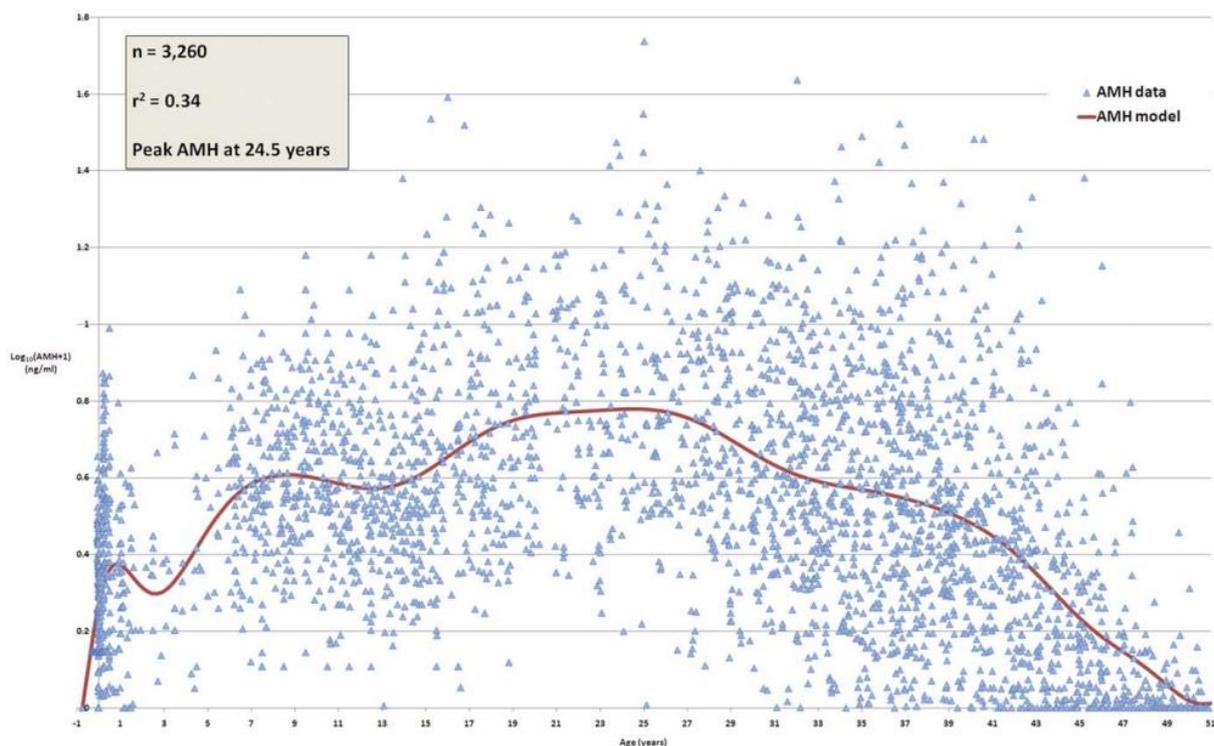


Figure 5: La ligne rouge est le modèle qui représente le mieux les 3260 données représentées sous forme de triangles. Le coefficient de détermination est de 0,34, ce qui indique que 34% des variations sériques d'AMH est lié à l'âge seul. Le pic sérique d'AMH se situe à 24,5 ans. D'après Kelsey et al [155].

Une autre étude menée par Lie Fong et al [159] retrouve des résultats similaires, avec une augmentation progressive du taux d'AMH plasmatique jusque 15,8 ans, un taux d'AMH stable ensuite jusque l'âge de 25 ans et une chute progressive de l'AMH après 25 ans.

En effet, un taux plasmatique d'AMH bas est un très bon reflet de la baisse de la réserve ovarienne [120, 160]. Des travaux récents ont montré que chez la femme sans antécédent de cancer, l'AMH est un bon marqueur biologique prédictif de l'âge de survenue de la ménopause car plusieurs études ont démontré qu'elle devenait indétectable environ 3 à 5 ans avant l'âge de survenue de la ménopause [161-166].

Fleming et al [167] ont montré que de la naissance jusqu'à l'âge de 9 ans, on retrouve une forte corrélation positive entre l'AMH et le recrutement folliculaire ($r = 0,92$), puis au moment de la puberté, entre 9 et 15 ans, il existe une rupture de la corrélation entre AMH et recrutement folliculaire ($r = -0,55$). En effet, au moment de la puberté, les concentrations d'AMH sont stables ou en légère diminution, tandis que le recrutement folliculaire continue d'augmenter jusqu'à son pic à l'âge de 14-15 ans. Chez les AJA (15-24 ans), le taux d'AMH est donc à son maximum, voire même encore en train d'augmenter. En revanche, le taux de follicules quiescents, qui est à son maximum à l'âge de 15 ans, commence à décliner progressivement jusque la ménopause. Il existe donc une corrélation négative ($r = -0,83$) entre le taux d'AMH et le taux de recrutement folliculaire chez les AJA qui est à ce jour peu ou mal compris. Pour autant, le potentiel de fertilité maximum chez la femme se situe vers l'âge de 25 ans. Enfin, les auteurs ont également montré qu'il existe une forte corrélation positive entre l'AMH plasmatique et la diminution du recrutement folliculaire à partir du pool de follicules quiescent ($r = 0,96$) (Figure 6).

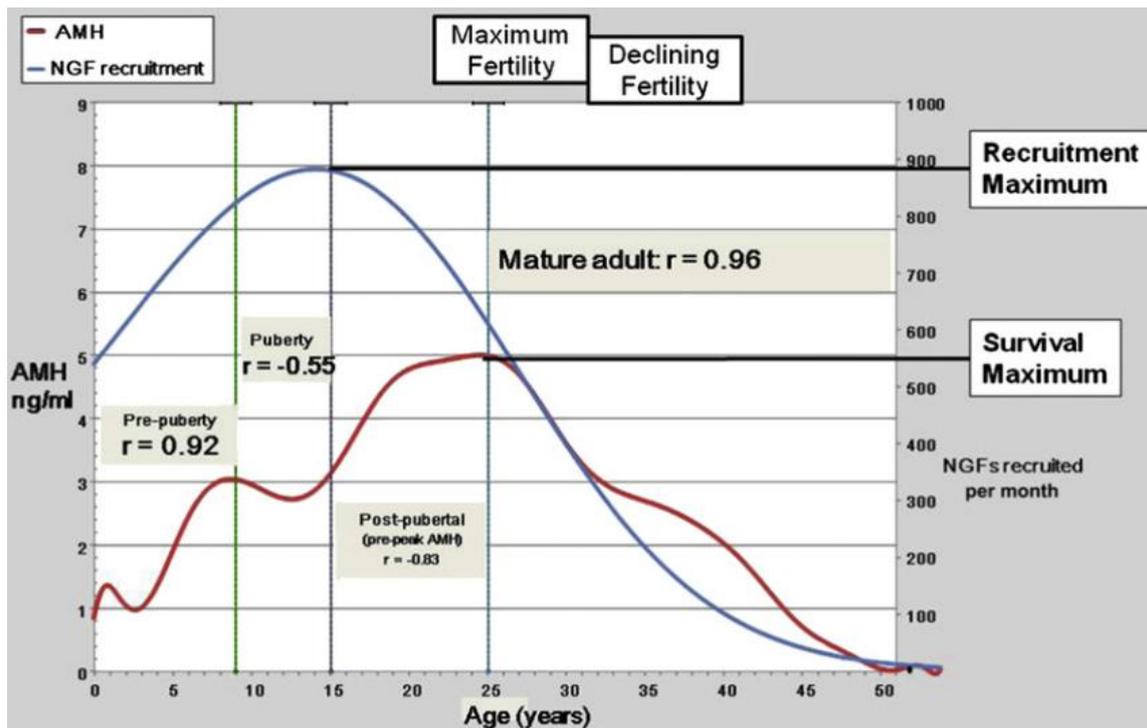


Figure 6: Comparaison des concentrations sériques d'AMH avec le taux de recrutement des follicules primordiaux (NGF = Non-growing follicules). Les coefficients de corrélation (r) sont calculés pour des concentrations d'AMH contre le recrutement folliculaire pour chaque phase de développement : de la naissance à la puberté (0-9 ans), pendant la puberté (9-15 ans), après la puberté (15-25 ans) et à l'âge adulte (> 25 ans). D'après Fleming et al. [167].

Suite à cette étude, on peut donc conclure que, si après 25 ans, la relation qui existe entre le taux d'AMH plasmatique et le nombre de follicules est bien établie et admise par tous, elle est plus complexe chez les jeunes filles de moins de 25 ans et qu'il convient donc d'être prudent dans l'interprétation de l'AMH dans cette tranche d'âge.

C. Intérêts du dosage de l'AMH :

L'AMH est considérée aujourd'hui comme le meilleur marqueur biologique pour évaluer la réserve ovarienne [120, 168]. Son dosage est très utilisé en assistance médicale à la procréation car le taux d'AMH plasmatique reflète le nombre de follicules en croissance (pré-antraux et antraux dans les ovaires [169]). Il permet donc de prédire la réponse ovarienne aux protocoles d'hyperstimulation ovarienne

contrôlée utilisés pour la fécondation in vitro, et donc d'aider au choix de la dose de gonadotrophines ainsi que du protocole utilisé pour la stimulation. De plus, le taux d'AMH est prédictif des chances de grossesse en FIV particulièrement parce qu'il est prédictif du nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne. Cependant l'AMH n'a qu'une faible valeur à ce sujet en regard de l'âge féminin, de l'intoxication alcool-tabagique ou de la qualité ovocytaire et spermatique [120, 170].

Le taux d'AMH est fortement corrélé au nombre de follicules antraux et pré-antraux en croissance, qui est lui-même proportionnel au nombre de follicules primordiaux quiescents (Figure 7). En échographie pelvienne, le compte des follicules antraux est également le reflet du nombre de follicules primordiaux et plusieurs études ont montré qu'il existe une très bonne corrélation entre le taux d'AMH et le compte des follicules antraux en échographie pelvienne endovaginale [150, 171-174], puisque que ce sont les cellules de la granulosa des follicules de 5 à 9 mm (ceux qui sont visibles en échographie) qui produisent 60% d'AMH au niveau plasmatique [150]. De plus, les follicules pré-antraux et les petits follicules antraux de moins de 5 mm sécrètent également de l'AMH alors qu'ils sont peu ou pas visibles en échographie.

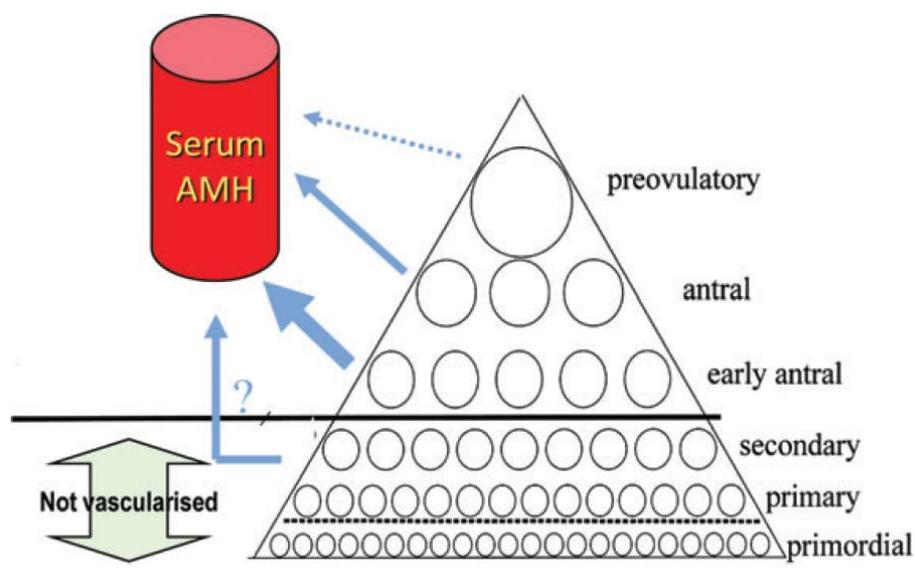


Figure 7: Physiologie de l'AMH. Tous les follicules en croissance sécrètent de l'AMH mais le taux d'AMH sérique reflète seulement la sécrétion des plus gros follicules en contact avec les vaisseaux sanguins. Néanmoins comme le nombre de follicules en croissance est proportionnel au nombre de follicules primordiaux, l'AMH est considéré comme un bon marqueur du nombre de follicules primordiaux. D'après Dewailly et al. [120].

L'AMH peut être également utilisée en pratique clinique pour évaluer les dommages causés sur l'ovaire par des traitements gonadotoxiques comme l'irradiation pelvienne, la chirurgie ovarienne ou la chimiothérapie. Son dosage avant la réalisation de ces traitements peut aider le clinicien dans le choix de sa stratégie de préservation de la réserve ovarienne de la patiente. On peut donc penser qu'en préservation de fertilité, l'AMH puisse être un indicateur temporel sur le potentiel reproductif restant de ces jeunes femmes à distance d'une chimiothérapie [101, 175].

D. Techniques de dosage de l'AMH :

Il existe à ce jour trois immunodosages ELISA de l'AMH utilisés en pratique courante (la trousse Gen II, la trousse EIA AMH/MIS et la trousse AL-105 qui est un peu plus sensible) [160, 176], un dosage ultrasensible de l'AMH intitulé PicoAMH [177] et depuis quelques mois, un dosage automatisé de l'AMH (Elecsys®) [178].

Le dosage sérique de l'AMH pose plusieurs difficultés liées à la conformation de la molécule d'AMH, est réalisé manuellement en routine ce qui implique un minimum de cinq heures pour générer un résultat biologique [160, 176]. Il coûte environ 50 euros et n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. En plus de l'existence de plusieurs kits de dosages, le dosage biologique de l'AMH pose des problèmes de reproductibilité [179], ce qui explique l'absence de valeurs de références et de seuils décisionnels consensuels entre les différents auteurs dans la littérature médicale. Enfin, les trousse de dosage utilisées en pratique quotidienne ont une limite de quantification élevée (≥ 3 pmol/L) ce qui limite l'évaluation précise de la réserve folliculaire des patientes avec baisse de la réserve ovarienne [176]. Néanmoins, la pico-AMH a une limite inférieure de détection très basse ($\geq 0,07$ pmol/L) et permet donc une évaluation très fine de la réserve ovarienne chez ces patientes. Elle a donc un intérêt particulier chez les jeunes femmes en phase de récupération après chimiothérapie [177]. Malheureusement, son coût très élevé limite son utilisation. Le dosage automatisé de l'AMH a comme avantages d'être plus reproductif, plus fiable et plus rapide [178].

E. Variabilités de l'AMH chez la femme :

1. Variabilités inter-individuelles :

a) Facteur individuel :

La variabilité inter-individuelle de l'AMH fait référence aux variations de l'AMH qui existent entre différents sujets. Elle est très importante car elle est en rapport avec la grande variabilité du nombre de follicules antraux dans les groupes de sujets du même âge [158, 180-184].

Dans le modèle de Kelsey et al [155], on remarquera la grande disparité des taux d'AMH chez les patientes du même âge.

b) Facteurs environnementaux :

L'origine ethnique des patientes a une forte influence sur les taux d'AMH, qu'il conviendra de prendre en compte lors de l'interprétation des taux d'AMH. En effet, dans les analyses uni- et multi-variées, les femmes noires [185, 186] et les Hispaniques [185] avaient des taux d'AMH environ 25 % plus faibles que les femmes caucasiennes du même âge. De plus, un grand nombre de femmes noires avaient des taux d'AMH indétectable alors qu'elles étaient jeunes et réglées régulièrement [186]. Dans cette population, il existe peut être donc une différence entre le taux d'AMH plasmatique mesuré et la réserve ovarienne réelle de ces femmes.

c) Facteurs liés au mode de vie :

Des facteurs liés au mode de vie peuvent également induire des variations de l'AMH au cours de la vie. Ainsi, dans une étude portant sur 2 320 femmes pré-ménopausées, Dolleman et al [187] observent une diminution de l'AMH chez les femmes sous contraception oestro-progestative, chez les fumeuses et les femmes enceintes. Cette diminution semble réversible à l'arrêt des oestro-progestatifs, du tabac et dans le post-partum.

i. Le tabac :

Bien qu'il soit admis dans la communauté scientifique que le tabac accélère la perte folliculaire ovarienne puisque les femmes fumeuses sont en moyenne ménopausées deux ans avant les non-fumeuses [188-190], l'influence du tabac sur

le dosage de l'AMH est controversée. Certains auteurs rapportent une diminution de l'AMH chez les fumeuses [191-193] tandis que d'autres rapportent des valeurs similaires d'AMH chez les fumeuses et les non-fumeuses [183, 194-198]. La Marca et al. [194] ont analysés les taux d'AMH chez 416 femmes en bonne santé (99 fumeuses et 317 non-fumeuses). Ils retrouvent une distribution similaire des valeurs d'AMH chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (<25^e percentile : 30% versus 28% ; 25-50^e percentile : 21,6% versus 20% ; 50-75^e percentile : 19,4% versus 23 % ; >75^e percentile : 29% versus 29%).

ii. Le BMI :

L'influence du BMI sur les taux d'AMH est également controversée. Freeman et al. [199] ont retrouvé une AMH diminuée de 65% chez les femmes obèses par rapport aux non-obèses et Steiner et al. [200] confirmaient cette relation négative avec une AMH diminuée d'environ 34% dans le groupe des femmes obèses mais d'autres auteurs n'ont pas confirmé ces résultats [183, 194, 201-203]. Dans leur étude, La Marca et al [194] avaient également retrouvé une relation négative entre l'AMH et le BMI mais le BMI augmentait avec l'âge. Ils ont donc conclu que la relation qui existait entre l'AMH et le BMI était secondaire à la relation qui existait entre l'âge et le BMI et l'âge et l'AMH.

iii. La contraception oestro-progestative :

Plusieurs auteurs ont également étudiés l'influence de la prise d'une contraception oestro-progestative sur le taux d'AMH plasmatique. Si les premières études sur le sujet ne trouvaient pas d'effet significatif de la pilule oestro-progestative sur les taux d'AMH circulants [204-208], plusieurs études récentes ont remarqué une baisse significative de l'AMH chez les femmes sous contraception oestroprogestative [209-213], et ce indépendamment de la voie d'administration utilisée [211]. Cette diminution significative de l'AMH variait entre 13% [209], 29,8% [212] et 55% [213] selon les études. En outre, cette baisse des taux d'AMH était réversible à l'arrêt de la contraception oestro-progestative [210].

