Université de Lille Faculté de Pharmacie de Lille
Année Universitaire 2020/2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 juin 2021
Par Mme Lytras Charlotte

_____

CANCER DU SEIN ET PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

_____

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :
Pr. Jean-Louis CAZIN
Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille),
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques,
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France)
Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : membre élu du conseil central de la section H
Président du Conseil scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur(s) :
Pr. Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille
Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin

Dr. Christine DECANTER
Praticien Hospitalier, Chef du service d'Assistance médicale à la Procréation et de la Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandres

Dr. Audrey MAILLEZ
Praticien Hospitalier, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret

Dr. Isabelle CAMPION,
Docteur en Pharmacie, Pharmacie Campion, Seclin

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations Avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINCON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur Cazin, vous m'avez encadrée et aidée lors de la réalisation de cette thèse. Je vous remercie d'avoir pris le temps de corriger ce travail ainsi que de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur Dine, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et merci pour ces années de cours si enrichissantes et formatrices.

Christine, je vous remercie de m'avoir fait découvrir la préservation de la fertilité. L'idée de rédiger cette thèse s'est imposée comme une évidence après avoir vu le travail que vous réalisez au quotidien à l'hôpital Jeanne de Flandres. Je suis très admirative de ce que vous accomplissez pour toutes ces femmes.

Madame Maillez, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury et de me consacrer du temps.

Madame Campion, vous m'avez fait grandir et mûrir, je vous remercie infiniment de tout le temps que vous m'avez consacré pendant ma sixième année. Je n'aurais pas pu rêver mieux pour clôturer ces années d'études. Je vous suis extrêmement reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi, alors encore un immense merci.

A mes proches,

A mes parents, qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Pour votre amour sans faille et votre soutien à toute épreuve. Merci de tout ce que vous avez fait pour moi, c'est grâce à vous si j'en suis là.

A mes frères et Mathilde, pour nos moments de vie si précieux. Je ne pouvais pas rêver mieux que de grandir à vos côtés.
A Danaé, Oscar, Arthur, Clémentine, pour l'amour et la joie que vous me procurez.

A Baptiste, merci de me soutenir au quotidien, de partager ta vie avec moi et d'être si génial. Aucun mot ne suffiront pour te décrire tout mon amour.

Merci à ta famille, Sophie, Franck, Germain et Claire, pour leur accueil, leur gentillesse et leur soutien.

A mes Pik, cette équipe autour de laquelle nous avons grandi, je vous aime.
A Clara pour ton amour vache sans faille depuis toutes ces années, merci d'avoir toujours répondu présente.
A Claire, pour ton amitié infinie, ta confiance et ton soutien depuis le début.
A Paul, pour ta présence au quotidien
A Joséphine, pour nos rires à en pleurer
A Justine, pour ton optimisme quotidien
A Lou, pour tous tes conseils si précieux
Et tous les autres…

A mes amies de toujours, Marion, Joyce et Louise.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS *13*

TABLE DES MATIÈRES *15*

LISTE DES FIGURES *19*

LISTE DES TABLEAUX *21*

LISTE DES ABRÉVIATIONS *23*

INTRODUCTION *25*

CHAPITRE 1 : LE CANCER DU SEIN *27*

I. Épidémiologie *29*

a) Incidence 29

b) Mortalité 29

c) Survie 30

d) La place du dépistage organisé 31

e) Au niveau international 32

II. Dépistage *32*

a) Facteurs de risque 32

b) Le dépistage organisé 34

c) Le dépistage individuel 37

III. Diagnostic *39*

a) Les circonstances de découverte 39

b) L'examen clinique 39

c) La mammographie 40

d) La biopsie mammaire 40

e) L'examen anatomo-pathologique 41

f) Gradation et stadification des cancers du sein 42

g) L'exploration oncogénétique 46

IV. Stratégie thérapeutique 48

a) Carcinome lobulaire in situ 48

b) Carcinome canalaire in situ 48

c) Carcinome infiltrant et/ou métastatique 51

V. Surveillance.....55

CHAPITRE 2 : LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ 57

I. La préservation de la fertilité.....59

a) Définition 59

b) Historique..... 60

c) Cadre légal..... 60

d) Les recommandations actuelles 61

II. Impact des traitements du cancer sur la fertilité.....63

a) Introduction 63

b) Chimiothérapie..... 64

III. Comment ? 72

a) Suivi de la réserve ovarienne : dosages hormonaux et comptage folliculaire 72

b) La cryopréservation embryonnaire 76

c) La cryopréservation d'ovocytes matures..... 78

d) La cryopréservation de tissu ovarien..... 80

e) La congélation d'ovocytes immatures et la maturation ovocytaire in vitro..... 82

f) Cas particuliers du cancer du sein avec mutation du gène BRCA 1 ou BRCA 2..... 86

IV. La place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins 86

a) Un soutien accessible au quotidien..... 86

b) La formation aux protocoles de stimulation ovarienne à l'officine 89

c) Le bon usage des médicaments délivrés pour la stimulation ovarienne..... 90

d) Le lien ville - hôpital..... 97

CONCLUSION 99

BIBLIOGRAPHIE.....101

ANNEXES 107

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année (1990-2018) (1)

Figure 2 : Evolution du taux national de participation au dépistage organisé du cancer du sein (2)

Figure 3 : Chronologie du dépistage organisé (3)

Figure 4 : Classification des degrés de risque de développer un cancer du sein (3)