2. Variabilité intra-individuelle :

Elle concerne les variations physiologiques des taux d'AMH chez un seul sujet. Il convient de distinguer la variabilité à long terme (c'est-à-dire année après

année), la variabilité à court terme ou variabilité inter-menstruelle (c'est-à-dire entre les cycles menstruels, mois après mois) et la variabilité à très court terme ou intra-menstruelle (c'est-à-dire sur un même cycle menstruel).

a) Variabilité à long terme :

Concernant la variabilité à long terme, de grandes études transversales menées chez 10 à 15 000 femmes ont retrouvé un déclin progressif de l'AMH avec l'âge, à partir de 25 ans [155, 157, 183, 194, 214], selon une courbe exponentielle [100, 215]. Chez les enfants, adolescents et jeunes adultes, les normes d'AMH ne sont pas encore établies, mais une étude prospective longitudinale récente menée chez des jeunes filles âgées de 6 à 13 ans, retrouvait, pour l'AMH plasmatique, un coefficient de variation intra-individuel égal à 22%. Ceci suggère que le dosage de l'AMH à un instant donné chez des jeunes filles pourrait être représentatif à titre individuel pour une fille donnée [216].

b) Variabilité inter-menstruelle :

Concernant la variabilité inter-menstruelle, Fanchin et al [217] et Van disseldorp et al [218] ont retrouvé une faible variation du taux d'AMH plasmatique d'un cycle à l'autre. En effet, dans ces deux études, l'ICC ("Similar Intra-class Coefficient"), qui est le ratio de la variabilité interindividuelle sur la variabilité totale est égal à 89%. Andersen et al [208] ont confirmé ces données dans une étude prospective longitudinale récente puisqu'ils ont retrouvé une corrélation égale à 88% entre l'AMH mesurée, à J2 ou J3 du cycle sur deux cycles consécutifs, chez les femmes réglées de façon régulière. Ces résultats sont attendus et concordants avec la physiologie de l'AMH puisque celle-ci n'est pas ou peu secrétée par le follicule dominant, ni par le corps jaune.

c) Variabilité intra-menstruelle :

Enfin, au cours d'un même cycle menstruel, le taux plasmatique de l'AMH est considéré comme globalement stable [219]. Cependant, une étude menée chez 12 patientes retrouvait un taux d'AMH significativement plus bas en phase lutéale qu'en phase folliculaire avec un profil de variation semblable à celui de la FSH [220]. Dans une étude prospective menée chez 20 patientes, Sowers et al [221] ont également rapporté des variations de l'AMH au cours du cycle menstruel. Ces variations étaient

faibles chez les femmes âgées à réserve ovarienne basse et plus importantes chez les femmes jeunes qui avaient une réserve ovarienne « confortable ». Ces fluctuations de l'AMH en fonction de l'âge ont été confirmées dans une étude réalisée chez 44 patientes âgées de 25 à 46 ans [203]. Malgré tout, ces fluctuations non cycliques indiquent que le dosage de l'AMH à un jour précis du cycle n'apporterait pas d'avantages par rapport au dosage de l'AMH réalisé à n'importe quel moment du cycle. De plus, ces variations du taux d'AMH plasmatique ont un faible impact en pratique clinique quotidienne puisque l'AMH est très utilisée en AMP et qu'en dépit de ces variations, elle est à ce jour le meilleur marqueur hormonal prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne pour FIV [170, 222-224].

F. L'AMH comme marqueur de la réserve ovarienne après chimiothérapie :

1. Généralités :

De nombreuses études qui se sont intéressées à la question de la fertilité après cancer se sont basées sur des critères cliniques et biologiques tels que la longueur des cycles, les taux de grossesse et/ou les taux de FSH basale. Depuis que la communauté scientifique a validé que l'AMH est actuellement le marqueur le plus pertinent pour évaluer la réserve ovarienne, des études récentes se sont intéressées au rationnel entre reprise de la fonction cyclée ovarienne et AMH. Chez les survivantes d'un cancer de l'enfance présentant des cycles menstruels réguliers, Bath et al [225] ont retrouvé des valeurs d'AMH significativement diminuées par rapport aux patientes contrôles ($13,0 \pm 3,0$ versus $21,0 \pm 3,4$ pmol/L ; $p < 0,05$). Bien qu'il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'oestradiol entre les deux groupes, le taux de FSH était également augmenté chez les survivantes ($7,5 \pm 1,4$ versus $4,2 \pm 0,3$ pmol/L UI/L, $p = 0,02$). De plus, dans cette étude, le volume ovarien était significativement diminué chez les survivantes ($3,0 \pm 0,5$ versus $5,0 \pm 0,8$ mL, $p < 0,05$), mais le compte de follicules antraux était similaire dans les deux groupes. De même, Larsen et al [226] retrouvaient dans leur étude, un raccourcissement des cycles (28,3 versus 31,0 jours, $p < 0,05$) chez les survivantes d'un cancer de l'enfance ayant repris des cycles après la chimiothérapie par rapport à des femmes

témoins appariées sur l'âge. Chez les survivantes, le volume ovarien et le compte de follicules antraux étaient également diminués. Enfin, Johnson et al [213] retrouvaient des valeurs d'AMH diminuées de 21% chez les jeunes femmes survivantes par rapport aux femmes contrôles et cette AMH était d'autant plus diminuée si la patiente prenait une contraception orale. On peut donc en déduire que la reprise des cycles après chimiothérapie ne présage pas d'une réserve ovarienne restée intacte après les traitements ovariotoxiques. Cependant ces études ont été menées chez des survivantes de cancer chez qui on a comparé différents critères cliniques et biologiques à des patientes témoins.

Ceci confirme le fait que l'AMH est un très bon marqueur de la perte folliculaire, mais seules des études prospectives observationnelles étudiant les valeurs d'AMH avant, pendant et après chimiothérapie peuvent permettre d'évaluer le degré individuel de la perte folliculaire [227].

2. Les études prospectives observationnelles de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie pour hémopathie maligne :

a) Chez l'adulte :

Dans l'étude de Lie Fong et al [228], le taux d'AMH avant traitement était significativement plus bas chez 13 patientes atteintes d'une hémopathie maligne traitées uniquement par chimiothérapie, que celui des patientes contrôles du même âge (1,0 (0,01-2,9) ng/mL versus 2,1 (0,1-7,4) ng/mL, $p < 0,01$). Après traitement, l'AMH était significativement plus basse chez ces même patientes que celle des patientes contrôles su même âge (0,3 (0-1,9) ng/mL versus 1,3 (0-5) ng/mL, $p < 0,05$). Dans cette même étude, 12 patientes ont été traitées par greffe de moelle osseuse après irradiation corporelle totale et toutes étaient en IOP après traitement (aménorrhée et AMH indétectable).

Lawrenz et al [229] ont mené une étude chez 38 patientes atteintes de LH ou LNH et rapportent que le taux d'AMH avant chimiothérapie était significativement plus bas chez ces patientes que chez des patientes contrôles de même âge (2,06 (\pm 1,52) ng/mL versus 3,20 (\pm 2,19) ng/mL, $p < 0,05$). Un recueil ovocytaire a été réalisé

et le nombre d'ovocytes cryopréservés pour lymphome était inférieur au nombre d'ovocytes cryopréservés pour cancer du sein (11,63 (1-30 ; SD \pm 6,21) versus 12,1 (0-42 ; SD \pm 8,37) ovocytes, $p < 0,05$) alors que les doses de gonadotrophines lors de la stimulation étaient équivalentes et que les patientes atteintes de lymphomes étaient plus jeunes que les femmes atteintes de cancer du sein (26,87 (18-40) ans versus 33,01 (21-40) ans, $p < 0,05$).

L'étude longitudinale prospective de Decanter et al [230] réalisée chez 24 patientes atteintes de lymphome, confirme que les agents alkylants sont fortement toxiques pour l'ovaire. En effet, la phase de déplétion folliculaire était identique entre les patientes qui recevaient un protocole ABVD ($n = 17$, faiblement gonadotoxique) et celles qui recevaient un protocole non-ABVD ($n = 13$, contenant des agents alkylants fortement gonadotoxiques) jusqu'à atteindre des valeurs d'AMH indétectable dans les deux groupes à la fin des deux protocoles. En revanche, chez les patientes du groupe ABVD, l'AMH augmentait dès le 3^e mois post-chimiothérapie et retrouvait des valeurs proches de celles d'avant traitement six mois après l'arrêt de la chimiothérapie ; tandis que chez les patientes du groupe non-ABVD, l'AMH restait très basse ou indétectable à un an post-chimiothérapie.

Rosendahl et al [231] ont étudié les variations de l'AMH avant, pendant et après cancer de 30 patientes atteintes de lymphome, cancer du sein ou sarcome d'Ewing. L'AMH chute de façon drastique immédiatement après le début de la chimiothérapie : de $2,6 \pm 1,0$ ng/mL avant traitement à $1,1 \pm 0,4$ ng/mL une semaine après le début de la chimiothérapie ($p < 0,0001$). Les valeurs d'AMH étaient indétectables chez la plupart des patientes à la fin de la chimiothérapie puis pendant les huit mois de suivi (5-12 mois), le taux d'AMH augmentait de façon significative mais sans atteindre le taux moyen pré-thérapeutique. De même, les patientes qui avaient reçu des agents alkylants avaient une AMH plus basse que les patientes qui n'avaient pas reçu d'alkylants ($p = 0,009$). Enfin, les patientes qui avaient une AMH supérieure à la médiane du groupe (2,2 ng/mL) avaient une AMH plus élevée pendant toute la période de récupération folliculaire ($p = 0,001$).

L'étude américaine de Dillon et al [232] a étudié les valeurs de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie de 46 adolescentes et jeunes adultes (définition américaine : de 15 à 35,9 ans, moyenne d'âge = 26,1 ans) atteintes de différents

types de cancer, 28% des patientes étaient atteintes de lymphome. Cette étude longitudinale prospective retrouvait une chute significative de 89% du taux d'AMH entre l'AMH pré-chimiothérapie et l'AMH dosée trois mois après le début de la chimiothérapie tout protocole confondu. Les patientes traitées par agents alkylants avaient des valeurs d'AMH significativement plus basses (de 76% environ) que les patientes non exposées aux alkylants. Concernant le suivi post-chimiothérapie ($9,3 \pm 2,9$ mois), les patientes qui avaient une AMH pré-chimiothérapie > 2 ng/mL avaient une augmentation du taux d'AMH supérieure à celles qui avaient une AMH pré-chimiothérapie < 2 ng/mL (11,9% / mois versus 2,6% par mois, $p = 0,003$). De même les patientes non traitées par agents alkylants avaient une augmentation du taux d'AMH supérieur à celles qui étaient exposées aux alkylants (13,4% / mois versus 4,9 % / mois, $p = 0,062$).

b) Chez l'enfant :

L'étude prospective longitudinale de Brougham et al [233] a été réalisée chez 22 patientes (dont 17 filles prépubères) d'âge moyen 4,4 ans (0,3-15 ans) atteintes de différents types de cancer et réparties en trois groupes : protocole faiblement, moyennement ou fortement gonadotoxique. Pendant la chimiothérapie, l'AMH chute significativement dès la 3^e cure de chimiothérapie quelque soit le protocole. Cette baisse de l'AMH concernait à la fois les filles prépubères que les filles pubères et la plupart des patientes avaient des valeurs d'AMH indétectables à la fin de la chimiothérapie. Après chimiothérapie, l'AMH augmentait progressivement de 0,09 ($<0,05$ -2,25) ng/mL à la fin du traitement à 1,40 ($<0,05$ -2,72) ng/mL après 12 mois de suivi ($p=0,01$). Cependant cette phase de récupération de l'AMH n'était pas identique chez toutes les patientes. Le groupe à risque faible ou moyen de gonadotoxicité retrouvait un taux d'AMH 6 mois après la fin de la chimiothérapie comparable aux valeurs moyennes d'AMH avant traitement. En revanche, le groupe de patientes qui ont reçu un protocole fortement gonadotoxique gardait après 6 mois de suivi des valeurs d'AMH très basses ou indétectables, très significativement différentes de l'AMH pré-traitement.

Mörse et al [234] ont quant à eux réalisé une étude longitudinale prospective chez 34 jeunes patientes âgées de 9,5 (4,5-16,5) ans atteintes de différents types de

cancer (4 lymphomes de Hodgkin) et traitées pour 27 d'entre elles par agents alkylants. Comme dans les études précédemment citées, l'AMH chute et de façon très significative 3 mois après la chimiothérapie chez toutes les patientes et atteint une valeur indétectable pour 65% des patientes. La phase de récupération après chimiothérapie n'a été étudiée dans cette étude que pour les filles qui ont été traitées par irradiation sous-diaphragmatique et/ou allogreffe de moelle osseuse ainsi que pour les patientes atteintes de LAL. Chez toutes les patientes irradiées et/ou greffées aucune récupération de la fonction ovarienne n'était observée (AMH basse ou indétectable) 18 mois après la dernière cure de chimiothérapie. Les patientes traitées pour une LAL avaient en revanche une récupération totale de leur fonction ovarienne : les valeurs d'AMH après 15 mois de suivi post-chimiothérapie retrouvaient des valeurs égales voire supérieures à l'AMH pré-chimiothérapie.

Dans une étude prospective, Krawczuk-Rybak et al [235] ont dosé l'AMH de 33 jeunes patientes traitées par chimiothérapie et/ou auto ou allo-greffe de moelle osseuse pour un lymphome de Hodgkin (âge au diagnostic : $14 \pm 3,45$ ans) ou une tumeur solide (âge au diagnostic : $7,56 \pm 4,73$). Les mesures ont été répétées cinq ans plus tard. Les patientes étaient réparties en groupe à haut risque et en groupe faible à moyen risque de gonadotoxicité. Lors du premier temps de l'étude (6 à 11 ans après le cancer), les patientes du groupe à haut risque ($2,06 \text{ ng/mL} \pm 1,72$; min = $0,25 \text{ ng/mL}$; max = $7,66 \text{ ng/mL}$) avaient des valeurs d'AMH plus basses que les patientes du groupe faible à moyen risque ($4,10 \text{ ng/mL} \pm 2,34$; min = $1,04 \text{ ng/mL}$; max = $8,61 \text{ ng/mL}$) ($p = 0,006$) et que les patientes contrôles ($3,79 \text{ ng/mL} \pm 1,25$). Il n'y avait pas de différences sur le taux d'AMH entre les patientes du groupe faible à moyen risque et les patientes contrôles. Au deuxième temps de l'étude, la valeur moyenne d'AMH des patientes du groupe à haut risque était plus basse ($0,96 \text{ ng/mL} \pm 0,81$; min = $0,12 \text{ ng/mL}$; max = $3,0 \text{ ng/mL}$) comparées aux valeurs de la première analyse ($\Delta = 1,10 \text{ ng/mL} \pm 2,03$, $p = 0,03$). Dans le groupe faible à moyen risque, l'AMH avait également diminué ($2,68 \text{ ng/mL} \pm 2,47$; min = $0,71 \text{ ng/mL}$; max = $7,95 \text{ ng/mL}$) par rapport aux valeurs du premier temps de l'étude ($\Delta = 1,42 \text{ ng/mL} \pm 2,38$, $p = 0,05$) et étaient significativement plus basse que le groupe contrôle ($p=0,027$). Dans le sous-groupe des patientes traitées par lymphome de Hodgkin, le taux d'AMH moyen était normal ($2,96 \text{ ng/mL} \pm 2,05$) mais était, lors du deuxième temps de l'étude, significativement plus bas que les patientes contrôles ($1,26 \text{ ng/mL} \pm 0,84$).

Chez ces patientes, la différence d'AMH entre les deux temps de l'étude était de $\Delta = 1,69 \text{ ng/mL} \pm 2,32$ ($p=0,022$).

MATERIEL ET METHODES

I. SUJETS :

Dans cette étude longitudinale, prospective, monocentrique, 122 patientes ont été incluses : 65 AJA (15-24 ans) et 57 non-AJA (25-34 ans). Les patientes étaient recrutées dans l'observatoire de la fertilité avant la première cure de chimiothérapie entre le 01 janvier 2006 et le 31 février 2013. Toutes les patientes étaient atteintes de lymphome de Hodgkin ou de lymphome non Hodgkinien et ont bénéficié soit d'un protocole ABVD faiblement gonadotoxique associant Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine (Groupe faible) ; soit d'un autre protocole qui utilise des molécules connues pour être fortement gonadotoxiques comme le cyclophosphamide, l'isofosfamide ou le melphalan (Groupe fort). Le protocole est choisi et décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire d'hématologie et dépend du type de tumeur et de sa sévérité. Les protocoles de chimiothérapie sont détaillés dans le tableau 5.

Chaque patiente bénéficiait d'une information sur le suivi au sein de l'observatoire de la fertilité. L'intérêt d'une préservation de la fertilité par cryoconservation de tissu ovarien, d'ovocytes ou d'embryons était évalué lors d'une consultation de gynécologie dédiée et proposé à la patiente en fonction du contexte. Les consentements éclairés écrits de chaque patiente sur le suivi au sein de l'observatoire de la fertilité, d'une éventuelle préservation de leur fertilité ainsi que leur non-opposition à la participation et à l'utilisation de leurs données à une recherche non conventionnelle étaient recueillis. Toutes les patientes ont reçu un traitement hormonal freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope par agoniste de la GnRH (acétate de leuproréline, Enantone 3,75mg ; Takeda, France) pendant toute la durée du traitement, conformément à la politique du centre.

Vingt patientes ont bénéficié d'une préservation de leur fertilité : 12 patientes ont été opérées d'une ovariectomie pour cryopréservation de tissu ovarien et 8 patientes ont bénéficié d'une vitrification ovocytaire. Les patientes qui ont rechuté pendant les deux années de suivi et pour lesquelles un changement de chimiothérapie était requis ont été exclues.

Protocole	Molécules et doses en mg/m ²
ABVD	Adriamycine 25, Bléomycine 10, Dacarbazine 375, Vinblastine
ACVBP	Adriamycine 75, Cyclophosphamide 1200, Bleomycine 10, Vindesine 2, Prednisone 40
R-ACVBP	Rituximab 375, Doxorubicine 75, Cyclophosphamide 1200, Vindésine 2, Bléomycine 10, Prednisone 60
BEACOPP Ou BEACOPP renforcé	Adriamycine 25, Cyclophosphamide 650, Etoposide, Procarbazine 100, Vincristine 1.4 (Cyclophosphamide 1300 pour BEACOPP renforcé)
CHOP	Adriamycine 50, Cyclophosphamide 750, Vincristine 1, Prednisone 40
R-CHOP	Rituximab 375, Adriamycine 50, Cyclophosphamide 750, Vincristine 1.4, Prednisone 40
COP	Cyclophosphamide 300, Vincristine 1.4, Prednisone 40
COPADEM	Acide Folique, Cyclophosphamide 500, Doxorubicine 60, Methotrexate 3000, Vincristine 1.4, Prednisone 2mg/kg
R-DHAOx	Rituximab 375, Dexaméthasone 40mg, Cytarabine 200, Oxaliplatine 100, Lenograstim 0.05
DHAOx	Cytarabine 4000, Dexaméthasone 40, Oxaliplatine 130
DHAP	Cisplatine 100, Cytarabine 4000, Dexaméthasone 40
Conditionnement de greffe	
BEAM	BCNU 300, Etoposide 100, Cytarabine 200, Melphalan 140, Procarbazine 100, Prednisone 40
MINE-R	Etoposide 150, Ifosfamide 1500, Mitoguazone 500, Vinorelbine 15

Tableau 5 : Détails des molécules et doses utilisées dans les protocoles de chimiothérapie de lymphomes.

II. PROTOCOLE DE L'ETUDE :

Un prélèvement de l'AMH était réalisé chez toutes les patientes avant l'initiation de la chimiothérapie (AMH0), 15 jours après la première cure de chimiothérapie (AMH1), 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie (AMH2) puis tous les 3 mois pendant un an après la chimiothérapie (AMH+3, AMH+6, AMH+9, AMH+12) et tous les 6 mois pendant la deuxième année de suivi (AMH+18, AMH+24). Les bilans à +12 et +24 mois étaient réalisés lors d'une fenêtre thérapeutique marquée par un arrêt de la contraception le cas échéant, avec accord de la patiente, afin de vérifier le retour spontané des cycles. Si une échographie endovaginale était techniquement réalisable, un compte des follicules antraux était réalisé le même jour que le dosage d'AMH (Figure 8).

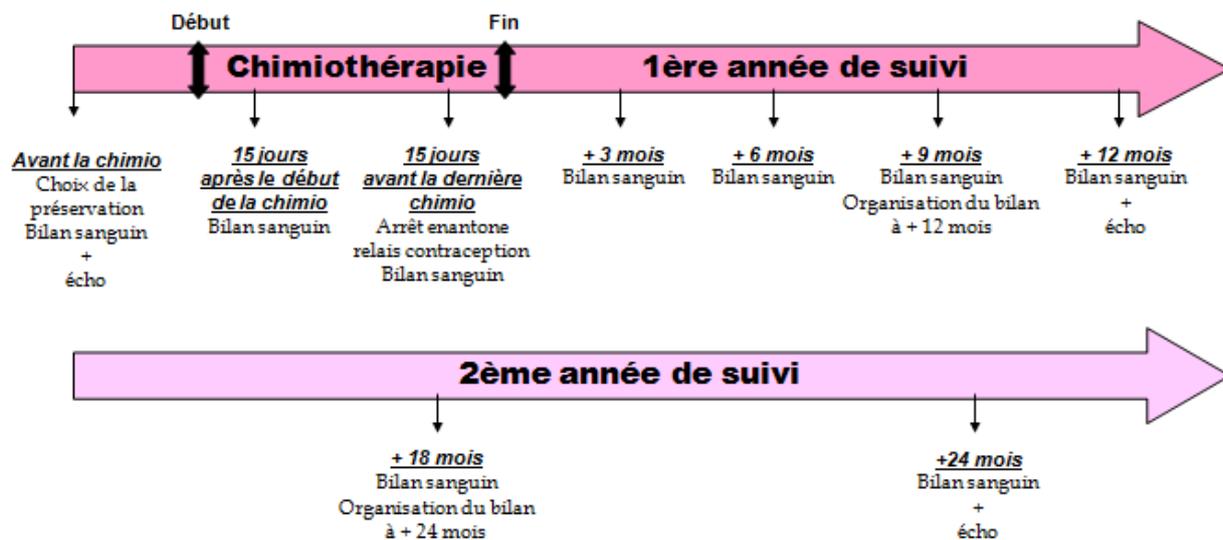


Figure 8 : Protocole de l'étude.

III. DOSAGE DE L'AMH :

La technique de dosage de l'AMH utilisé dans cette étude est la trousse EIA AMH/MIS (A11893 ; Immunotech, Beckman Coulter). Cette trousse a une grande sensibilité (limite de détection de 0,93 pmol/L et sensibilité fonctionnelle de 2,5 pmol/l) pour mesurer les concentrations d'AMH. Les coefficients de variation intra et inter-dosage étaient respectivement < 5,5% et < 9,0%.

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et ont été comparées entre-elles grâce au test paramétrique t de student. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et ont été comparées entre-elles grâce au test paramétrique du chi-deux si les effectifs étaient suffisants, ou grâce au test exact de Fisher si les effectifs étaient inférieurs à 5.

Les tableaux d'ANOVA avec une analyse post-hoc utilisant la correction de Bonferroni ont été utilisés pour tester les paramètres entre les différents temps des échantillons. Toutes les procédures statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Statistical Package for Sciences version 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION :

A. AJA versus non-AJA :

Les caractéristiques des patientes AJA et non-AJA avant le début du traitement et la durée de la chimiothérapie sont résumées dans le tableau 6. Les patientes du groupe AJA avaient une concentration moyenne d'AMH0 significativement plus élevée ($27,3 \pm 16,5$ versus $20,9 \pm 17,7$ pmol/L, $p = 0,049$) et un BMI significativement plus bas ($21,4 \pm 2,8$ versus $24,2 \pm 5,9$ kg/m², $p = 0,008$) que les patientes non-AJA. De même elles recevaient plus souvent une contraception avant le début de la chimiothérapie (72% versus 51%, $p = 0,015$). Aucune patiente n'a reçu de radiothérapie sous-diaphragmatique.

	AJA (n = 65)	Non-AJA (n = 57)	p
Age moyen (\pm SD)	20,72 \pm 2,01	29,11 \pm 3,24	NA
BMI moyen (\pm SD)	21,36 \pm 2,85	24,21 \pm 5,90	0,008
Lymphome de Hodgkin (%)	83	68	NS
LMNH (%)	17	32	NS
Oligospanioménorrhée avant chimiothérapie (%)	19	22	NS
Prise de contraception avant chimiothérapie (%)	72	51	0,015
AMH 0 moyenne (\pm SD)	27,29 \pm 16,46	20,94 \pm 17,67	0,049
Autogreffe (%)	9	10,5	NS
Radiothérapie sus-diaphragmatique (%)	52	40	NS
Cryoconservation de tissu ovarien (%)	14	5	NS
Vitrification ovocytaire (%)	6,5	7,0	NS
Durée moyenne de la chimiothérapie (mois)	5,01 \pm 1,61	5,52 \pm 1,97	NS

Tableau 6: Données avant traitement et durée de la chimiothérapie dans les groupes AJA et non-AJA. (NA = Not applicable, NS = Non significatif)

B. AJA : protocole faible versus protocole fort :

Dans le groupe AJA, les patientes traitées par auto ou allo-greffe de moelle osseuse étaient toutes réparties dans le groupe fort puisque le traitement pour conditionnement de greffe est fortement gonadotoxique (0% versus 24%, $p = 0,002$). Le nombre de patientes opérées d'une ovariectomie pour cryoconservation de tissu ovarien était significativement plus important dans le groupe fort que dans le groupe faible (32% versus 2,5%, $p = 0,001$ respectivement). Cependant, les résultats de notre étude ne montraient pas de différence significative si on excluait les patientes traitées par auto ou allogreffe de moelle osseuse ainsi que les patientes chez qui une cryopréservation de tissu ovarien a été réalisée avant la chimiothérapie. La durée moyenne de chimiothérapie était plus longue chez les patientes qui recevaient un protocole fort par rapport à celles qui recevaient un protocole faible ($5,75 \pm 1,51$ versus $4,50 \pm 1,50$ mois, $p = 0,003$). L'âge, le BMI, la concentration moyenne des AMH0, le nombre de patientes sous contraception avant la chimiothérapie ainsi que le nombre de patiente ayant bénéficié d'une vitrification ovocytaire n'étaient pas significativement différents entre les groupes faible et fort chez les AJA.

C. Non AJA : protocole faible versus protocole fort :

Dans le groupe non-AJA, seule la durée moyenne de chimiothérapie était plus longue chez les patientes qui recevaient un protocole fort que celles qui recevaient un protocole faible ($6,33 \pm 1,96$ versus $4,70 \pm 1,68$, $p = 0,002$). Les autres paramètres (âge, BMI, AMH0, contraception avant chimiothérapie, nombre de patientes ayant bénéficié d'une préservation de leur fertilité) n'étaient pas significativement différents entre les groupes faible et fort.

II. SUIVI CLINIQUE :

A. Retour des cycles :

1. AJA versus non-AJA :

Les pourcentages de retour des cycles après la fin du traitement chez les AJA et les non-AJA, tous protocoles confondus, sont décrits dans la figure 9. Trois mois après la fin de la chimiothérapie pour lymphome, tout protocole confondu, 57% des AJA et seulement 37 % des non-AJA ont retrouvé des cycles spontanés. Un an après la chimiothérapie, 98% des AJA et 83 % des non-AJA étaient réglées de façon spontanée. Deux ans après la chimiothérapie, 100% des AJA ont retrouvé des cycles spontanés alors que 15% des patientes des non-AJA restent en aménorrhée.

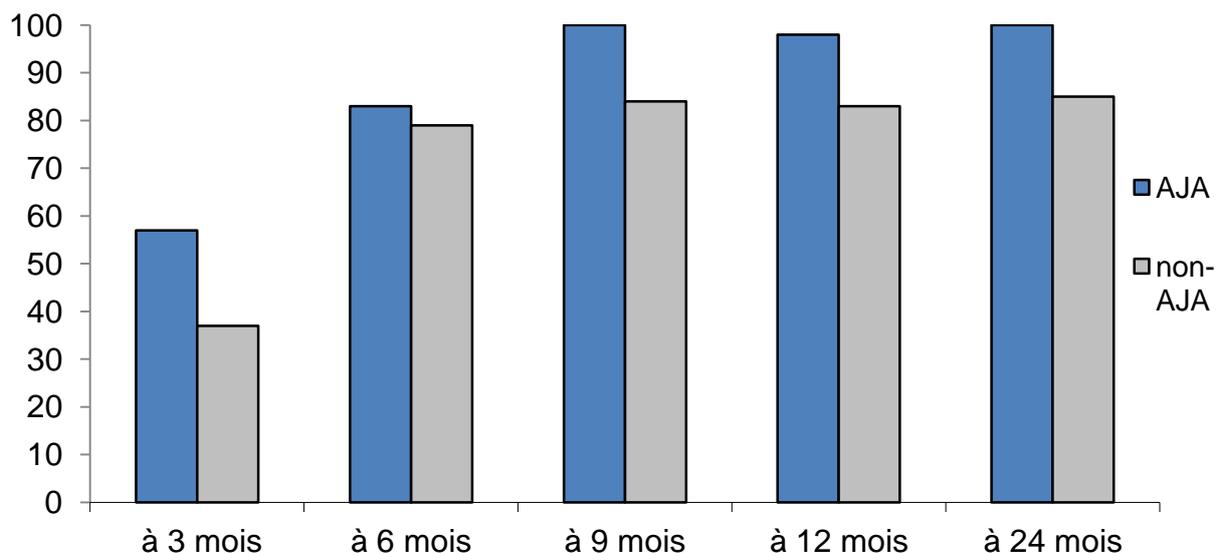


Figure 9 : Reprise des cycles après chimiothérapie chez les AJA versus les non-AJA.

2. AJA : protocole faible versus protocole fort :

Après répartition des patientes du groupe AJA en fonction du protocole reçu, les pourcentages de retour des cycles après la fin du traitement sont décrits dans la figure 10. Trois mois après la fin de la chimiothérapie, 79 % des AJA traitées par protocole faible étaient réglées alors qu'elles n'étaient que 22 % après protocole fort.

Le retour des cycles chez les AJA qui ont reçu un protocole faible était relativement précoce : 93% à 6 mois puis 100% à 9 mois. En revanche, les AJA traitées par protocole fort avaient un retour des cycles plus progressif : 67% à 6 mois (n = 9) puis 100 % à 9 mois (n = 10). Quelque soit le protocole, 100% des AJA étaient donc réglées dès neuf mois après la chimiothérapie.

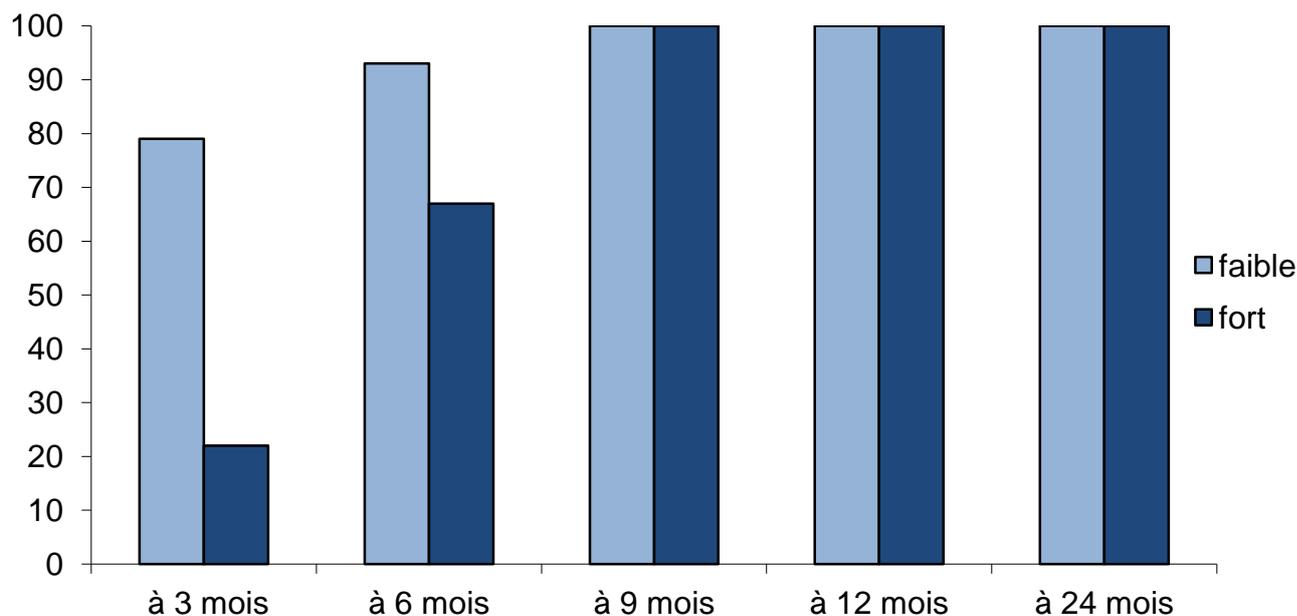


Figure 10 : Reprise des cycles chez les AJA : protocole faible versus protocole fort.

3. Non-AJA : protocole faible versus protocole fort :

Après répartition des non-AJA en fonction du protocole reçu, les pourcentages de retour des cycles après la fin du traitement sont décrits dans la figure 11. Le retour des cycles chez les non-AJA traitées par protocole faible était, comme chez les AJA, relativement précoce : 83% des patientes à 3 mois et 100% des patientes à 6 mois. En revanche, les non-AJA traitées par protocole fort retrouvent une cyclicité ovarienne plus tardive que les AJA. En effet, 3 mois après la fin du traitement, seulement 14% des patientes avaient retrouvé des cycles. A 6 mois, 64 % des patientes étaient réglées. A un an, il persiste encore 33% des patientes en

aménorrhée et deux ans après la fin de la chimiothérapie, 28% des patientes restent en aménorrhée.

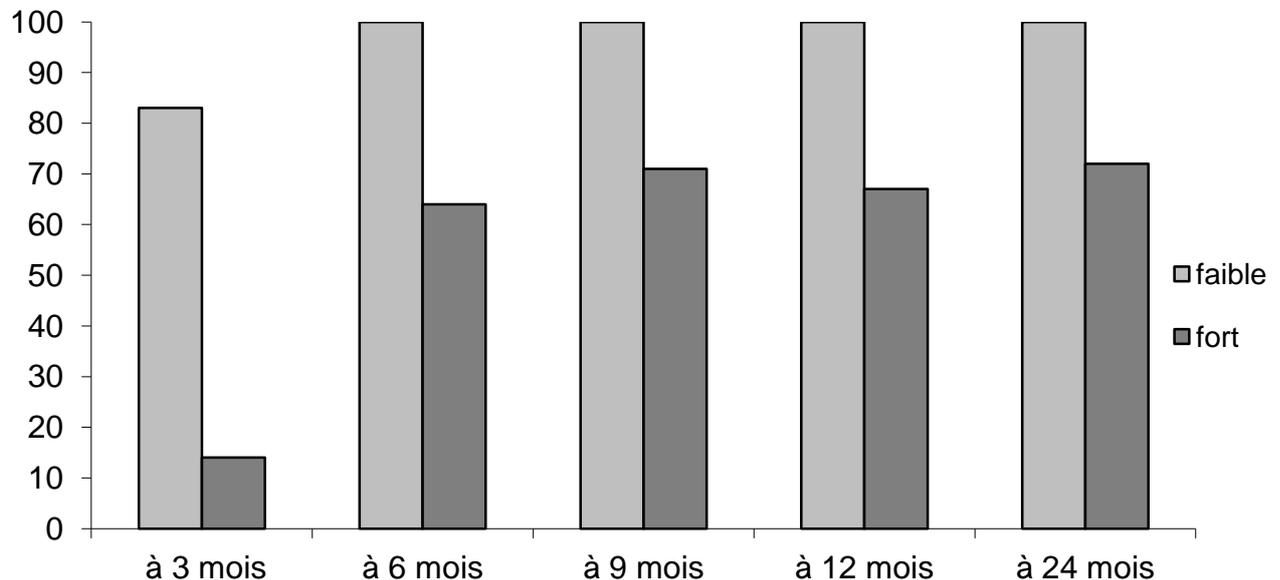


Figure 11 : Reprise des cycles chez les non-AJA : protocole faible versus protocole fort.