Figure 5 : Recommandations des conduites à tenir selon le degré du risque de cancer du sein (3)

Figure 6 : Organigramme décisionnel d'exploration d'oncogénétiques par tranches d'âge (3)

Figure 7 : Organigramme décisionnel de la stratégie thérapeutique dans le carcinome canalaire in situ (4)

Figure 8 : Organigramme décisionnel de l'indication d'une exploration ganglionnaire (4)

Figure 9 : Organigramme décisionnel de traitement chirurgical après traitement médical néoadjuvant (4)

Figure 10 : Mécanismes par lesquels les agents de chimiothérapie peuvent provoquer la mort cellulaire : au niveau du noyau en endommageant l'ADN ou en interférant avec la transcription et la réplication de l'ADN mais aussi au niveau des mitochondries en induisant la libération du cytochrome C dans le cytoplasme. Ces différentes voies se croisent et provoquent la mort cellulaire. Schéma A : voie d'action regroupant les agents de chimiothérapie en synergie. Schéma B : voie pour chaque médicament pris individuellement (d'après Morgan et al.) (5)

Figure 11 : Impact de la chimiothérapie sur les follicules (5)

Figure 12 : Théorie du « Burn out » (6)

Figure 13 : De la génotoxicité à la mutagenèse (6)

Figure 14 : La folliculogénèse (7)

Figure 15 : Réserve ovarienne et développement folliculaire (8)

Figure 16 : Suivi des femmes ayant un cancer du sein au centre de préservation ovarienne et observatoire de la fertilité (9)

Figure 17 : Protocole de stimulation avant préservation au Centre de préservation de la fertilité à Jeanne de Flandres (10)

Figure 18 : Photographie de fragments ovariens dans le cadre d'une cryopréservation de tissu (11)

Figure 19 : Échographie lors d'une ponction ovocytaire par voie transvaginale pour MIV (11)

Figure 20 : Les stratégies de préservation de la fertilité féminine dans le cancer du sein (12)

Figure 21 : Présentation du stylo Gonal-F® (13)

Figure 22 : Présentation du stylo Puregon® (14)

Figure 23 : Présentation de l'Orgalutran (15)

Figure 24 : Mécanisme d'action d'un analogue de la GnRH (60)

Figure 25 : Présentation du Decapeptyl (16)

Figure 26 : Présentation de l'Ovitrelle (17)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les risques de cancer en fonction de la mutation génétique (en %) (15)

Tableau 2 : Classification TNM de l'AJCC : Tumeur primaire (T) (3)

Tableau 3 : Classification TNM de l'AJCC : Ganglions (N) (3)

Tableau 4 : Classification TNM de l'AJCC : Métastases (M) (3)

Tableau 5 : Classification UICC (4)

Tableau 6 : Identification des 3 groupes pronostiques du cancer du sein (4)

Tableau 7 : Risque d'infertilité selon les traitements par maladie (18)

Tableau 8 : Risque de gonadotoxicité selon les protocoles de chimiothérapie utilisés (19)

Tableau 9 : Critères de sélection pour la cryopréservation de tissu ovarien selon Edinburgh (12)

Tableau 10 : Les avantages et les inconvénients de la greffe de tissu ovarien selon les sites de transplantation (20)

Tableau 11 : Résumé des techniques de préservation de la fertilité selon le contexte de la patiente (12)

Tableau 12 : Tableau indiquant le volume de Gonal-F® à administrer selon la dose prescrite, avec un stylo de 1050 UI/1,75 mL (59)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle

CRCDC : Centres Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers

ACR : American College of Radiology

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

RH : Récepteur Hormonal

RE : Récepteur aux Œstrogènes

RP : Récepteur à la Progestérone

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

AJCC : American Joint Committee on Cancer

UICC : Union for International Cancer Control

DCIS : Cancer Canalaires *In Situ*

CLIS : Cancers Lobulaires *In Situ*

BRCA : BReast CAncer

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

AMH : Hormone Antimüllérienne

LH : Hormone Lutéinisante

FSH : Hormone Folliculostimulante

GnRh : Gonadotrophin Releasing Hormone

ASMR : Comité éthique de la société américaine de médecine de la reproduction

IOP : Insuffisance Ovarienne Prématurée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CFA : Comptage Follicules Antraux

UI : Unités internationales

INTRODUCTION

En France, on recense 382 000 nouveaux cas de cancers en 2019.
Le cancer du sein représente la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme en 2019. De plus, il figure en tête dans la liste des cancers les plus meurtriers. Plus de 10 millions de femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées chaque année à se faire dépister mais, malheureusement, le taux national de participation au dépistage organisé est descendu à 50,3 % en 2018 face à 52,1 % en 2014. Mi – 2018, le ministère des Solidarités et de la Santé a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) pour définir le cadre de la consultation de prévention et de dépistage à 25 ans. Ceci permettra d'analyser le contexte familial et personnel de chaque personne, ainsi que de leur expliquer les modalités de dépistage et de surveillance adaptées pour le cancer du sein (1, 2).

Lors de mon stage hospitalo-universitaire au sein de l'hôpital Jeanne de Flandres, j'ai découvert le Centre d'Aide Médicale à la Procréation. Ce Service a pour mission, dans les Hauts de France, de permettre l'accès à un suivi régulier de la réserve ovarienne, ainsi qu'aux différentes techniques de préservation de la fertilité. Suite à ce stage de six mois effectué au sein de ce Service, j'ai développé une curiosité et un intérêt pour cette spécialité, ceci me conduisant donc à la rédaction de cette thèse.