B. Relation AMH et retour des cycles :

1. Pourcentage des femmes qui gardent une AMH indétectable ou basse pendant toute la durée du suivi :

Les résultats sont présentés dans le tableau 7. Parmi les AJA, 8% (5/65) ont gardé une AMH indétectable pendant toute la durée du suivi mais 60% d'entre-elles étaient réglées à +12 et +24 mois (3 / 5) (ND = 2). Ces 5 patientes (2 LMH et 3 LMNH) avaient toutes reçues un protocole fort, 4 d'entre elles ont été greffées et 3 ont eu une cryopréservation de tissu ovarien. 14% des AJA ont gardé une AMH comprise entre 3 et 10 pmol/L pendant toute la durée du suivi.

Chez les non-AJA, 18% (10/57) des patientes ont gardé une AMH indétectable pendant toute la durée du suivi au sein de l'observatoire de la fertilité.

Ces 10 patientes (5 LH et 5 LMNH) avaient toutes reçues un protocole avec alkylants, 4 ont été greffées et 4 ont bénéficié d'une préservation de leur fertilité. Parmi elles, 1 seule patiente était réglée à +12 mois (10%) (ND = 1) et 2 étaient réglées à + 24 mois (20%) (ND = 2). 21% des non-AJA ont gardé une AMH basse entre 3 et 10 pmol/L, pendant les deux ans post-chimiothérapie.

	AJA (n= 65)	Non-AJA (n= 57)
AMH indétectable pendant toute la durée du suivi	5 / 65 (8%)	10 / 57 (18%)
Patientes réglées à + 12 mois	3 / 5 (60%) (ND = 2)	1 / 10 (10%) (ND = 1)
Patientes réglées à + 24 mois	3 / 5 (60%) (ND = 2)	2 / 10 (20%) (ND = 2)
AMH basse pendant toute la durée du suivi	9 / 65 (14%)	12 / 57 (21%)
Patientes réglées à + 12 mois	8 / 9 (89%) (ND = 1)	10 / 12 (83%) (ND = 1)
Patientes réglées à + 24 mois	8 / 9 (89%) (ND = 1)	8 / 12 (67%) (ND = 3)

Tableau 7 : Récupération de la fonction cyclée chez les AJA et les non-AJA qui ont gardé une AMH basse ($3 < \text{AMH} \leq 10$ pmol/L) ou indosable (≤ 3 pmol/L) pendant toute la durée du suivi dans l'observatoire de la fertilité.

2. Ascension de l'AMH et retour des cycles pendant la phase de récupération ovarienne : quelle chronologie ?

La chronologie de l'ascension de l'AMH avec le retour des cycles n'a pu être étudiée que chez les patientes qui ne prenaient pas de contraception orale pendant la première année du suivi dans l'observatoire de la fertilité. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

a) AJA :

Sur les 21 AJA sans contraception pendant la première année du suivi, deux patientes (9,5%) ont gardé une AMH indétectable. Sur les 19 patientes qui ont retrouvé une augmentation de l'AMH et un retour de la fonction cyclée ovarienne, 32% ont retrouvé une AMH détectable 3 à 6 mois avant le retour des cycles. 16% des AJA ont retrouvé des cycles trois mois avant que l'AMH soit dosable. Enfin, le retour des cycles était contemporain de l'ascension de l'AMH chez 52% des patientes.

b) Non-AJA :

Parmi les 20 non-AJA qui ne prenaient pas de contraception après la chimiothérapie, cinq patientes (25%) ont gardé une AMH indétectable. Sur les 15 patientes qui ont retrouvé une AMH dosable et un retour de la fonction cyclée ovarienne, seulement une patiente (6%) avait retrouvé une AMH dosable 3 mois avant le retour de ses règles. 47% des non-AJA ont retrouvé une cyclicité ovarienne entre 3 à 9 mois avant que l'AMH soit détectable

. Enfin, le retour des cycles était contemporain de l'ascension de l'AMH chez 47% des patientes.

Nombre de patientes sans contraception avec AMH > 3 pmol/L pendant la première année de suivi	AJA (n=19)	Non-AJA (n=15)
Ascension de l'AMH avant le retour des cycles	6 (32%)	1 (6%)
Retour des cycles avant l'ascension de l'AMH	3 (16%)	7 (47%)
Retour des cycles contemporain de l'ascension de l'AMH	10 (52%)	7 (47%)

Tableau 8 : Chronologie de l'ascension de l'AMH par rapport à la récupération de la fonction cyclée, pendant la première année de suivi chez les AJA et les non-AJA sans contraception. Les patientes avec AMH indétectable sans contraception ont été exclues.

3. Relation AMH et cyclicité ovarienne à + 12 mois :

Comme 65% des patientes étaient sous contraception orale après la chimiothérapie, nous avons décidé dans le centre de proposer à chaque patiente une fenêtre thérapeutique à 1 an et à 2 ans post-chimiothérapie afin d'évaluer le retour spontané des menstruations. Les résultats concernant la relation entre AMH et cyclicité ovarienne à +12 mois sont présentés dans les tableaux 5 et 6. Les données non disponibles concernent les patientes qui n'avaient pas souhaité ou pas pu interrompre leur contraception.

a) AJA :

Parmi les 65 AJA de notre étude, 98% ont retrouvé des cycles spontanés un an après l'arrêt de la chimiothérapie. Une seule patiente (2%) n'était pas réglée à +12 mois malgré une AMH à 16 pmol/L. Les données n'étaient pas disponibles pour 6 patientes.

Sur les 58 patientes réglées, 5% avaient une AMH indétectable, 22% avaient une AMH comprise entre 3 et 10 pmol/L et 33% des patientes avaient une AMH entre 10 et 20 pmol/L.

b) Non-AJA :

Sur les 57 patientes non-AJA, 83% ont été réglées spontanément un an après l'arrêt de la chimiothérapie. Neuf patientes sur 52 (17%) n'étaient pas réglées à +1 an et 7 (78%) d'entre elles avaient une AMH indétectable. Les données n'étaient pas disponibles pour 5 patientes.

Parmi les 43 patientes réglées, 16% avaient une AMH indétectable, 40% avaient une AMH basse entre 3 et 10 pmol/L, et 21% des patientes avaient une AMH comprise entre 10 et 20 pmol/L.

4. Relation AMH et cyclicité ovarienne à + 24 mois :

Les résultats concernant la relation entre AMH et cyclicité ovarienne à +24 mois sont présentés également dans les tableaux 5 et 6.

a) AJA :

Parmi les 65 AJA de notre étude, 100% étaient réglées spontanément deux ans après la fin de la chimiothérapie. Aucune patiente n'était pas réglée à +24 mois mais les données étaient manquantes pour 10 patientes.

Sur les 55 AJA réglées à +24 mois, 11% d'entre elles avaient une AMH indétectable, 18% avaient une AMH basse entre 3 et 10 pmol/L et 24% avaient une AMH entre 10 et 20 pmol/L.

b) Non-AJA :

Sur les 57 non-AJA de notre étude, 85% étaient réglées spontanément deux ans après la fin de la chimiothérapie. Sept patientes (15%) étaient toujours en aménorrhée et avaient toutes une AMH indétectable. Ces 7 patientes avaient reçu un protocole fort. Les données étaient manquantes pour 9 patientes.

Parmi les 41 patientes réglées, 12% avaient une AMH indétectable, 20% avaient une AMH basse entre 3 et 10 pmol/L et 22% des patientes avaient une AMH comprise entre 10 et 20 pmol/L.

	A + 12 mois		A + 24 mois	
	AJA (n = 65) (ND = 6)	Non-AJA (n = 57) (ND = 5)	AJA (n = 65) (ND = 10)	Non-AJA (n = 57) (ND = 9)
Nombre de patientes réglées	58 (98%)	43 (83%)	55 (100%)	41 (85%)
Valeur de l'AMH chez les patientes réglées	AJA (n = 58)	Non-AJA (n = 43)	AJA (n = 55)	Non-AJA (n = 41)
AMH ≤ 3 pmol/L	3 (5%)	7 (16%)	6 (11%)	5 (12%)
3 < AMH ≤ 10 pmol/L	13 (22%)	17 (40%)	10 (18%)	8 (20%)
10 < AMH ≤ 20 pmol/L	19 (33%)	9 (21%)	13 (24%)	9 (22%)

Tableau 5 : Valeurs de l'AMH chez les AJA et les non-AJA réglées à 1 an et 2 ans post-chimiothérapie. Résultats obtenus après réalisation d'une fenêtre thérapeutique pour les patientes sous contraception

	A + 12 mois		A + 24 mois	
	AJA (n = 65) (ND = 6)	Non-AJA (n = 57) (ND = 5)	AJA (n = 65) (ND = 10)	Non-AJA (n = 57) (ND = 9)
Nombre de patientes non réglées	1 (2%)	9 (17%)	0	7 (15%)
Valeur de l'AMH chez les patientes non réglées	AJA (n = 1)	Non-AJA (n = 9)	AJA (n = 0)	Non-AJA (n = 7)
AMH ≤ 3 pmol/L	0	7 (78%)	0	7 (100%)
3 < AMH ≤ 10 pmol/L	0	2 (22%)	0	0
10 < AMH ≤ 20 pmol/L	1(100%)	0	0	0

Tableau 6 : Valeurs de l'AMH chez les AJA et les non-AJA non réglées à 1 an et 2 ans post-chimiothérapie. Résultats obtenus après réalisation d'une fenêtre thérapeutique pour les patientes sous contraception.

5. AMH et nombre de grossesses :

a) AJA :

Quinze survivantes (23%) sur les 65 AJA de notre étude ont réussi à obtenir une grossesse: chez une patiente à un an de l'arrêt de la chimiothérapie et chez une autre à 18 mois de la fin du traitement. Les autres grossesses sont survenues au moins deux ans après la fin de la chimiothérapie. Ces 15 patientes étaient toutes réglées un an après la chimiothérapie (ND = 2). Leur AMH moyenne à +24 mois était égale à 22,4 pmol/L (3-56 pmol/L). La grossesse est survenue chez deux patientes (13%) malgré une AMH indétectable à +24 mois et chez deux autres patientes (13%) qui avaient une AMH comprise entre 3 et 10 pmol/L deux ans après la fin du traitement.

b) Non-AJA :

Sur les 57 non-AJA de notre étude, 11 survivantes (19%) ont réussi à obtenir une grossesse. Comme chez les AJA, une patiente était enceinte à 1 an post-chimiothérapie et une autre à 18 mois post-chimiothérapie. Les autres patientes

étaient enceintes à au moins 2 ans post-traitement. Une patiente a fait une fausse-couche spontanée précoce à +24 mois mais a obtenu une grossesse évolutive à +26 mois. Ces 11 patientes étaient toutes réglées un an après l'arrêt de la chimiothérapie. Leur AMH moyenne à 24 mois était égale à 18,1 pmol/L (3-51 pmol/L). La grossesse est survenue chez deux patientes (18%) malgré une AMH indétectable à +24 mois et chez quatre patientes (36%) qui avaient une AMH entre 3 et 10 pmol/L deux ans après la fin de la chimiothérapie.

C. Compte des follicules antraux :

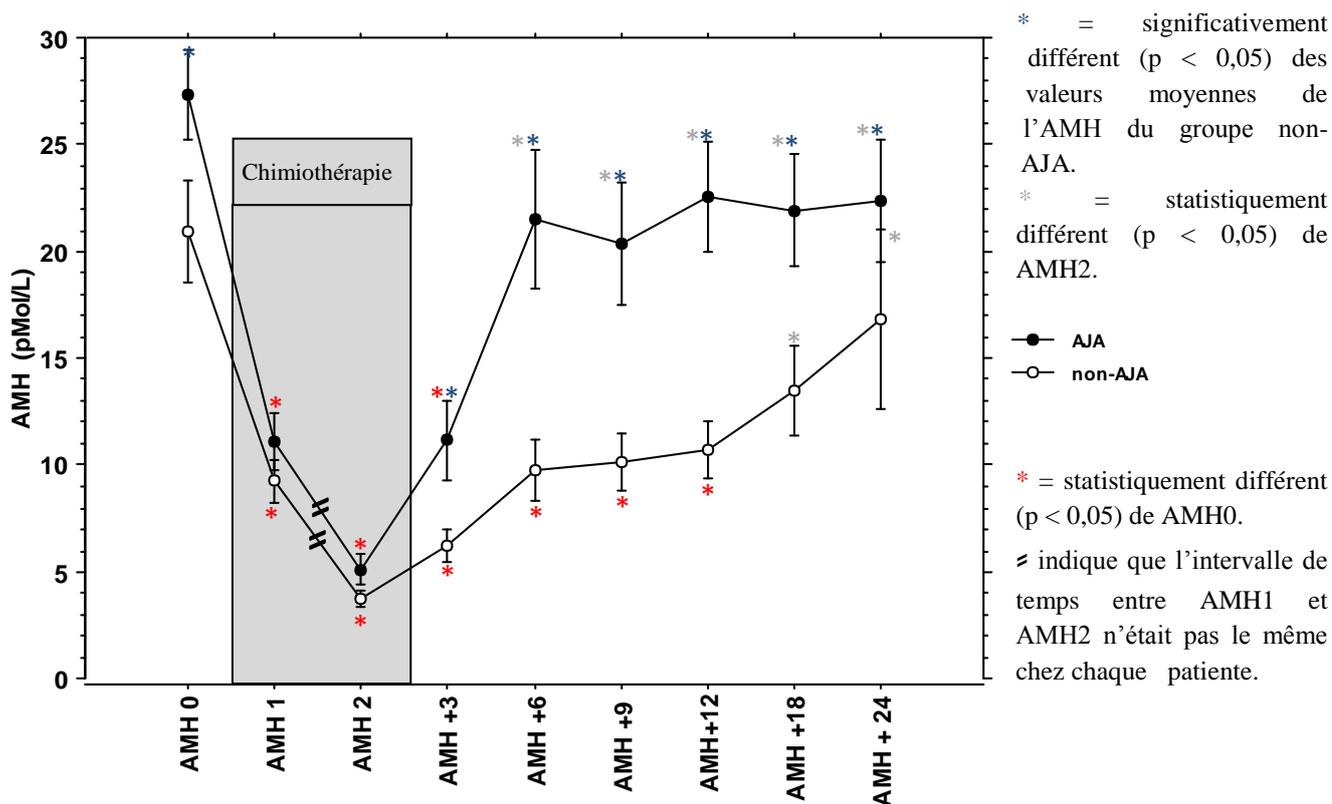
Les résultats concernant le compte des follicules antraux avant, pendant et après chimiothérapie sont strictement superposables à ceux de l'AMH mais ne sont pas présentés dans cette étude en raison d'un manque de puissance statistique du fait de valeurs manquantes expliquées par : 1) des difficultés logistiques ou techniques qui empêchaient la réalisation d'un CFA (par exemple lorsque l'AMH était dosée dans le service d'hématologie avant ou pendant le traitement) 2) de l'âge très jeune des patientes qui acceptaient mal la voie endovaginale, 3) de l'aspect invasif de la procédure.

III. SUIVI HORMONAL :

Le suivi de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie est marqué par trois phases distinctes quelque soit la gonadotoxicité de la chimiothérapie reçue par la patiente. La première phase est la « phase de déplétion folliculaire », elle correspond à la chute des taux d'AMH suite à la perte des follicules en croissance (AMH0 à AMH2). S'ensuit alors une phase dite de « récupération folliculaire » qui survient dans la première année après l'arrêt de la chimiothérapie (AMH2 à AMH+12). Enfin la « phase de stabilisation » survient dans la deuxième année post-chimiothérapie (AMH+12 à AMH+24). Néanmoins, en fonction de la toxicité gonadique des protocoles, la phase de récupération folliculaire peut être plus courte si le protocole est faiblement gonadotoxique, ou plus longue et elle peut se confondre avec la phase de stabilisation si le protocole est fortement gonadotoxique.

A. AJA versus non-AJA :

Les variations de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie dans le groupe AJA et le groupe non-AJA sont visibles sur la courbe 1.



Courbe 1 : Suivi longitudinal de la moyenne (\pm déviation standard) de la concentration d'AMH sérique dans le groupe des AJA (courbe noire) et dans le groupe des non-AJA (courbe blanche). AMH0 = avant initiation de la chimiothérapie, AMH1 = 15 jours après la première cure de chimiothérapie, AMH2 = 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie, AMH +3, +6, +9, +12 = tous les 3 mois pendant la première année après l'arrêt de la chimiothérapie et AMH + 18, + 24 = tous les 6 mois pendant la deuxième année après l'arrêt de la chimiothérapie.

1. Phase de récupération folliculaire :

A la fin de la chimiothérapie, l'AMH augmente de façon progressive tout au long du suivi dans les deux groupes. Cependant, l'augmentation de l'AMH était significativement plus précoce

chez les AJA que chez les non-AJA, avec des différences significatives ($p < 0,05$) entre les deux groupes pour AMH +3, AMH +6, AMH +9, AMH +12, AMH+18 et AMH +24.

En effet, dans le groupe AJA, dès 6 mois après la fin de la chimiothérapie, les valeurs moyennes d'AMH sont dosées significativement différentes de l'AMH2 ($p < 0,05$). Dans le groupe non-AJA, on note un taux d'AMH significativement différent de l'AMH2 à 18 et 24 mois seulement après la fin du traitement ($p < 0,05$).