Les anticancéreux, selon leurs natures chimiques et la durée de leurs utilisations, peuvent provoquer une insuffisance ovarienne prématurée, dite « IOP », engendrant l'infertilité. On parle d'IOP lors d'une défaillance des fonctions ovariennes chez une femme âgée de moins de 40 ans.
En 2017, en France, une étude a estimé que 17 200 personnes en âge de procréer sont atteintes d'un cancer pouvant mettre en danger leur fertilité (21).
En 2018, en France métropolitaine, seulement 11,9 % des femmes et 17,6 % des hommes parmi les personnes de moins de 40 ans se sont vu proposer un bilan de fertilité suite à un cancer (2, 69).
De plus, depuis quelques années, l'âge de la première grossesse ne fait que s'accroître et c'est pour ces raisons que l'oncofertilité fait désormais partie intégrante du parcours de soins des femmes atteintes du cancer du sein.

Il faut savoir qu'on estime à 10 % le nombre de cancers du sein apparaissant avant l'âge de 40 ans ; ce qui représente 3 000 femmes chaque année en France (6, 7).
La majorité de ces femmes devront alors avoir recours à une chimiothérapie et certaines à une hormonothérapie, parfois durant quelques années.
Ces traitements affectent la fertilité de ces patientes en âge de procréer, d'une part par la gonadotoxicité des protocoles de soins utilisés et d'autre part par le fait de devoir différer le projet de grossesse de 3 à 5 ans, ce qui est loin d'être anodin quand on constate que l'âge médian du diagnostic, chez les femmes jeunes, est de 33 ans. La question de la préservation de la fertilité est alors évoquée. Il existe, à Lille, un Institut de suivi dans le cadre du projet « Elle va guérir puis voudra un enfant » (22).

Selon l'ASCO (Société Américaine d'Oncologie Clinique), « tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilité liés à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas » (23).
Malgré cela, le rapport « Les conséquences des traitements des cancers et la préservation de la fertilité », publié par l'INCa et l'Agence de la biomédecine, soulignait le fait que l'accès à la préservation de la fertilité pour tous les patients atteints de cancer n'était pas encore systématiquement effectif, malgré nos connaissances sur le sujet (10, 11).

J'ai donc choisi, à travers cette revue de littérature, d'étudier la préservation de la fertilité chez les jeunes femmes présentant un cancer du sein.

La première partie de cette thèse consistera en un état des lieux exhaustif des connaissances sur le cancer du sein.

Dans une seconde partie, nous étudierons les conséquences que peuvent avoir les anticancéreux sur la fonction ovarienne à travers l'évolution de ses différents marqueurs. Nous découvrirons ensuite les différentes stratégies possibles permettant la préservation de la fertilité chez ces patientes atteintes du cancer du sein.

S'il est difficile de positionner le pharmacien d'officine dans cette prise en charge, nous verrons, en conclusion, à quel point il peut être une aide précieuse dans le quotidien bouleversé de ces jeunes femmes.

CHAPITRE 1 : LE CANCER DU SEIN

I. Épidémiologie

a) Incidence

Parmi les 177 400 nouveaux cas de cancer chez la femme en France en 2019, le cancer du sein est le 2ème cancer le plus fréquent dans la population générale. Il représente 15 % de l'ensemble des cancers et provoque près de 8 % des décès tous cancers et tous sexes confondus (2, 12).

Le cancer du sein reste, de loin, le plus fréquent des cancers découverts en 2018, chez la femme avec 58 459 nouveaux cas, devant les cancers colorectaux et les cancers du poumon. Il représente 32 % de l'ensemble des cancers incidents féminins, dont près de la moitié sont détectés chez les femmes de plus de 65 ans et les 58 % restants chez les femmes entre 50 et 74 ans (1, 24).
De 1990 à 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a pratiquement doublé, puisqu'il est passé de 30 000 à 58 400 nouveaux cas annuels. Ceci serait attribuable notamment au vieillissement de la population, ainsi qu'à la hausse des risques (1).

Malgré une tendance à la baisse sur la période de 2003 à 2010, on note une récente augmentation du taux d'incidence de 0,6 % par an en moyenne, entre 2010 et 2018 (toutes les classes d'âge étant concernées à l'exception des femmes de 60 ans). La diminution du taux d'incidence entre 2003 et 2010 (notamment chez les femmes entre 55 et 64 ans) était justifiée par l'augmentation du dépistage, ainsi que la diminution nette de la prescription des traitements hormonaux dans le cadre de la ménopause (1, 24).

b) Mortalité

Le cancer du sein figure également en tête des cancers les plus meurtriers de 2018, avec 12 146 décès estimés en 2018, soit 14 % des décès par cancer chez la femme (1, 13).
En 2018, l'âge médian du décès était de 74 ans. 73 % des décès provoqués par le cancer du sein surviennent chez la femme de 65 ans ou plus et 42 % surviennent chez la femme entre 50 et 74 ans. Il faut savoir qu'en 2018, on dénombrait 214 décès chez les femmes âgées de moins de 40 ans (1, 24).

Le taux de mortalité diminue de 1,3 % par an en moyenne entre 1990 et 2018. Cette baisse de mortalité est liée aux avancées thérapeutiques, notamment en matière de traitement ainsi qu'à la plus grande précocité de diagnostic étant justifiée, en partie, par une sensibilisation des femmes et des professionnels de santé en hausse (Figure 1) (1, 12).

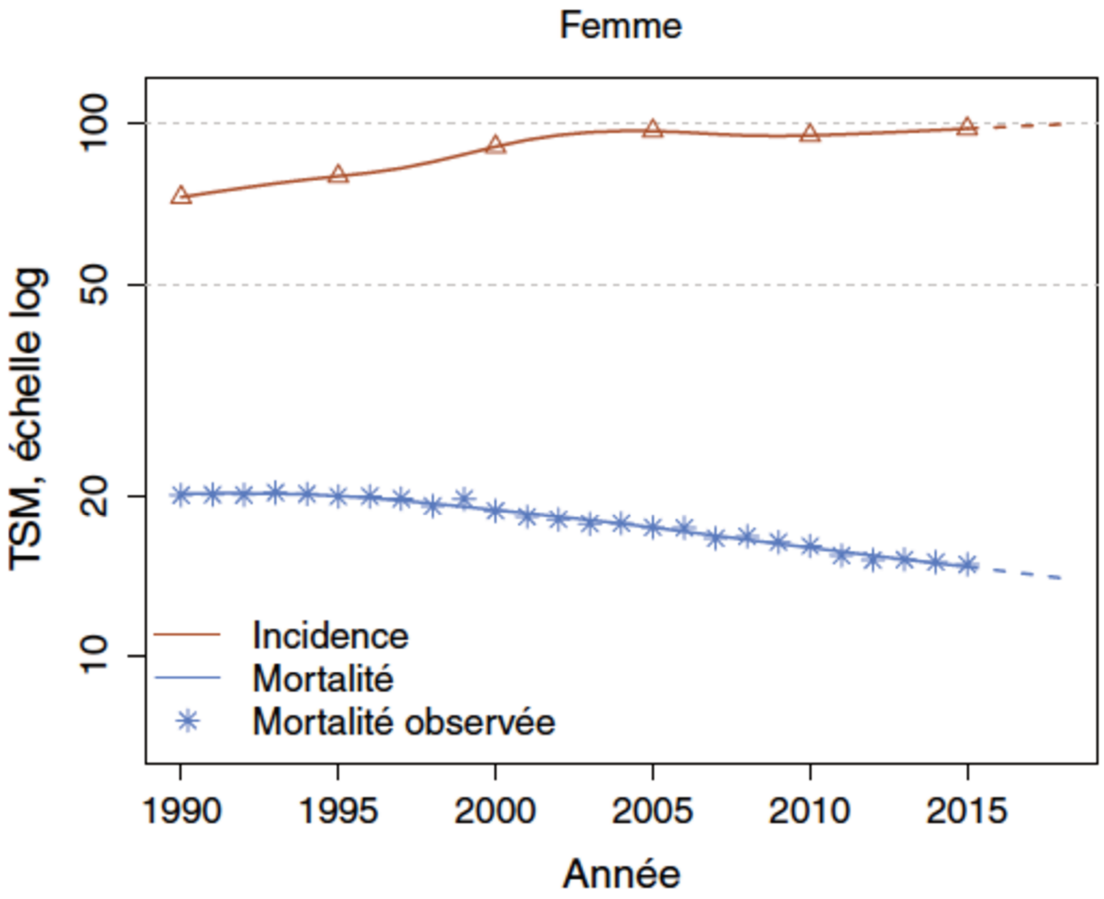


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année (1990-2018) (1)

c) *Survie*

La survie nette standardisée (c'est-à-dire celle que l'on observerait si la seule cause de décès des patients atteints de cancer était le cancer) à 5 ans (entre 2005 et 2010) est estimée à 87 % et à 10 ans (entre 1989 et 2010) à 76 % (1).

La survie s'améliore donc nettement ces dernières années. Cette amélioration est due notamment à une plus grande précocité des diagnostics (grâce au développement en

matière de dépistage et de diagnostic) et aux progrès des stratégies thérapeutiques mises en place au cours du temps.

d) La place du dépistage organisé

Plus de 10 millions de femmes de 50 à 74 ans reçoivent, tous les deux ans, une invitation au dépistage organisé du cancer du sein.
On remarque pourtant une participation en légère baisse face aux années précédentes. En effet, en 2017, on se situait à 49,9 % de participation, face à 50,7 % en 2016, 51,5 % en 2015 et 52,1 % en 2014 au niveau national (Figure 2).

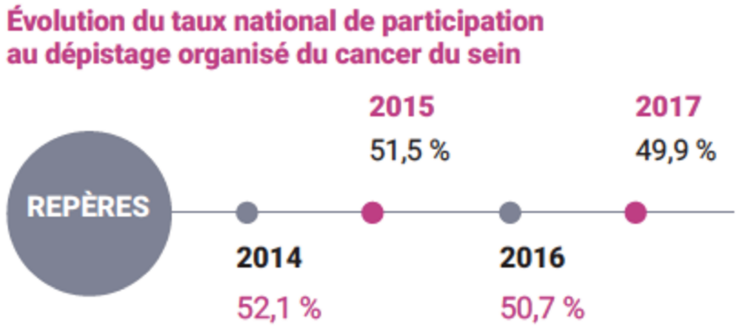


Figure 2 : Evolution du taux national de participation au dépistage organisé du cancer du sein (2)