2. Phase de stabilisation :

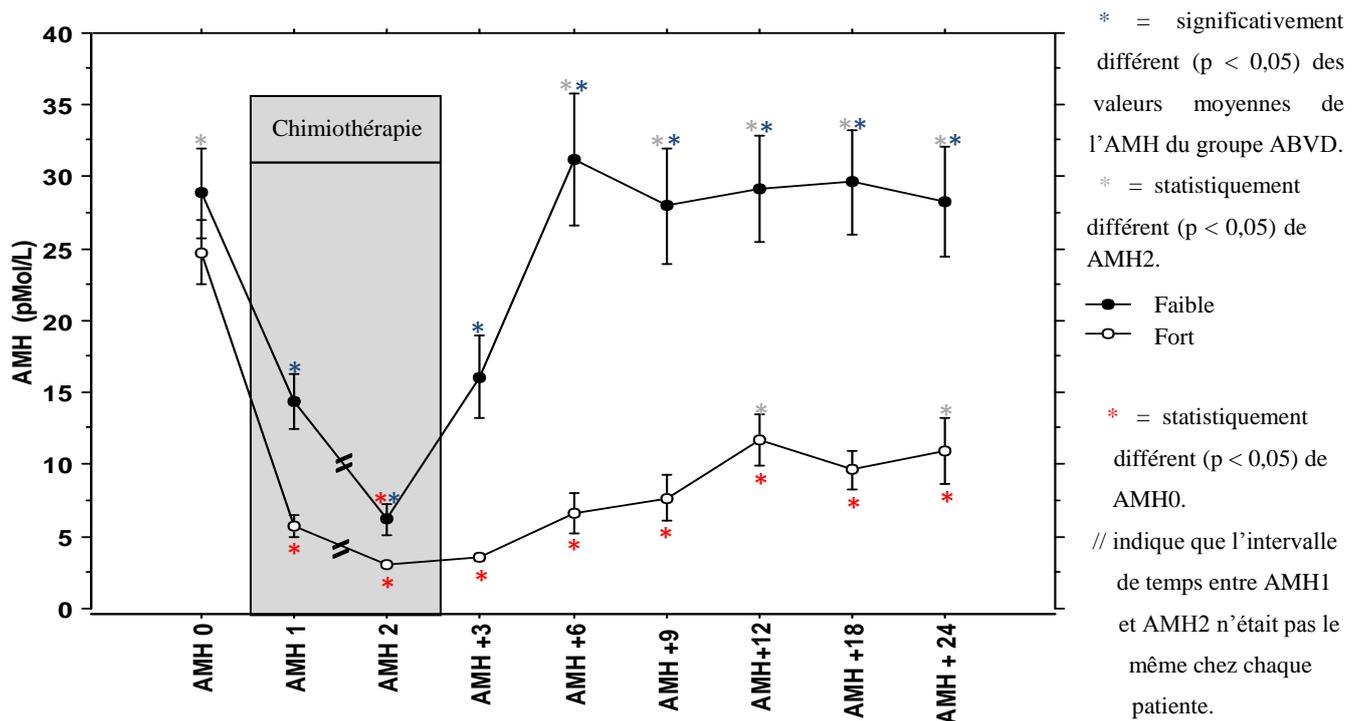
Dans le groupe AJA, le taux d'AMH post-chimiothérapie retrouve des valeurs qui ne sont pas significativement différentes de l'AMH0 dès 6 mois après la fin du traitement, puis reste globalement stable dans le temps jusqu'à la fin du suivi.

Dans le groupe non-AJA, le taux moyen de l'AMH retrouve des valeurs qui ne sont pas significativement différentes de l'AMH0 après 18 et 24 mois de suivi post-chimiothérapie.

B. AJA : protocole faible versus protocole fort :

Les variations de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie chez les patientes du groupe AJA traitées soit par un protocole faiblement gonadotoxique

(groupe faible), soit par un protocole fortement gonadotoxique (groupe fort) sont visibles sur la courbe 2.



Courbe 2 : Suivi longitudinal de la moyenne (\pm déviation standard) de la concentration d'AMH sérique chez les AJA, dans le groupe protocole faible (courbe noire) et le groupe protocole fort (courbe blanche). AMH0 = avant initiation de la chimiothérapie, AMH1 = 15 jours après la première cure de chimiothérapie, AMH2 = 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie, AMH +3, +6, +9, +12 = tous les 3 mois pendant la première année après l'arrêt de la chimiothérapie et AMH + 18, + 24 = tous les 6 mois pendant la deuxième année après l'arrêt de la chimiothérapie.

1. Phase de déplétion folliculaire :

Avant le début de la chimiothérapie, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs moyennes d'AMH0 des AJA traitées par un protocole faible et celles traitées par un protocole fort.

Pendant la phase de déplétion folliculaire, l'AMH semble chuter de façon plus rapide et plus prononcée chez les AJA traitées par un protocole fort que chez celles traitées par protocole faible. En effet, dans le groupe fort, les concentrations moyennes d'AMH sont différentes de l'AMH0 dès 15 jours après la première cure de

chimiothérapie ($p < 0,0001$) alors que dans le groupe faible, les valeurs moyennes d'AMH sont différentes de l'AMH0 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie ($p < 0,0001$). Les concentrations moyennes de l'AMH2 sont inférieures au seuil de détectabilité chez les patientes traitées par protocole fort.

2. Phase de récupération folliculaire :

Lors de la phase de récupération folliculaire, l'augmentation de l'AMH est beaucoup plus rapide dans le groupe faible que dans le groupe fort, avec une différence nettement significative ($p < 0,002$) entre les deux groupes dès 3 mois après la fin du traitement et jusque la fin du suivi.

Dans le groupe protocole faible, la phase de récupération folliculaire est très rapide puisque seule l'AMH+3 n'est pas statistiquement différente de l'AMH2. En revanche, dans le groupe protocole fort, la phase de récupération folliculaire est très progressive pendant la première année du suivi puisque l'AMH+3, l'AMH+6 et l'AMH+9 ne sont pas statistiquement différentes de l'AMH2.

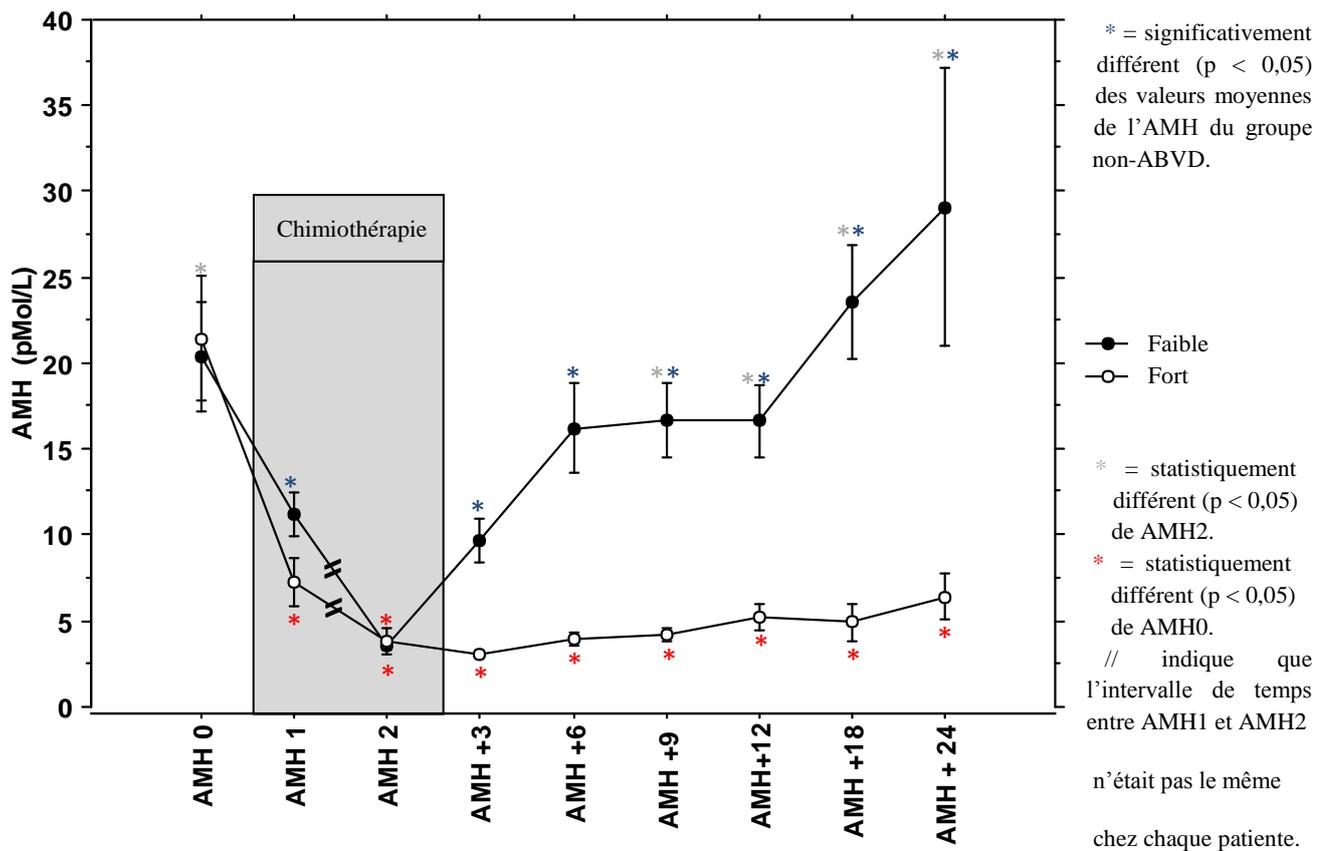
3. Phase de stabilisation :

Dans le groupe protocole faible, la phase de stabilisation se dessine 6 mois après la fin de la chimiothérapie puisque l'AMH +6, AMH +9, AMH +12, AMH +18 et l'AMH +24 étaient significativement différentes de l'AMH2 ($p < 0,05$). De plus, les AJA traitées par un protocole faible retrouvent des taux d'AMH qui ne sont pas statistiquement différents de l'AMH0 dès 3 mois après la fin de la chimiothérapie ($p < 0,05$).

Chez les AJA qui ont reçu un protocole fort, seules l'AMH +12 et l'AMH +24 sont statistiquement différentes de l'AMH2 ($p < 0,05$). Cette récupération folliculaire est partielle puisque toutes les valeurs d'AMH mesurées après la fin de la chimiothérapie restent significativement différentes de l'AMH0, même 2 ans après la fin du traitement ($p < 0,0001$).

C. Non-AJA : protocole faible versus protocole fort :

Les variations de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie chez les non-AJA recevant soit un protocole faible, soit un protocole fort sont visibles sur la courbe 3.



Courbe 3 : Suivi longitudinal de la moyenne (\pm déviation standard) de la concentration d'AMH sérique chez les non-AJA, dans le groupe protocole faible (courbe noire) et le groupe protocole fort (courbe blanche). AMH0 = avant initiation de la chimiothérapie, AMH1 = 15 jours après la première cure de chimiothérapie, AMH2 = 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie, AMH +3, +6, +9, +12 = tous les 3 mois pendant la première année après l'arrêt de la chimiothérapie et AMH + 18, + 24 = tous les 6 mois pendant la deuxième année après l'arrêt de la chimiothérapie.

1. Phase de déplétion folliculaire :

Avant chimiothérapie, l'AMH0 n'était significativement pas différente entre les groupes faible et fort des patientes non-AJA.

Pendant le traitement, l'AMH chute de façon plus rapide chez les patientes traitées par protocole fort (AMH1 : faible versus fort : $p = 0,012$). Mais 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie, les concentrations moyennes d'AMH sont indétectables à la fois dans le groupe faible que dans le groupe fort, sans différence significative entre les deux groupes pour l'AMH2 ($p = 0,73$).

2. Phase de récupération folliculaire :

Chez les non-AJA qui ont reçu un protocole faible, l'AMH augmente progressivement pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt de la chimiothérapie. En effet, AMH+3 et AMH+6 ne sont pas statistiquement différentes de l'AMH2, contrairement aux AMH dosées à partir de 9 mois après la fin du traitement ($p < 0,01$).

Chez les patientes non-AJA traitées par protocole fort, les concentrations d'AMH dosées après la fin du traitement restent faibles : les AMH dosées entre 3 à 24 mois après la dernière cure ne sont pas statistiquement différentes de l'AMH2 et sont toutes statistiquement différentes de l'AMH0 ($p < 0,0001$).

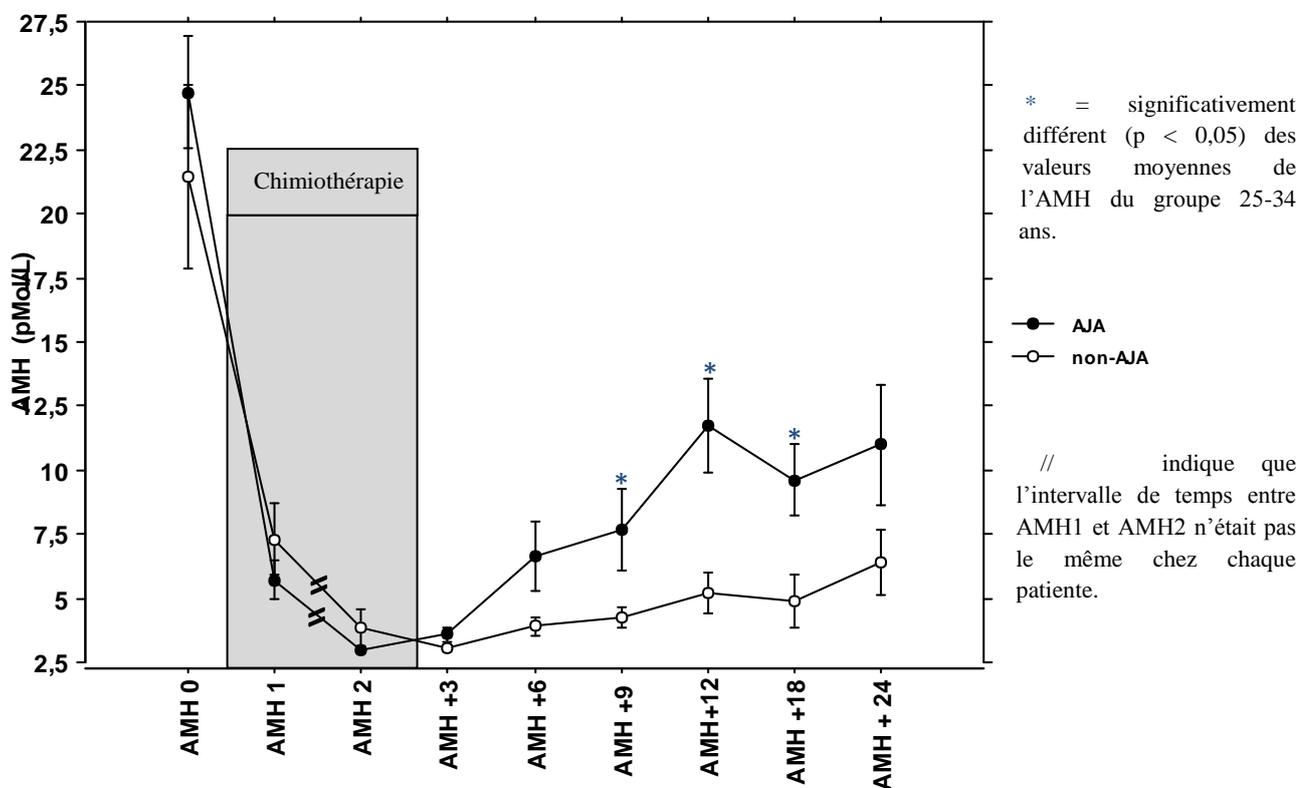
3. Phase de stabilisation :

Chez les non-AJA traitées par protocole fort, même si l'AMH est significativement différente de l'AMH2 à partir de 9 mois seulement après la dernière cure de chimiothérapie ($p < 0,01$), on remarquera que dès 3 mois après la fin du traitement, les concentrations moyennes d'AMH mesurées chez ces patientes ne sont pas statistiquement différentes de l'AMH0.

Comme dit précédemment, les non-AJA traitées par protocole fort gardent des taux d'AMH qui sont proches de l'AMH2 pendant toute la durée du suivi. Leur fonctionnement ovarien reste donc très altéré jusqu'à deux ans après la fin de la chimiothérapie.

D. Protocole fort : AJA versus non-AJA :

Les variations de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie chez les AJA et les non-AJA traitées par un protocole fort c'est-à-dire contenant des agents de chimiothérapie connus pour être très gonadotoxiques (alkylants tels que le cyclophosphamide, l'ifosfamide ou le melfalan...) sont visibles sur la courbe 4.



Courbe 4 : Suivi longitudinal de la moyenne (\pm déviation standard) de la concentration d'AMH sérique dans le groupe protocole fort, chez les AJA (courbe noire) et les non-AJA (courbe blanche). AMH0 = avant initiation de la chimiothérapie, AMH1 = 15 jours après la première cure de chimiothérapie, AMH2 = 15 jours avant la dernière cure de chimiothérapie, AMH +3, +6, +9, +12 = tous les 3 mois pendant la première année après l'arrêt de la chimiothérapie et AMH + 18, + 24 = tous les 6 mois pendant la deuxième année après l'arrêt de la chimiothérapie.

1. Phase de déplétion folliculaire :

Avant chimiothérapie, l'AMH0 était significativement différente entre les groupes AJA et non-AJA ($p = 0,05$). Pendant la chimiothérapie, l'AMH chute rapidement dès la première cure de chimiothérapie dans les deux groupes et on ne retrouve pas de différence significative pour l'AMH1 ni pour l'AMH2 entre les deux groupes ($p = 0,81$ et $p = 0,51$ respectivement).

2. Phases de récupération et stabilisation folliculaire :

Après traitement par un protocole fortement gonadotoxique, les AJA ont une meilleure phase de récupération folliculaire que les patientes du groupe des 25-34 ans puisqu'on retrouve une différence significative entre les deux groupes pour AMH +9 ($p = 0,0206$), AMH +12 ($p = 0,0016$) et AMH +18 ($p = 0,0017$).

DISCUSSION

Cette étude longitudinale est la première à proposer le suivi systématique des marqueurs de réserve ovarienne chez toute jeune patiente sur le point de recevoir une chimiothérapie jusqu'à deux ans après la fin du traitement. C'est également une des premières études sur le sujet à s'intéresser au groupe des Adolescents et Jeunes Adultes. Nous avons choisi le groupe AJA car l'AMH atteint son pic à l'âge de 25 ans [155], comparativement à la tranche d'âge des 25 à 34 ans afin d'éviter le biais de la perte folliculaire liée à l'âge.