Soixante pour cent des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce en France, notamment chez les personnes de moins de 75 ans. En 2018, l'âge médian au diagnostic était de 63 ans.
Malheureusement, 10 % des cancers du sein sont encore diagnostiqués à un stade avancé.
Ce programme de dépistage organisé a permis, entre 2015 et 2016 de détecter 38 905 cas de cancers invasifs et de carcinomes canalaires *in situ*, cela représentant 7,5 % des femmes dépistées.
Parmi les cancers *in situ* détectés, 11,7 % sont retrouvés chez des femmes effectuant leur premier dépistage et 14,2 % chez des femmes ayant déjà effectué des dépistages auparavant (2).

e) Au niveau international

Le cancer du sein représente 16 % des cancers chez la femme, au niveau mondial, et reste donc le cancer de la femme le plus fréquent.
Les taux d'incidence les plus élevés sont notamment observés dans les zones les plus développées, comme l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et de l'Ouest, ainsi que l'Australie. Les taux d'incidence les plus faibles sont, quant à eux, constatés dans les pays africains.
Cependant, les taux de mortalité sont plus élevés dans les pays les moins développés, ce qui s'explique par l'absence de campagne de dépistage organisé, ainsi que de traitements appropriés (25).
La France se classe parmi les pays avec les taux de survie les plus élevés en Europe (1).

Dans cette thèse, nous allons nous focaliser sur les femmes âgées de moins de 40 ans, atteintes du cancer du sein. Nous allons voir que le cancer du sein de la femme jeune a des caractéristiques différentes et apparait généralement de façon plus agressive (26).

II. Dépistage

a) Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle.
On peut classer les 4 principaux facteurs de risque de la façon suivante :

- l'âge : 80 % des cancers du sein sont retrouvés chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Le risque relatif de cancer du sein est supérieur à 4 chez les femmes de plus de 50 ans en comparaison aux femmes de moins de 50 ans (27).
- les antécédents médicaux personnels (cancer du sein, des ovaires et/ou de l'endomètre, irradiation thoracique médicale à haute dose). Le sur-risque de cancer du sein est majoré lorsqu'une femme de moins de 40 ans a déjà eu un cancer du sein. Chez ces femmes, le risque relatif de cancer du sein controlatéral est majoré en cas d'antécédent familial et d'IMC élevé.

- les antécédents médicaux familiaux (cancers invasifs) : le sur-risque de cancer du sein augmente notamment avec le nombre d'antécédents familiaux de cancer du sein, ainsi que la précocité de celui-ci.
- les prédispositions génétiques : selon le contexte, une consultation d'oncogénétique peut être proposée en cas de suspicion d'un syndrôme héréditaire. Il faut savoir que 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique. On estime que 2 femmes sur 1 000 sont porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (Tableau 1) (3, 7).

Risque de cancer en fonction de la mutation génétique (en %)		
	BRCA1	BRCA2
Risque de cancer du sein < 70 ans	51 à 75	33 à 54
Risque de cancer de l'ovaire < 70 ans	22 à 51	4 à 18
Risque de cancer du sein < 45 ans	25 à 40	7 à 20
Risque de cancer de l'ovaire < 45 ans	10	1
Risque annuel de cancer du sein controlatéral	4 à 6	2 à 4
Risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein	24	8

Tableau 1 : Les risques de cancer en fonction de la mutation génétique (en %) (3)

D'autres facteurs, encore discutés, peuvent venir favoriser l'apparition d'un cancer du sein tels que :

- les traitements hormonaux de la ménopause ou les traitements hormonaux substitutifs
- la durée de l'exposition de l'organisme aux hormones
- le sexe (moins de 1 % de tous les cancers du sein concerne les hommes)
- la densité mammaire radiologique, après la ménopause, lorsqu'elle est supérieure à 75 %
- le tabac
- l'alcool
- le surpoids et l'obésité (notamment chez la femme ménopausée)
- la sédentarité
- l'augmentation de l'âge du premier enfant
- les perturbateurs endocriniens … (3, 7)

Il faut cependant être vigilant, car il existe encore beaucoup d'incertitudes quant au rôle et au poids de certains de ces facteurs dans l'incidence du cancer du sein.
En effet, un patient peut avoir un ou plusieurs facteurs de risque et ne jamais développer de cancer du sein ou au contraire, peut ne présenter aucun facteur de risque, mais tout de même en développer un.

b) Le dépistage organisé

Un dépistage consiste en la recherche d'une pathologie chez une personne en bonne santé apparente.
Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein a vu le jour en 2004.
Ses objectifs sont de réduire à minima la mortalité liée au cancer du sein ainsi que d'améliorer les informations et la qualité des soins des patientes. Il vise également à garantir l'égalité d'accès au dépistage sur l'ensemble du territoire (28).
Le dépistage organisé permet l'éventuelle détection d'une anomalie avant d'en percevoir les symptômes, le but étant d'agir de la manière la plus précoce possible pour augmenter nettement les chances de guérison en utilisant des traitements plus efficaces et moins agressifs. C'est un acte remboursé à 100 % par la Caisse d'Assurance Maladie sans avance de frais (1).

Depuis le 1er Janvier 2019, ce programme est coordonné au niveau régional par les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) (29).