Principaux résultats :

Dans notre étude, comme dans les autres études longitudinales prospectives précédemment citées [230-234], l'AMH est le reflet de la perte quantitative des follicules en croissance : son taux chute rapidement après le début de la chimiothérapie pour atteindre des valeurs très basses voire indétectables. Cette phase de déplétion folliculaire est rapide et profonde quelque soit l'âge et quelque soit le protocole de chimiothérapie reçu par la patiente. Après chimiothérapie faiblement gonadotoxique, la phase de récupération folliculaire est plus rapide et plus précoce chez les AJA que chez les non-AJA mais, deux ans après la fin de la chimiothérapie, des valeurs moyennes d'AMH proche de l'AMH initiale, avant chimiothérapie sont retrouvées dans les deux groupes. En revanche, après un protocole contenant des molécules fortement gonadotoxiques comme les agents alkylants, ni les AJA ni les non-AJA ne récupèrent un taux d'AMH comparable au taux de l'AMH pré-chimiothérapie. Cependant les AJA semblent avoir une reprise partielle de leur fonction ovarienne, contrairement aux non-AJA chez qui l'AMH pendant les deux ans post-chimiothérapie n'est pas significativement différente de l'AMH dosée pendant la chimiothérapie. Nos résultats confirment donc la relation entre agents alkylants et baisse de réserve ovarienne qui avait été suggérée par les modèles animaux [106, 110, 236], confirmée chez la femme grâce aux études de Lie

fong et al [237] et Garcia et al [238] et clairement démontrée dans l'étude de Decanter et al [230]. D'autre part, ils démontrent que l'impact de la chimiothérapie sur le fonctionnement ovarien est moindre chez les patientes très jeunes, âgées de 15 à 24 ans inclus, par rapport aux patientes jeunes de 25 à 34 ans.

Le suivi longitudinal systématique avant, pendant et après chimiothérapie a également été réalisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein principalement par l'équipe d'Anderson et al [86, 239]. Ils retrouvaient également une chute significative de l'AMH après la première cure et des valeurs indétectables d'AMH chez la plupart des patientes à la fin de la chimiothérapie [86]. Chez ces patientes qui recevaient toutes des agents alkylants, le taux d'AMH 2 à 5 ans après la chimiothérapie était significativement plus bas que le taux d'AMH initial dosé avant la première cure [239]. Le suivi systématique clinique et hormonal des patientes atteintes de cancer du sein a quelques particularités par rapport à celui des patientes atteintes de lymphome. Le principal inconvénient est l'âge de survenu moyen du cancer du sein plus tardif, il est donc difficile d'étudier la récupération folliculaire après chimiothérapie sans biais lié à l'âge chez ces patientes. En revanche, toutes les patientes reçoivent le même protocole de chimiothérapie avec les mêmes doses et les mêmes molécules (FEC-taxotère) et aucune patiente n'est sous contraception ou traitement hormonal le temps du suivi ce qui permet une bonne étude de la cyclicité ovarienne après traitement. Enfin, les patientes étant globalement plus âgées au moment du diagnostic, le projet de grossesse est souvent mis en différé par le traitement. Le souhait de grossesse est donc souvent rapide chez ces patientes après guérison, ce qui donne l'opportunité de tester la pertinence clinique de l'AMH après cancer en particulier sur le potentiel reproductif.

Dans notre étude, 100% des AJA récupèrent une fonction ovarienne cyclée deux ans après la chimiothérapie qu'elles aient reçu un protocole faiblement ou fortement gonadotoxique. Egalement, 100% des non-AJA traitées par protocole faible retrouvent des cycles spontanés deux ans après la chimiothérapie mais 28% des non-AJA traitées par protocole fort restent en aménorrhée deux ans après la fin du traitement. Le retour des cycles ne présage pas d'une récupération de la réserve ovarienne puisque deux ans après la chimiothérapie, 11% des AJA et 12% des non-AJA étaient réglées malgré une AMH indétectable. Dans leur étude prospective, Rosendahl et al. [231] retrouvaient des résultats similaires : seulement 50% des

survivantes qui étaient réglées régulièrement avaient une AMH détectable. D'autre part, il ne semble pas y avoir de lien chronologique franc entre l'ascension de l'AMH et le retour des cycles même si 52% des AJA et 47% des non-AJA retrouvaient une cyclicité menstruelle de façon contemporaine à l'ascension de l'AMH.

Déductions sur les mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité :

Nos patientes traitées par protocole faible récupèrent toutes un taux d'AMH après chimiothérapie comparable à celui dosé avant le traitement. Ce protocole faible est le protocole ABVD (adriamycine, bléomycine, vincristine, dacarbazine). Même s'il contient de la dacarbazine qui est un apparenté d'agent alkylant, on peut en déduire suite à ces résultats qu'il n'a aucun impact sur le pool de follicules primordiaux. Pendant la chimiothérapie, le taux d'AMH des patientes traitées par protocole faible chute rapidement après la première cure et certaines patientes gardent une AMH détectable en fin de traitement. Le retour des cycles après protocole faible est précoce : il concerne environ 80% des patientes, 3 mois après la dernière cure de chimiothérapie. Compte tenu de ces résultats, on conclue que le protocole faible a un impact sur les follicules antraux et pré-antraux en croissance mais qu'il ne les détruit pas en totalité puisqu'on observe un retour précoce de la fonction ovarienne après chimiothérapie. On peut se demander s'il existe un mécanisme de protection ovocytaire par les cellules de la granulosa le temps du traitement ?

Chez les patientes traitées par protocole fort contenant des agents alkylants, on observe une chute brutale de l'AMH dès la première cure de chimiothérapie à la fois chez les AJA et les non-AJA et la plupart de nos patientes ont une AMH indétectable à la fin du traitement. De plus, la phase de récupération folliculaire est beaucoup plus tardive et se confond avec la phase de stabilisation, en particulier chez les non-AJA. De même le retour des cycles après protocole fort est plus tardif et plus progressif qu'après protocole faible. On peut donc en déduire que, contrairement au protocole faible, tous les follicules antraux et pré-antraux en croissance sont détruits par les alkylants pendant le traitement et que le stock de

follicules primordiaux est atteint puisqu'aucune de nos patientes ne récupère un taux d'AMH deux ans après la chimiothérapie comparable à l'AMH pré-chimiothérapie. Ce pool de follicules primordiaux semble être atteint en totalité chez les non-AJA et partiellement chez les AJA.

Enfin, comme expliqué précédemment, la chimiothérapie altère les vaisseaux et induit une fibrose ovarienne [118]. On peut donc imaginer que, suite à ces atteintes vasculaires et histologiques qui sont irréversibles et qui peuvent s'aggraver avec le temps, le fonctionnement ovarien s'altère à plus long terme. Notre étude permet une étude de la phase de stabilisation pendant deux ans après la chimiothérapie mais ne permet pas de prédire le temps pendant lequel la phase de stabilisation va se maintenir d'où l'intérêt de prévenir la patiente du risque de baisse de sa fenêtre de conception et d'IOP après le traitement.

Ces déductions sont tout de même à interpréter avec prudence chez nos patientes, particulièrement celles du groupe AJA : si l'AMH est considérée à ce jour comme le meilleur marqueur biologique du nombre de follicules quiescents chez la femme de plus de 25 ans [120], Fleming et al [167] avaient constaté chez les AJA un coefficient de corrélation négatif entre le taux d'AMH et le taux de recrutement folliculaire à partir du pool de follicules primordiaux, mais sans apporter d'explications physiopathologiques à ce résultat.

Relevance clinique de l'étude :

La relevance clinique de l'étude est difficile à établir car il existe en fait trois définitions de la récupération ovarienne. Sur le plan clinique la récupération du fonctionnement ovarien peut être objectivée lorsque la patiente retrouve une cyclicité menstruelle. Dans ce cas, on peut considérer que la grande majorité de nos patientes ont retrouvé un fonctionnement ovarien. Cependant, le retour des cycles ne présage pas d'une récupération folliculaire. Sur le plan hormonal, la récupération ovarienne peut être définie par l'obtention d'une différence significative entre l'AMH dosée en fin de chimiothérapie et celle dosée après le traitement. Enfin, elle peut également être définie par une différence non significative entre l'AMH post-

chimiothérapie versus l'AMH pré-chimiothérapie. Dans ce dernier cas, la définition est plus stricte et les résultats concernant la récupération du fonctionnement ovarien sont beaucoup moins satisfaisants.

AMH et potentiel reproductif :

Même s'il a été prouvé que chez les patientes infertiles sans antécédent de cancer, l'AMH était prédictif des chances de grossesse en FIV [170], nous ne pouvons pas extrapoler cette conclusion chez les survivantes de cancer. Dans notre étude, une grossesse est survenue chez 23% des AJA et 19% des non-AJA et 4 patientes étaient enceintes malgré une AMH indétectable. Cependant nous ne connaissons pas le délai de conception ni le pourcentage de patientes en désir d'enfant qui ont eu des difficultés ou qui sont en échec de conception. Ces interrogations font l'objet d'une thèse en cours de réalisation qui, grâce au projet « Elle va guérir puis voudra un enfant » basé sur l'envoi de questionnaires pendant trois ans supplémentaires après le suivi au sein de l'Observatoire de la fertilité permettra de répondre aux questions sur le délai de conception, le taux de grossesses spontanées ou aidées par l'assistance médicale à la procréation, et le taux de naissances vivantes chez les survivantes. On notera tout de même que dans le lymphome, contrairement aux patientes atteintes de cancer du sein, ces notions sont difficiles à évaluer parce que généralement les patientes n'ont pas de désir de grossesse dans l'immédiat en raison du jeune âge de survenu de la maladie. De grandes études ont montré que la fertilité était plus basse chez les survivantes d'un cancer de l'enfance [240] et que ces survivantes avaient une réponse ovarienne moindre à la stimulation ovarienne en AMP [241] mais peu d'études ont étudié le lien entre les marqueurs de la réserve ovarienne et les chances de grossesse chez les survivantes. Dillon et al [242] retrouvaient des marqueurs de réserve ovarienne (AMH, CFA) significativement plus bas et un délai moyen de conception plus long chez les survivantes par rapport à un groupe contrôle. Le taux de patientes infertiles était plus élevé dans le groupe des survivantes ($p = 0,06$). D'autre part, les marqueurs de réserve ovarienne des survivantes finalement enceintes n'étaient pas significativement différents de ceux des survivantes qui n'ont pas obtenu de

grossesse. Par ailleurs, 11% des survivantes qui ont obtenu une grossesse avaient des cycles irréguliers avant la conception. D'autres études ont montré que 22% des femmes en IOP après chimiothérapie pour lymphome ont obtenu une grossesse [243] et que les survivantes pouvaient concevoir même avec un taux d'AMH indétectable (définie comme $< 0,3$ ng/mL) [244]. Il semblerait donc que les survivantes puissent concevoir même avec des marqueurs de réserve ovarienne bas et donc que l'AMH, même si elle est le reflet de la perte quantitative des follicules, ne présage pas de la qualité des follicules restants chez les survivantes.

Stratégies de préservation de la fertilité :

En ce qui concerne les indications de préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour lymphome, des recommandations ont été proposées par l'ISFP (*International Society of Fertility Preservation*) en 2012 [245]. Comme dans ces recommandations, notre étude nous confirme qu'une technique de préservation n'est pas nécessaire lorsque la patiente va recevoir un protocole faiblement gonadotoxique type ABVD quelque soit son âge. Nous pouvons même ajouter qu'un suivi dans l'Observatoire de la fertilité n'est pas nécessaire lorsqu'une patiente de moins de 35 ans va recevoir un protocole ABVD puisque le taux de récupération de la fonction ovarienne à deux ans est excellent. L'étude de Decanter et al [230], bien que réalisée sur un plus faible nombre de patientes et une durée de suivi d'un an après la chimiothérapie suggérait déjà ces résultats en 2010. En revanche, les résultats de notre étude nous font penser que la préservation de la fertilité doit être proposée systématiquement aux patientes de 25 ans et plus qui vont recevoir un protocole fortement gonadotoxique. Chez les patientes de 18 à 24 ans inclus qui seront traitées par agents alkylants, son indication peut être moins systématique si l'on considère uniquement le suivi du taux d'AMH avant, pendant et après chimiothérapie de ces patientes. Cependant, dans notre expérience clinique, les patientes de 18 à 24 ans sont pour la plupart nullipares et n'ont pas forcément de projet de grossesse à court ou moyen terme. De plus, le taux d'AMH ne nous permet pas de connaître le potentiel reproductif à long terme de leur réserve ovarienne restante. En raison de l'âge de plus en plus reculé de la première grossesse chez les

femmes dans la population générale, de la baisse de la fenêtre de conception et de l'augmentation du risque d'IOP chez les survivantes, il est licite de penser qu'une préservation de la fertilité doit également être proposée aux patientes de 18 à 25 ans qui vont recevoir des agents alkylants. Une préservation de la fertilité après rémission du cancer peut également être discutée chez ces patientes. Mais si elles gardent après guérison une AMH indétectable ou sont en IOP, la stimulation ovarienne pour cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire ne sera plus réalisable. Il n'y avait dans notre étude que deux patientes de moins de 18 ans, ce qui nous empêche de conclure à la toxicité ovarienne de la chimiothérapie dans cette tranche d'âge et donc de proposer une stratégie de préservation de la fertilité.

Dans notre étude, 18/55 patientes (32%) ont bénéficié d'une préservation de leur fertilité par cryoconservation de tissu ovarien ou vitrification ovocytaire avant un protocole fort. Ces résultats sont largement supérieurs à ceux de Letourneau et al. [246] qui dans une étude publiée en 2012 concernant des femmes dont le diagnostic de cancer a été fait entre 1993 et 2007 en Californie, seules 4% avaient eu recours à une préservation de leur fertilité sur 61% d'informées du risque d'ovariotoxicité de la chimiothérapie. Une autre étude réalisée en 2008 aux Pays-Bas avait démontré que seules 2% des femmes avaient préservé leur fertilité avant le traitement du cancer [247]. Ces différences de résultats sont expliquées par le fait qu'en France la préservation de la fertilité est prise en charge à 100% par l'assurance maladie, contrairement aux Etats-Unis où la patiente doit déboursier environ 20 000 euros pour une vitrification ovocytaire en plus du prix de la chimiothérapie. D'autre part, à Lille, la bonne organisation logistique entre les services d'oncologie et d'hématologie et l'observatoire de la fertilité ainsi que la motivation des équipes soignantes a fortement contribué à ces résultats encourageants. Pourtant à l'heure actuelle, bon nombre de patientes traitées dans certains centres de cancérologie du Nord-Pas-de-Calais ne sont ni adressées ni informées de l'existence de l'observatoire de la fertilité au CHRU de Lille. Il est donc nécessaire que l'oncologue qui pense utiliser un protocole utilisant des agents alkylants adresse rapidement la patiente à un centre habilité à la préservation de la fertilité. En plus de l'intérêt de la patiente, ceci permettra d'étudier l'adhésion des patientes aux techniques de préservation dans un pays où il n'y a pas de biais lié au coût. Dans notre étude portant sur les patientes

incluses entre le 01 janvier 2006 et le 31 février 2013, la vitrification ovocytaire légalement autorisée en France depuis juillet 2011 seulement a pu limiter nos résultats. En 2015, la proportion de patientes chez qui une vitrification ovocytaire est proposée et réalisée est plus importante. Enfin, parfois ce sont des raisons médicales qui empêchent la préservation de la fertilité des patientes : l'état général de la patiente ne permettant pas de décaler la chimiothérapie le temps de réaliser la stimulation ovarienne (masse médiastinale compressive par exemple).

Chez les jeunes femmes atteintes de lymphome, la cryopréservation de tissu ovarien est particulièrement indiquée dans les situations d'auto ou allogreffe de moelle osseuse en raison du risque quasi systématique d'IOP après traitement ou lorsque la patiente n'a pas encore débuté sa puberté [248]. Néanmoins, le risque de réintroduction de la maladie lors de l'autogreffe de l'ovaire cryoconservé n'est pas négligeable en cas de lymphome [249, 250] et les techniques de maturation folliculaire in vitro chez l'animal ne sont pas encore au point à ce jour pour être utilisées dans l'espèce humaine. La vitrification ovocytaire ou la cryoconservation embryonnaire semblent donc les techniques les plus adaptées chez les patientes atteintes de lymphome [248]. Cependant l'étude de Lawrenz et al [229] retrouve un plus faible nombre d'ovocytes recueillis chez 64 patientes préservées pour lymphome (groupe FERTIPROTEKT) par rapport à un groupe de témoins appariés sur l'âge, malgré des doses totales de FSH similaires. Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Friedler S et al [251], ainsi que par l'équipe de Garcia-Velasco et al [252] qui décrivaient même une naissance vivante après dévitrification ovocytaire chez une patiente guérie d'un LMNH. Il a été estimé qu'avant 38 ans, un minimum de 8 ovocytes matures vitrifiés permettait d'offrir une chance de 46,4% de naissance vivante à la patiente [245, 253]. Dans le cas où le recueil ovocytaire est insuffisant, il est possible, si la patiente est adressée très précocement au centre, de débiter une seconde stimulation dans les huit jours suivant la ponction ovocytaire (après vérification de la chute de l'oestradiolémie et de l'absence de kyste ovarien résiduel) [254].

Points forts et points faibles de notre étude :

Les points forts de notre étude sont le caractère prospectif, sa puissance grâce au grand nombre de patientes incluses et le suivi strict et minutieux de la cinétique de l'AMH pendant deux ans après la chimiothérapie. Cela a été rendu possible dans notre centre car le coût du dosage de l'AMH est pris en charge par le CHRU de Lille. Enfin, notre modèle est « pur » c'est-à-dire qu'il permet d'évaluer l'impact de la chimiothérapie chez des femmes jeunes (moyenne d'âge de nos patientes = 24,6 ans), sans biais lié à l'âge puisque toutes nos patientes avaient moins de 35 ans dont deux seulement âgées de 34 ans.

Un des points faibles de notre étude était la grande disparité des protocoles de chimiothérapie reçus par les patientes du groupe fort, ce qui limite la comparaison des effets spécifiques de chaque protocole ou de chaque molécule de chimiothérapie sur la fonction ovarienne. D'autre part, en plus du type de chimiothérapie, le temps d'exposition et les doses cumulatives de chimiothérapie peuvent également influencer la récupération folliculaire. Dans notre étude, la durée moyenne de chimiothérapie des patientes traitées par protocole fort était plus longue que celle des patientes traitées par protocole faible (AJA : $4,50 \pm 1,50$ versus $5,75 \pm 1,51$ mois, $p < 0,005$ et non-AJA : $4,70 \pm 1,68$ versus $6,33 \pm 1,96$ mois, $p < 0,002$). Ceci peut donc être un biais ou une explication à la récupération folliculaire plus tardive et plus partielle des patientes traitées par agents alkylants. Plusieurs études ont démontré que la concentration d'AMH n'était pas significativement différente chez les patientes traitées par agonistes de la GnRH [255-257] sauf quand la durée de traitement était supérieure à 6 mois [86]. Dans notre étude, la durée moyenne de traitement supérieure à 6 mois chez les non-AJA traitées par protocole fort a pu également limiter la récupération folliculaire de ces patientes. Dans notre centre, les agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie sont prescrits de façon systématique à la patiente car, même si leur indication est discutée, ils ont des bénéfices secondaires non négligeables. D'une part, l'induction d'une aménorrhée thérapeutique permet de limiter le risque de ménorragies liées à une thrombopénie induite par la chimiothérapie [138], d'autre part, la mise en place d'une contraception

parentérale adaptée chez ces patientes à haut risque de vomissements pendant la chimiothérapie est indispensable afin d'éviter une grossesse compliquée pendant le traitement compte tenu des risques mutagènes [258]. La faible différence statistique de l'AMH0 entre les groupes AJA et non-AJA ($p=0,0049$) peut être expliquée par le fait que les AJA étaient plus nombreuses à être sous contraception avant la chimiothérapie ($p = 0,015$). La prise d'une contraception après chimiothérapie a pu également influencer les taux d'AMH dosés après la fin du traitement chez nos patientes pendant la durée du suivi [213]. Enfin, en raison du faible nombre de patientes âgées de moins de 18 ans ($n = 2$), nos résultats ne permettent pas de comparer l'impact ovarien des protocoles de chimiothérapie pédiatriques avec ceux reçus par les patientes de plus de 18 ans et prises en charge en service adulte. Notre étude ne nous permet donc pas de comparer des spécificités de pathologies hématologiques ou de protocoles qui existeraient chez les patientes très jeunes, ni d'élaborer des stratégies de préservation de la fertilité chez les patientes traitées par un protocole pédiatrique.

CONCLUSION

Cette étude prospective, longitudinale et comparative met en évidence une moindre gonadotoxicité de la chimiothérapie chez les AJA atteintes de lymphome par rapport au groupe des non-AJA. Néanmoins les AJA accusent tout de même une perte quantitative de leur stock de follicules ovariens lorsqu'elles sont exposées à des agents alkylants fortement gonadotoxiques. Ces résultats confirment donc l'intérêt de poursuivre le développement de la préservation avant chimiothérapie mais également après rémission du cancer. Un protocole de prise en charge de la fertilité après cancer a d'ailleurs été élaboré dans notre centre, dans lequel un suivi et/ou une préservation de la fertilité est proposé aux patientes ayant une baisse de réserve ovarienne par rapport aux patientes témoins du même âge. L'observatoire de la fertilité a donc, en plus d'avoir un réel intérêt pour les patientes, un très grand intérêt scientifique. En effet, les résultats issus de l'analyse des données de nos patientes permettent l'élaboration de stratégies de préservation basées sur une « médecine fondée sur des preuves ». En ce qui concerne la préservation de fertilité chez les patientes atteintes de lymphome, notre étude permet une bonne analyse des patientes traitées par un protocole de chimiothérapie de type adulte mais mériterait d'être complétée en incluant plus de patientes traitées par un protocole pédiatrique afin d'adapter au mieux la stratégie de préservation de la fertilité des Adolescentes et Jeunes Adultes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zebrack, B., et al., *Quality cancer care for adolescents and young adults: a position statement*. J Clin Oncol, 2010. **28**(32): p. 4862-7.
2. Bleyer, A., et al., *Relative lack of conditional survival improvement in young adults with cancer*. Semin Oncol, 2009. **36**(5): p. 460-7.
3. Bleyer, A., *Adolescent and young adult (AYA) oncology: the first A*. Pediatr Hematol Oncol, 2007. **24**(5): p. 325-36.
4. Corradini, N., et al., *Adolescents et cancer : une prise en charge spécifique pour ne plus être lost in translation*. Oncologie, 2011. **13**: p. 157-164.
5. Desandes, E., *Survival from adolescent cancer*. Cancer Treat Rev, 2007. **33**(7): p. 609-15.
6. Georgescu, E.S., et al., *Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients*. Obstet Gynecol Surv, 2008. **63**(11): p. 725-32.
7. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
8. Blatt, J., *Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer*. Med Pediatr Oncol, 1999. **33**(1): p. 29-33.
9. Meirow, D., et al., *Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(4): p. 727-39.
10. Lacour, B., et al., *Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004*. Eur J Cancer Prev, 2010. **19**(3): p. 173-81.
11. Desandes, E., *Epidémiologie des cancers de l'adolescent*. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 2013. **1**: p. 15-20.
12. Desandes, E., et al., *Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008*. Pediatr Hematol Oncol, 2013. **30**(4): p. 291-306.
13. Oppenheim, D., L. Brugieres, and O. Hartmann, *[Adolescents treated for cancer and fertility preservation. Psychological aspects]*. Gynecol Obstet Fertil, 2005. **33**(9): p. 627-31.
14. Courbiere, B. and C. Decanter, *[Practical clinical aspects of oocyte vitrification for fertility preservation]*. Gynecol Obstet Fertil, 2014. **42**(9): p. 653-6.
15. Desandes, E., et al., *[Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in France (1978-1997)]*. Bull Cancer, 2007. **94**(4): p. 331-7.
16. Gatta, G., et al., *Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002*. Eur J Cancer, 2009. **45**(6): p. 992-1005.
17. Aben, K.K., et al., *Cancer in adolescents and young adults (15-29 years): a population-based study in the Netherlands 1989-2009*. Acta Oncol, 2012. **51**(7): p. 922-33.
18. Furlong, W., et al., *Surveillance and survival among adolescents and young adults with cancer in Ontario, Canada*. Int J Cancer, 2012. **131**(11): p. 2660-7.
19. Gondos, A., et al., *Survival among adolescents and young adults with cancer in Germany and the United States: an international comparison*. Int J Cancer, 2013. **133**(9): p. 2207-15.
20. Bleyer, A., *Latest estimates of survival rates of the 24 most common cancers in adolescent and young adult americans*. Journal of adolescent and young adult oncology, 2011. **1**(1).
21. Moon, E.K., et al., *Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in Korea*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e96088.
22. Haggard, F.A., et al., *Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982-2007*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 151.

23. Magrath, I. and S. Epelman, *Cancer in adolescents and young adults in countries with limited resources*. *Curr Oncol Rep*, 2013. **15**(4): p. 332-46.
24. Gilbert, E.S., *Ionising radiation and cancer risks: what have we learned from epidemiology?* *Int J Radiat Biol*, 2009. **85**(6): p. 467-82.
25. Goldin, L.R., et al., *Infection in infancy and subsequent risk of developing lymphoma in children and young adults*. *Blood*, 2011. **117**(5): p. 1670-2.
26. Vockerodt, M., et al., *Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma*. *Chin J Cancer*, 2014. **33**(12): p. 591-7.
27. Mueller, N., et al., *Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis*. *N Engl J Med*, 1989. **320**(11): p. 689-95.
28. Rowe, M., L. Fitzsimmons, and A.I. Bell, *Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma*. *Chin J Cancer*, 2014. **33**(12): p. 609-19.
29. Cohen, M., et al., *Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma association is not only restricted to elderly patients*. *Int J Cancer*, 2014. **135**(12): p. 2816-24.
30. Monnereau, A., et al., *Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis*. *Blood*, 2013. **122**(20): p. 3492-9.
31. Villeneuve, S., et al., *Increased frequency of hematopoietic malignancies in relatives of patients with lymphoid neoplasms: a French case-control study*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(5): p. 1188-95.
32. Rudant, J., et al., *Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE)*. *Environ Health Perspect*, 2007. **115**(12): p. 1787-93.
33. Agopian, J., et al., *Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis*. *J Exp Med*, 2009. **206**(7): p. 1473-83.
34. Austin, H., E. Delzell, and P. Cole, *Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment*. *Am J Epidemiol*, 1988. **127**(3): p. 419-39.
35. Paustenbach, D.J., R.D. Bass, and P. Price, *Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for future regulation*. *Environ Health Perspect*, 1993. **101 Suppl 6**: p. 177-200.
36. Seidler, A., et al., *Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany*. *J Occup Med Toxicol*, 2007. **2**: p. 2.
37. Ahlbom, A., et al., *A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia*. *Br J Cancer*, 2000. **83**(5): p. 692-8.
38. Bertazzi, P.A., et al., *Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study*. *Am J Epidemiol*, 2001. **153**(11): p. 1031-44.
39. Cole, P., et al., *Dioxin and cancer: a critical review*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2003. **38**(3): p. 378-88.
40. Cutuli, B., et al., *Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinico-pathological features, treatments and outcome: analysis of 214 cases*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012. **81**(1): p. 29-37.
41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. *Lancet*, 1996. **347**(9017): p. 1713-27.
42. Anders, C.K., et al., *Breast cancer before age 40 years*. *Semin Oncol*, 2009. **36**(3): p. 237-49.
43. Cook, M.B., et al., *A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the mother*. *Int J Epidemiol*, 2009. **38**(6): p. 1532-42.

44. Cook, M.B., et al., *A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son*. Int J Epidemiol, 2010. **39**(6): p. 1605-18.
45. McGlynn, K.A. and M.B. Cook, *Etiologic factors in testicular germ-cell tumors*. Future Oncol, 2009. **5**(9): p. 1389-402.
46. Meeks, J.J., J. Sheinfeld, and S.E. Eggener, *Environmental toxicology of testicular cancer*. Urol Oncol, 2012. **30**(2): p. 212-5.
47. Mester, B., et al., *Occupational causes of testicular cancer in adults*. Int J Occup Environ Med, 2010. **1**(4): p. 160-70.
48. Hardell, L., et al., *Use of cellular and cordless telephones and risk of testicular cancer*. Int J Androl, 2007. **30**(2): p. 115-22.
49. Hakonsen, L.B., A. Ernst, and C.H. Ramlau-Hansen, *Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies*. Asian J Androl, 2014. **16**(1): p. 39-49.
50. Skakkebaek, N.E., E. Rajpert-De Meyts, and K.M. Main, *Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects*. Hum Reprod, 2001. **16**(5): p. 972-8.
51. Sharpe, R.M. and N.E. Skakkebaek, *Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?* Lancet, 1993. **341**(8857): p. 1392-5.
52. Robin, G., et al., *[Cryptorchidism: from physiopathology to infertility]*. Gynecol Obstet Fertil, 2010. **38**(10): p. 588-99.
53. Richardson, D.B., *Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence*. Epidemiology, 2009. **20**(2): p. 181-7.
54. Dal Maso, L., et al., *Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors*. Cancer Causes Control, 2009. **20**(1): p. 75-86.
55. Leux, C. and P. Guenel, *Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2010. **58**(5): p. 359-67.
56. Whiteman, D.C., C.A. Whiteman, and A.C. Green, *Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(1): p. 69-82.
57. Gandini, S., P. Autier, and M. Boniol, *Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma*. Prog Biophys Mol Biol, 2011. **107**(3): p. 362-6.
58. Crump, C., et al., *Perinatal and familial risk factors for brain tumors in childhood through young adulthood*. Cancer Res, 2015. **75**(3): p. 576-83.
59. Lagorio, S. and M. Roosli, *Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis*. Bioelectromagnetics, 2014. **35**(2): p. 79-90.
60. Sadetzki, S., et al., *The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk*. Front Public Health, 2014. **2**: p. 124.
61. Dziurzynski, K., et al., *Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma*. Neuro Oncol, 2012. **14**(3): p. 246-55.
62. Van Maele-Fabry, G., P. Hoet, and D. Lison, *Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis*. Environ Int, 2013. **56**: p. 19-31.
63. Greenop, K.R., et al., *Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors*. Cancer Causes Control, 2013. **24**(7): p. 1269-78.
64. Milne, E., et al., *Parental smoking and risk of childhood brain tumors*. Int J Cancer, 2013. **133**(1): p. 253-9.

65. Thomas, D.M. and M.L. Ballinger, *Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas*. J Surg Oncol, 2015. **111**(5): p. 490-5.
66. Desandes, E., et al., *Pathways of care for adolescent patients with cancer in France from 2006 to 2007*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(6): p. 924-9.
67. Brugieres, L., *Pourquoi un groupe d'oncologie pour les adolescents et les jeunes adultes?* Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 2014. **2**: p. 63-64.
68. Goswami, D. and G.S. Conway, *Premature ovarian failure*. Hum Reprod Update, 2005. **11**(4): p. 391-410.
69. Bidet, M., et al., *Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(12): p. 3864-72.
70. Welt, C.K., *Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(4): p. 499-509.
71. Letourneau, J.M., et al., *Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer*. Cancer, 2012. **118**(7): p. 1933-9.
72. Sklar, C.A., et al., *Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(13): p. 890-6.
73. Donnez, J., et al., *Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(5): p. 519-35.
74. Bines, J., D.M. Oleske, and M.A. Cobleigh, *Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1718-29.
75. Blumenfeld, Z., et al., *Fertility after treatment for Hodgkin's disease*. Ann Oncol, 2002. **13 Suppl 1**: p. 138-47.
76. Meirow, D. and D. Nugent, *The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(6): p. 535-43.
77. Reichman, B.S. and K.B. Green, *Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1994(16): p. 125-9.
78. Morgan, S., et al., *Cisplatin and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e70117.
79. Detti, L., et al., *Serum markers of ovarian reserve and ovarian histology in adult mice treated with cyclophosphamide in pre-pubertal age*. J Assist Reprod Genet, 2013. **30**(11): p. 1421-9.
80. Meirow, D., *Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients*. Mol Cell Endocrinol, 2000. **169**(1-2): p. 123-31.
81. Byrne, J., et al., *Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(3): p. 788-93.
82. Bokemeyer, C., et al., *Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma*. Ann Hematol, 1994. **68**(3): p. 105-10.
83. Howell, S. and S. Shalet, *Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998. **27**(4): p. 927-43.
84. van der Kaaij, M.A., et al., *Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma*. Hematol Oncol, 2010. **28**(4): p. 168-79.
85. Thomas-Teinturier, C., et al., *Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood*. Hum Reprod, 2015.
86. Anderson, R.A., et al., *The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer*. Hum Reprod, 2006. **21**(10): p. 2583-92.

87. Lopes, F., et al., *Docetaxel induces moderate ovarian toxicity in mice, primarily affecting granulosa cells of early growing follicles*. Mol Hum Reprod, 2014. **20**(10): p. 948-59.
88. Wallace, W.H., et al., *Gonadal dysfunction due to cis-platinum*. Med Pediatr Oncol, 1989. **17**(5): p. 409-13.
89. Yucebilgin, M.S., et al., *Effect of chemotherapy on primordial follicular reserve of rat: an animal model of premature ovarian failure and infertility*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004. **44**(1): p. 6-9.
90. Reyno, L.M., et al., *Chemotherapy induced amenorrhoea in a randomised trial of adjuvant chemotherapy duration in breast cancer*. Eur J Cancer, 1992. **29A**(1): p. 21-3.
91. Chiarelli, A.M., L.D. Marrett, and G. Darlington, *Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada*. Am J Epidemiol, 1999. **150**(3): p. 245-54.
92. Meiorow, D., et al., *Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool*. Hum Reprod, 1999. **14**(7): p. 1903-7.
93. Sudour-Bonnange, H., et al., *[Fertility preservation in children and teenagers with cancer]*. Bull Cancer, 2013. **100**(7-8): p. 727-35.
94. Blumenfeld, Z., *Chemotherapy and fertility*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(3): p. 379-90.
95. Gurgan, T., C. Salman, and A. Demiroglu, *Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment*. Placenta, 2008. **29 Suppl B**: p. 152-9.
96. Petrek, J.A., et al., *Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(7): p. 1045-51.
97. Koyama, H., et al., *Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer*. Cancer, 1977. **39**(4): p. 1403-9.
98. Demeestere, I., et al., *Multiple approaches for individualized fertility protective therapy in cancer patients*. Obstet Gynecol Int, 2012. **2012**: p. 961232.
99. Sanders, J.E., et al., *Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia*. J Clin Oncol, 1988. **6**(5): p. 813-8.
100. Wallace, W.H. and T.W. Kelsey, *Human ovarian reserve from conception to the menopause*. PLoS One, 2010. **5**(1): p. e8772.
101. Anderson, R.A., et al., *Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer*. Eur J Cancer, 2013. **49**(16): p. 3404-11.
102. Robker, R.L., et al., *Ovulation: a multi-gene, multi-step process*. Steroids, 2000. **65**(10-11): p. 559-70.
103. Pallares, P. and A. Gonzalez-Bulnes, *The effect of embryo and maternal genotypes on prolificacy, intrauterine growth retardation and postnatal development of Nos3-knockout mice*. Reprod Biol, 2010. **10**(3): p. 241-8.
104. Morgan, S., et al., *How do chemotherapeutic agents damage the ovary?* Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 525-35.
105. Ataya, K., et al., *The uptake and metabolism of cyclophosphamide by the ovary*. Sel Cancer Ther, 1990. **6**(2): p. 83-92.
106. Ramahi-Ataya, A.J., et al., *The effect of "activated" cyclophosphamide on rat granulosa cells in vitro*. Reprod Toxicol, 1988. **2**(2): p. 99-103.

107. Ataya, K., et al., *Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys*. Biol Reprod, 1995. **52**(2): p. 365-72.
108. Marcello, M.F., et al., *Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment*. Cancer, 1990. **66**(10): p. 2099-104.
109. Familiari, G., et al., *Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease*. Hum Reprod, 1993. **8**(12): p. 2080-7.
110. Oktem, O. and K. Oktay, *A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve*. Cancer Res, 2007. **67**(21): p. 10159-62.
111. Oktem, O. and K. Oktay, *Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function*. Cancer, 2007. **110**(10): p. 2222-9.
112. Matzuk, M.M., et al., *Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation*. Science, 2002. **296**(5576): p. 2178-80.
113. Desmeules, P. and P.J. Devine, *Characterizing the ovotoxicity of cyclophosphamide metabolites on cultured mouse ovaries*. Toxicol Sci, 2006. **90**(2): p. 500-9.
114. Soleimani, R., et al., *Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise*. Aging (Albany NY), 2011. **3**(8): p. 782-93.
115. Raz, A., et al., *Possible direct cytotoxicity effects of cyclophosphamide on cultured human follicles: an electron microscopy study*. J Assist Reprod Genet, 2002. **19**(10): p. 500-6.
116. Abir, R., et al., *Selection of patients before and after anticancer treatment for ovarian cryopreservation*. Hum Reprod, 2008. **23**(4): p. 869-77.
117. Nicosia, S.V., M. Matus-Ridley, and A.T. Meadows, *Gonadal effects of cancer therapy in girls*. Cancer, 1985. **55**(10): p. 2364-72.
118. Meiorow, D., et al., *Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1626-33.
119. Kalich-Philosoph, L., et al., *Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility*. Sci Transl Med, 2013. **5**(185): p. 185ra62.
120. Dewailly, D., et al., *The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(3): p. 370-85.
121. Sullivan, S.D. and D.H. Castrillon, *Insights into primary ovarian insufficiency through genetically engineered mouse models*. Semin Reprod Med, 2011. **29**(4): p. 283-98.
122. Blumenfeld, Z., et al., *Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy*. Hum Reprod, 1996. **11**(8): p. 1620-6.
123. Turner, N.H., et al., *Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2224-35.
124. Blumenfeld, Z., *How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries*. Oncologist, 2007. **12**(9): p. 1044-54.
125. Bokser, L., B. Szende, and A.V. Schally, *Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats*. Br J Cancer, 1990. **61**(6): p. 861-5.