Actuellement, la Haute Autorité de Santé émet les recommandations suivantes :
« Le dépistage organisé du cancer du sein est recommandé aux femmes de 50 à 74 ans, sans symptômes ni facteurs de risque particulier. Ces femmes sont invitées, par courrier, tous les 2 ans, à réaliser une mammographie et un examen clinique par un radiologue agréé . » (3, 16)

Le dépistage consiste en l'examen clinique de la patiente, complété d'une mammographie comportant 2 radiographies par sein.

L'examen clinique permet de repérer la présence d'une masse palpable dure, régulière, indolore et semblant être fixée dans le sein et/ou d'une galactorrhée anormale et/ou d'une adénopathie axillaire sus ou sous-claviculaire.
La mammographie est l'examen de référence en ce qui concerne les lésions du sein. Si les clichés ne montrent aucune anomalie, ils sont classés ACR1 ou 2 et on procède à une seconde lecture encadrée, par sécurité. Si aucune anomalie n'est détectée, le dépistage sera à renouveler 2 ans plus tard. Au contraire, si une anomalie est détectée, les clichés sont classés ACR 4 ou 5 et on entre dans la démarche de diagnostic (Figure 3).

L'avantage considérable du dépistage est une survie à 5 ans de 99 % en cas de détection précoce. Au contraire, si la détection se fait au stade métastasique, la survie à 5 ans n'est plus que de 26 %. En conclusion, plus la détection du cancer du sein est précoce, moins les traitements seront lourds et agressifs donc moins il y aura de conséquences sur la santé globale de la patiente.
Cependant, le dépistage ne permet pas encore de poser des prédictions sur l'évolution du cancer lors de sa découverte ; le début d'un « surdiagnostic » se pose (Figure 3) (7, 16).
On parle de surdiagnostic lors de la découverte de lésions cancéreuses qui n'évoluent pas systématiquement en cancer infiltrant au cours de la vie de la patiente (57).

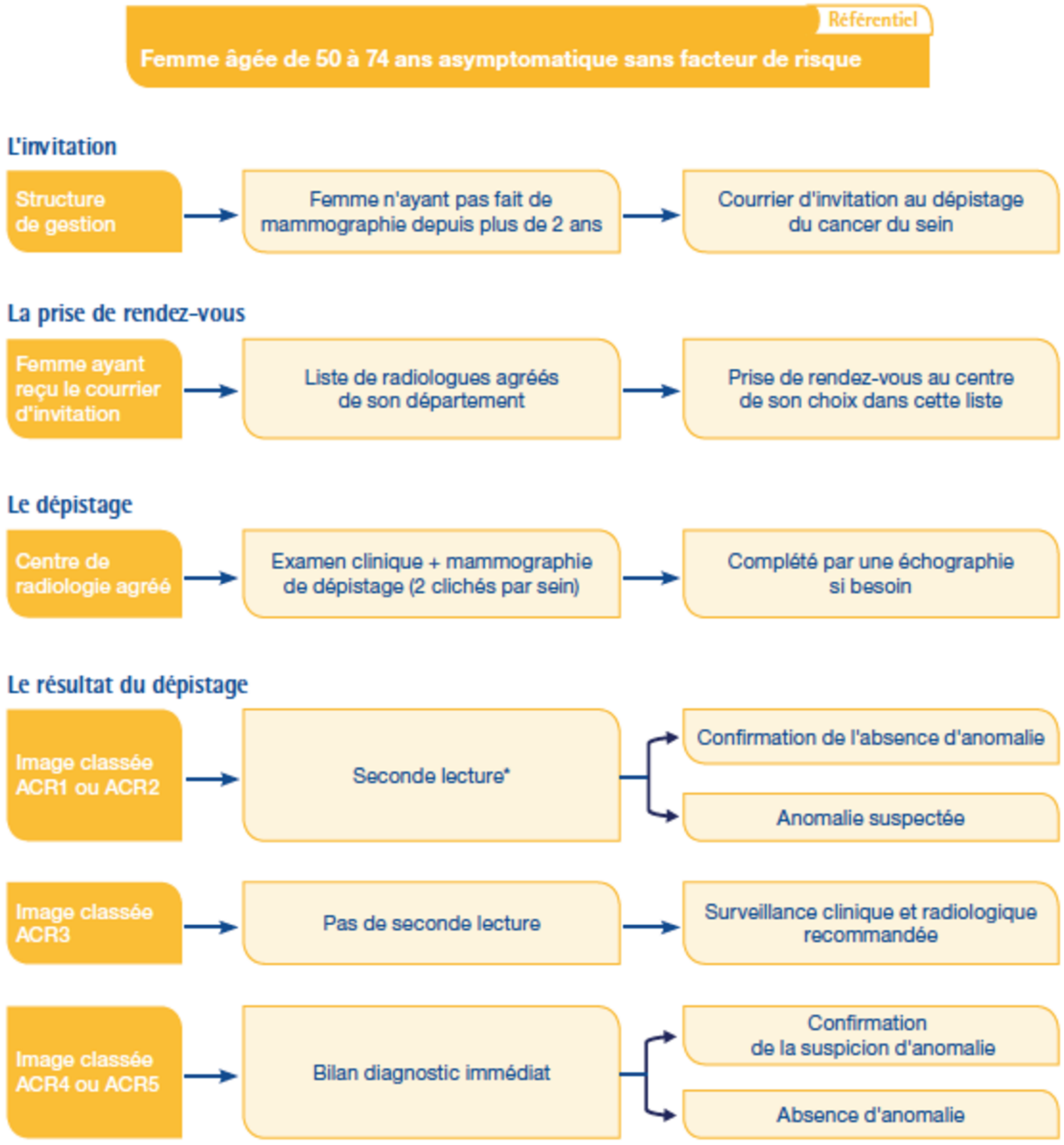


Figure 3 : Chronologie du dépistage organisé (3)

c) *Le dépistage individuel*

Il concerne les femmes ne bénéficiant pas de la campagne de dépistage organisé, c'est-à-dire celles qui présentent les facteurs de risque retenus par la HAS (Figure 4) :

- antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome *in situ*,
- antécédent d'irradiation thoracique à haute dose pour une maladie de Hodgkin,
- antécédent familial de cancer du sein dont le score d'Eisinger (score d'indication de consultation d'oncogénétique) est supérieur ou égal à 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 non informative dans la famille OU recherche initiale non réalisée,
- antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ* (30).

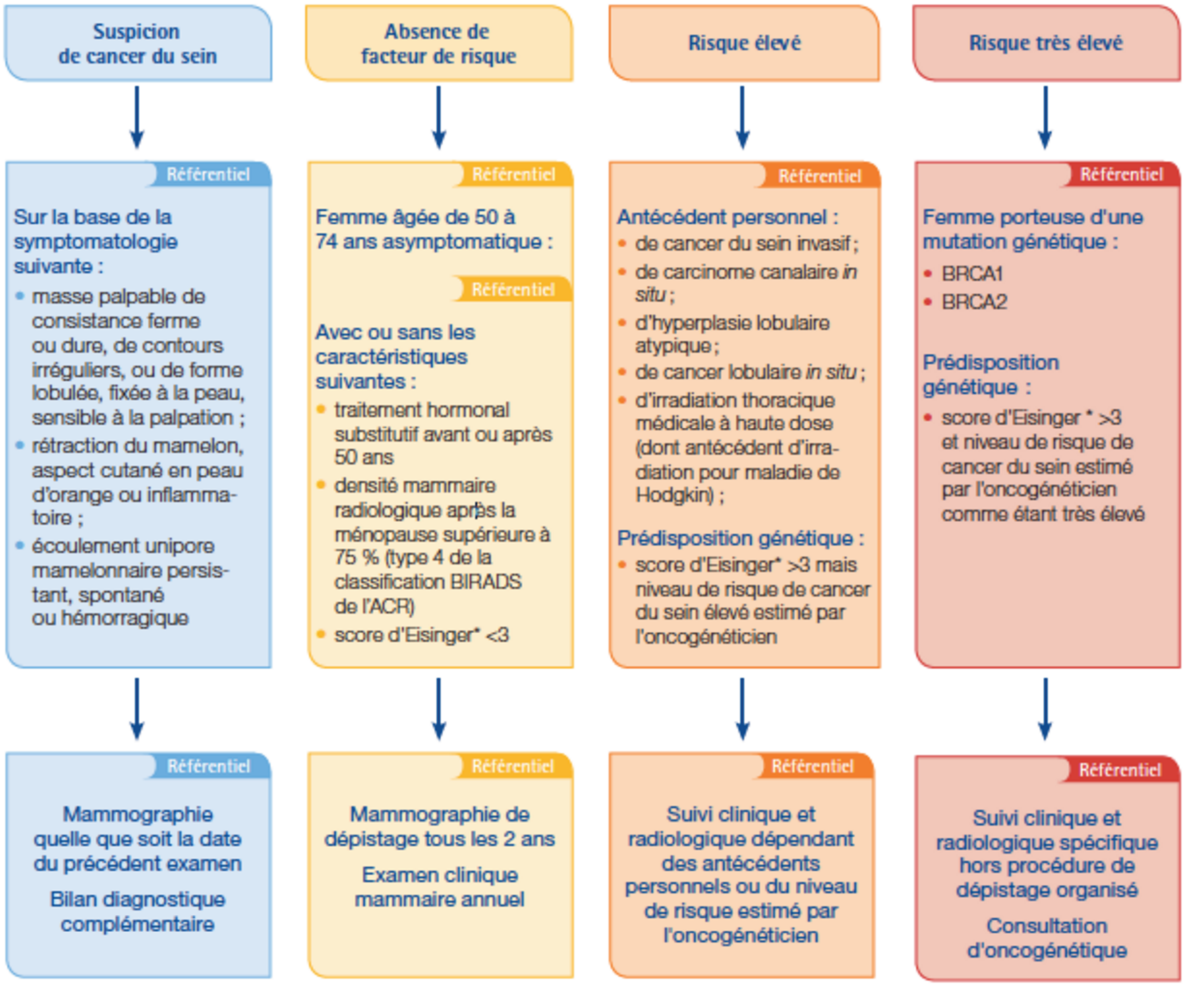


Figure 4 : Classification des degrés de risque de développer un cancer du sein (3)

Ci-dessous *(Figure 5*), nous retrouvons donc la conduite à tenir pour chaque femme étant à risque de développer un cancer du sein :