126. Beck-Fruchter, R., A. Weiss, and E. Shalev, *GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(6): p. 553-61.
127. Clowse, M.E., et al., *Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis*. J Womens Health (Larchmt), 2009. **18**(3): p. 311-9.
128. Bedaiwy, M.A., et al., *Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 906-14 e1-4.
129. Chen, H., et al., *Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(11): p. CD008018.
130. Wang, C., et al., *Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66360.
131. Yang, B., et al., *Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Breast, 2013. **22**(2): p. 150-7.
132. Del Mastro, L., et al., *Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Cancer Treat Rev, 2014. **40**(5): p. 675-83.
133. Kim, S.S., et al., *Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(4): p. 740-52.
134. Ben-Aharon, I., et al., *Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **122**(3): p. 803-11.
135. Behringer, K., et al., *No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group*. Ann Oncol, 2010. **21**(10): p. 2052-60.
136. Loren, A.W., et al., *Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2500-10.
137. Peccatori, F.A., et al., *Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi160-70.
138. Meiorow, D., et al., *Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate*. Cancer, 2006. **107**(7): p. 1634-41.
139. Teixeira, J., S. Maheswaran, and P.K. Donahoe, *Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications*. Endocr Rev, 2001. **22**(5): p. 657-74.
140. Cohen-Haguener, O., et al., *Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19*. Cytogenet Cell Genet, 1987. **44**(1): p. 2-6.
141. Jost, A., *The age factor in the castration of male rabbit fetuses*. Proc Soc Exp Biol Med, 1947. **66**(2): p. 302.
142. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause*. J Soc Gynecol Investig, 2005. **12**(7): p. 545-8.

143. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(2): p. 571-6.
144. Rajpert-De Meyts, E., et al., *Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(10): p. 3836-44.
145. Taketo, T., et al., *Mullerian inhibiting substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium*. Biol Reprod, 1993. **49**(1): p. 13-23.
146. Munsterberg, A. and R. Lovell-Badge, *Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation*. Development, 1991. **113**(2): p. 613-24.
147. Weenen, C., et al., *Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment*. Mol Hum Reprod, 2004. **10**(2): p. 77-83.
148. Baarends, W.M., et al., *Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression during postnatal testis development and in the adult testis of the rat*. Endocrinology, 1995. **136**(12): p. 5614-22.
149. Durlinger, A.L., et al., *Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary*. Endocrinology, 1999. **140**(12): p. 5789-96.
150. Jeppesen, J.V., et al., *Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection*. Mol Hum Reprod, 2013. **19**(8): p. 519-27.
151. Hirobe, S., et al., *Mullerian inhibiting substance messenger ribonucleic acid expression in granulosa and Sertoli cells coincides with their mitotic activity*. Endocrinology, 1992. **131**(2): p. 854-62.
152. Grondahl, M.L., et al., *Anti-Mullerian hormone remains highly expressed in human cumulus cells during the final stages of folliculogenesis*. Reprod Biomed Online, 2011. **22**(4): p. 389-98.
153. Durlinger, A.L., J.A. Visser, and A.P. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone*. Reproduction, 2002. **124**(5): p. 601-9.
154. Griesinger, G., et al., *Elimination half-life of anti-Mullerian hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. 2160-3.
155. Kelsey, T.W., et al., *A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e22024.
156. Nelson, S.M., et al., *Nomogram for the decline in serum antimullerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients*. Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 736-41 e1-3.
157. Nelson, S.M., et al., *External validation of nomogram for the decline in serum anti-Mullerian hormone in women: a population study of 15,834 infertility patients*. Reprod Biomed Online, 2011. **23**(2): p. 204-6.
158. Almog, B., et al., *Age-related normograms of serum antimullerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study*. Fertil Steril, 2011. **95**(7): p. 2359-63, 2363 e1.
159. Lie Fong, S., et al., *Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(12): p. 4650-5.
160. Fouquet, A., et al., *[Usefulness and indications of AMH assay in women]*. Ann Biol Clin (Paris), 2014. **72**(6): p. 681-8.
161. Broer, S.L., et al., *Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(8): p. 2532-9.

162. Sowers, M.R., et al., *Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(9): p. 3478-83.
163. van Rooij, I.A., et al., *Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition*. Menopause, 2004. **11**(6 Pt 1): p. 601-6.
164. Tehrani, F.R., M. Solaymani-Dodaran, and F. Azizi, *A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause*. Menopause, 2009. **16**(4): p. 797-802.
165. van Disseldorp, J., et al., *Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2129-34.
166. Freeman, E.W., et al., *Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(5): p. 1673-80.
167. Fleming, R., et al., *Interpreting human follicular recruitment and antimullerian hormone concentrations throughout life*. Fertil Steril, 2012. **98**(5): p. 1097-102.
168. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know?* Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2264-75.
169. Hansen, K.R., et al., *Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number*. Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 170-5.
170. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(2): p. 113-30.
171. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 323-7.
172. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
173. Jayaprakasan, K., et al., *The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Mullerian hormone and response to controlled ovarian stimulation*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1775-81.
174. de Vet, A., et al., *Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertil Steril, 2002. **77**(2): p. 357-62.
175. Anderson, R.A., S.M. Nelson, and W.H. Wallace, *Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?* Maturitas, 2012. **71**(1): p. 28-33.
176. Pigny, P., *Le dosage plasmatique de l'hormone anti-müllérienne : où en est-on en 2013?* mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie, Endocrinologie, 2014. **16**(1): p. 16-20.
177. Decanter, C., et al., *Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimullerian hormone assay*. Fertil Steril, 2014. **102**(2): p. 483-7.
178. Anderson, R.A., et al., *Prospective study into the value of the automated Elecsys antimullerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool*. Fertil Steril, 2015. **103**(4): p. 1074-1080 e4.
179. Su, H.I., et al., *Comparability of antimullerian hormone levels among commercially available immunoassays*. Fertil Steril, 2014. **101**(6): p. 1766-72 e1.
180. Gougeon, A., *Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles*. Maturitas, 1998. **30**(2): p. 137-42.
181. La Marca, A., et al., *Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period*. Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 684-8.

182. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction*. *Reprod Biomed Online*, 2011. **22**(4): p. 341-9.
183. La Marca, A., et al., *Normal serum concentrations of anti-Mullerian hormone in women with regular menstrual cycles*. *Reprod Biomed Online*, 2010. **21**(4): p. 463-9.
184. La Marca, A., V. Grisendi, and G. Griesinger, *How Much Does AMH Really Vary in Normal Women?* *Int J Endocrinol*, 2013. **2013**: p. 959487.
185. Seifer, D.B., et al., *Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women*. *Fertil Steril*, 2009. **92**(5): p. 1674-8.
186. Schuh-Huerta, S.M., et al., *Genetic variants and environmental factors associated with hormonal markers of ovarian reserve in Caucasian and African American women*. *Hum Reprod*, 2012. **27**(2): p. 594-608.
187. Dolleman, M., et al., *The relationship between anti-Mullerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(5): p. 1946-53.
188. La Marca, A., et al., *Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e57005.
189. Dechanet, C., et al., *Effects of cigarette smoking on reproduction*. *Hum Reprod Update*, 2011. **17**(1): p. 76-95.
190. Sowers, M.R., et al., *Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. **1204**: p. 95-103.
191. Plante, B.J., et al., *The impact of smoking on antimullerian hormone levels in women aged 38 to 50 years*. *Menopause*, 2010. **17**(3): p. 571-6.
192. Freour, T., et al., *Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. **285**(4): p. 1177-82.
193. Freour, T., et al., *Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*. *Reprod Biomed Online*, 2008. **16**(1): p. 96-102.
194. La Marca, A., et al., *Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. **163**(2): p. 180-4.
195. Nardo, L.G., et al., *Anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history*. *Gynecol Endocrinol*, 2007. **23**(8): p. 486-93.
196. Dafopoulos, A., et al., *Smoking and AMH levels in women with normal reproductive history*. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. **282**(2): p. 215-9.
197. Waylen, A.L., G.L. Jones, and W.L. Ledger, *Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis*. *Reprod Biomed Online*, 2010. **20**(6): p. 861-5.
198. La Marca, A., et al., *Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles*. *BJOG*, 2012. **119**(10): p. 1171-9.
199. Freeman, E.W., et al., *Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women*. *Fertil Steril*, 2007. **87**(1): p. 101-6.
200. Steiner, A.Z., et al., *Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users*. *Contraception*, 2010. **81**(3): p. 245-8.
201. Halawaty, S., et al., *Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010. **32**(7): p. 687-90.

202. Skalba, P., et al., *Is the plasma anti-Mullerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **158**(2): p. 254-9.
203. Overbeek, A., et al., *Intra-cycle fluctuations of anti-Mullerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis.* Reprod Biomed Online, 2012. **24**(6): p. 664-9.
204. Deb, S., et al., *Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Mullerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(5): p. 574-80.
205. Streuli, I., et al., *Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids.* Fertil Steril, 2008. **90**(2): p. 395-400.
206. Li, H.W., et al., *Serum anti-mullerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives.* Contraception, 2011. **83**(6): p. 582-5.
207. Somunkiran, A., et al., *Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **134**(2): p. 196-201.
208. Andersen, A.N., et al., *Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment.* Hum Reprod, 2011. **26**(12): p. 3413-23.
209. Kristensen, S.L., et al., *The association between circulating levels of antimullerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women.* Fertil Steril, 2012. **97**(3): p. 779-85.
210. van den Berg, M.H., et al., *Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases.* Hum Reprod, 2010. **25**(6): p. 1520-7.
211. Kallio, S., et al., *Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route.* Fertil Steril, 2013. **99**(5): p. 1305-10.
212. Bentzen, J.G., et al., *Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception.* Reprod Biomed Online, 2012. **25**(6): p. 612-9.
213. Johnson, L.N., et al., *Antimullerian hormone and antral follicle count are lower in female cancer survivors and healthy women taking hormonal contraception.* Fertil Steril, 2014. **102**(3): p. 774-781 e3.
214. Seifer, D.B., V.L. Baker, and B. Leader, *Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States.* Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 747-50.
215. Hansen, K.R., et al., *A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause.* Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 699-708.
216. Hagen, C.P., et al., *Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study.* Hum Reprod, 2012. **27**(3): p. 861-6.
217. Fanchin, R., et al., *High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status.* Hum Reprod, 2005. **20**(4): p. 923-7.
218. van Disseldorp, J., et al., *Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts.* Hum Reprod, 2010. **25**(1): p. 221-7.

219. Hehenkamp, W.J., et al., *Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(10): p. 4057-63.
220. Hadlow, N., et al., *Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response*. Fertil Steril, 2013. **99**(6): p. 1791-7.
221. Sowers, M., et al., *Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles*. Fertil Steril, 2010. **94**(4): p. 1482-6.
222. Broer, S.L., et al., *The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count*. Fertil Steril, 2009. **91**(3): p. 705-14.
223. Broer, S.L., et al., *AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(1): p. 46-54.
224. Broer, S.L., et al., *Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(1): p. 26-36.
225. Bath, L.E., et al., *Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound*. Hum Reprod, 2003. **18**(11): p. 2368-74.
226. Larsen, E.C., et al., *Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l*. Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 417-22.
227. Peigne, M. and C. Decanter, *Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review*. Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 26.
228. Lie Fong, S., et al., *Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies*. Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 674-8.
229. Lawrenz, B., et al., *Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma--evaluation by using antimullerian hormone and retrieved oocytes*. Fertil Steril, 2012. **98**(1): p. 141-4.
230. Decanter, C., et al., *Anti-Mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results*. Reprod Biomed Online, 2010. **20**(2): p. 280-5.
231. Rosendahl, M., et al., *Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age*. Fertil Steril, 2010. **94**(1): p. 156-66.
232. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. Fertil Steril, 2013. **99**(2): p. 477-83.
233. Brougham, M.F., et al., *Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. 2059-67.
234. Morse, H., et al., *Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(4): p. 676-81.
235. Krawczuk-Rybak, M., et al., *The progressive reduction in the ovarian reserve in young women after anticancer treatment*. Horm Metab Res, 2013. **45**(11): p. 813-9.
236. Ataya, K.M., E.F. Pydyn, and A.J. Ramahi-Ataya, *The effect of "activated" cyclophosphamide on human and rat ovarian granulosa cells in vitro*. Reprod Toxicol, 1990. **4**(2): p. 121-5.

237. Lie Fong, S., et al., *Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Mullerian hormone*. Hum Reprod, 2009. **24**(4): p. 982-90.
238. Gracia, C.R., et al., *Impact of cancer therapies on ovarian reserve*. Fertil Steril, 2012. **97**(1): p. 134-40 e1.
239. Anderson, R.A. and D.A. Cameron, *Pretreatment serum anti-mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1336-43.
240. Green, D.M., et al., *Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2677-85.
241. Barton, S.E., et al., *Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies*. Fertil Steril, 2012. **97**(2): p. 381-6.
242. Dillon, K.E., et al., *Pregnancy after cancer: results from a prospective cohort study of cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(12): p. 2001-6.
243. van der Kaaij, M.A., et al., *Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(3): p. 291-9.
244. Steiner, A.Z., et al., *Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(4): p. 798-804.
245. Schmidt, K.T., C.Y. Andersen, and I.P. Committee, *Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas*. J Assist Reprod Genet, 2012. **29**(6): p. 473-7.
246. Letourneau, J.M., et al., *Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer*. Cancer, 2012. **118**(18): p. 4579-88.
247. Jennings, E., et al., *Female fertility preservation: practical and ethical considerations of an underused procedure*. Cancer J, 2008. **14**(5): p. 333-9.
248. Decanter, C. and G. Robin, *[Fertility preservation strategies in young women in case of breast cancer or hematologic malignancy]*. Gynecol Obstet Fertil, 2013. **41**(10): p. 597-600.
249. Bittinger, S.E., et al., *Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue*. Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 803 e3-6.
250. Gronier, H., et al., *Detection of non-Hodgkin's lymphoma in ovarian cortex pieces during the process of cryopreservation*. J Assist Reprod Genet, 2014. **31**(9): p. 1251-5.
251. Friedler, S., et al., *Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2012. **97**(1): p. 125-33.
252. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications*. Fertil Steril, 2013. **99**(7): p. 1994-9.
253. Rienzi, L., et al., *Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study*. Hum Reprod, 2012. **27**(6): p. 1606-12.
254. Turan, V., et al., *Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients*. Fertil Steril, 2013. **100**(6): p. 1681-5 e1.
255. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation*. Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 328-32.

256. Jayaprakasan, K., et al., *Effect of pituitary desensitization on the early growing follicular cohort estimated using anti-Mullerian hormone*. Hum Reprod, 2008. **23**(11): p. 2577-83.
257. Mohamed, K.A., W.A. Davies, and H. Lashen, *Antimullerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate*. Fertil Steril, 2006. **86**(5): p. 1515-7.
258. Meirow, D. and E. Schiff, *Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005(34): p. 21-5.

AUTEUR : DELEPINE-BERTRAND Juliette

Date de Soutenance : Mardi 12 mai 2015

Titre de la Thèse : Suivi longitudinal et systématique de l'hormone anti-müllérienne chez les jeunes patientes traitées pour lymphome : l'âge influence-t-il la récupération ovarienne ?

Thèse - Médecine - Lille - 2015

Cadre de classement : Préservation de la fertilité

DES : Gynécologie Médicale

Mots-clés : AMH, aménorrhée, chimiothérapie, alkylants, lymphome, jeunes adultes

Résumé :

Contexte : La chimiothérapie peut accélérer la déplétion du pool de follicules primordiaux et induire une hypofertilité voire une insuffisance ovarienne prématurée. L'hormone anti-müllérienne (AMH) est à ce jour le meilleur marqueur de la déplétion et de la récupération folliculaire pendant et après chimiothérapie.

Méthode : Etude longitudinale prospective portant sur le suivi de l'AMH avant, pendant et après chimiothérapie de 65 adolescentes et jeunes adultes (AJA) (15-24 ans) et 57 non-AJA (25-35 ans) traitées pour lymphome. Suivi pendant 2 ans après la fin du traitement au CHRU de Lille entre 2006 et 2013. Traitement par un protocole faiblement gonadotoxique (groupe faible) ou fortement gonadotoxique contenant des agents alkylants (groupe fort).

Résultats : Avant chimiothérapie, les AJA avaient une AMH significativement plus élevée que les non-AJA ($p < 0,05$). Néanmoins, l'AMH chute drastiquement juste après la première cure pour atteindre une valeur très basse voire indétectable en fin de chimiothérapie de manière identique dans les deux groupes. L'AMH des patientes traitées par protocole faible augmente progressivement après le traitement et est significativement différente de l'AMH dosée en fin de chimiothérapie dès le 6^e mois de suivi chez les AJA et le 9^e mois de suivi chez les non-AJA ($p < 0,05$). Les AJA traitées par protocole fort ont une récupération partielle de leur fonction ovarienne après un an de suivi (AMH+12 versus AMH en fin de chimiothérapie, $p < 0,05$), contrairement aux non-AJA (AMH+12 : AJA versus non-AJA, $p < 0,05$), qui gardent des valeurs d'AMH qui ne sont pas significativement différentes de celles dosées pendant la chimiothérapie et ce, pendant toute la durée du suivi.

Conclusion : L'étude comparative des groupes AJA versus non-AJA met en évidence une moindre gonadotoxicité dans le groupe AJA. Néanmoins les patientes issues de ce groupe accusent une perte quantitative de leur stock de follicules ovariens quand elles reçoivent des agents alkylants. Ces résultats permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes de toxicité ovarienne de la chimiothérapie et doivent permettre d'avancer dans la réflexion des stratégies de préservation de la fertilité.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr D. DEWAILLY

Asseseurs : Monsieur le Pr P. PIGNY

Monsieur le Pr F. MORSCHHAUSER

Madame le Dr B. BRUNO

Madame le Dr H. SUDOUR-BONNANGE

Directeur : Madame le Dr C. DECANTER