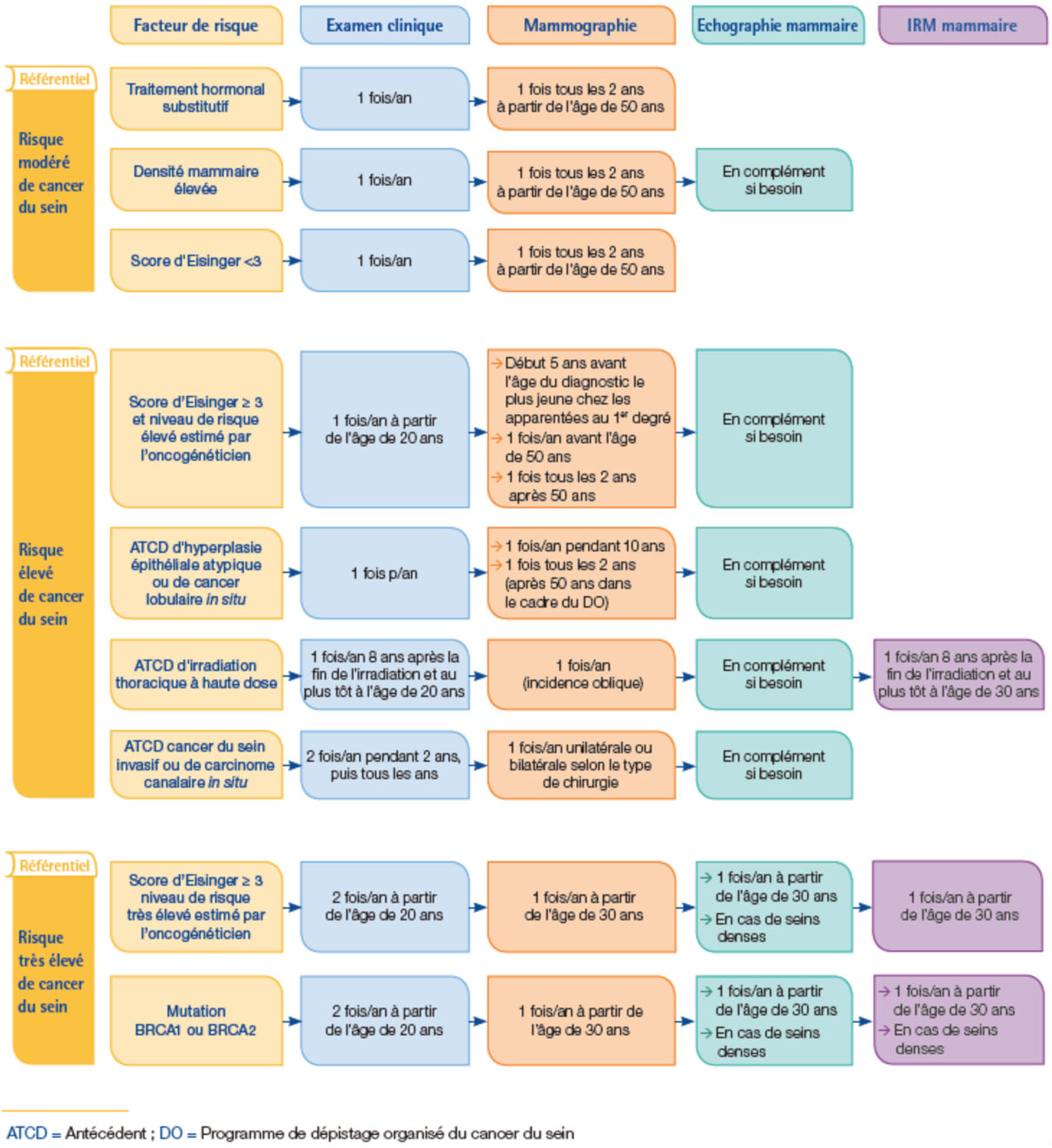


Figure 5 : Recommandations des conduites à tenir selon le degré du risque de cancer du sein (3)

III. Diagnostic

a) Les circonstances de découverte

La plupart du temps, le cancer du sein asymptomatique est découvert lors du dépistage ou d'un contrôle de routine chez le gynécologue.
Il arrive également fréquemment que les patientes s'alertent elles-mêmes face à des signes cliniques évocateurs tels que :

- un nodule palpable plutôt dur, régulier et semblant être « fixé » dans le sein,
- un écoulement spontané anormal au niveau du mamelon,
- une adénopathie axillaire,
- une inflammation, un œdème ou une irrégularité de la peau au niveau du mamelon…

Il n'est pas rare que le cancer soit détecté au stade avancé métastasique laissant place à une diversité de signes cliniques (3, 19).

b) L'examen clinique

Quand une anomalie est détectée, la patiente est directement orientée chez un oncologue qui réalisera un interrogatoire ainsi qu'un examen clinique.
L'interrogatoire consiste à s'informer sur le statut ménopausique de la patiente, sur les antécédents personnels et familiaux de cancers (notamment gynécologiques), sur la prise de traitement hormonal (sous toutes formes), sur les facteurs de risque de la patiente et sur l'évolution des symptômes cliniques s'ils sont présents (rapidité de l'évolution, chronologie, signes inflammatoires locaux…) (3).

Ensuite le médecin procède à l'examen clinique consistant à évaluer la taille de la masse tumorale, sa mobilité, sa localisation, l'aspect de la peau, la forme du mamelon et de l'aréole. Il va également palper les ganglions au niveau axillaire et sus-claviculaire puis rechercher les possibles signes d'extension de la tumeur (douleurs osseuses, troubles pulmonaires etc…). Un cancer est suspecté face à un nodule irrégulier/régulier indolore dur et fixé dans le sein (3, 19).

c) La mammographie

La mammographie bilatérale est l'examen de référence dans le diagnostic du cancer du sein. C'est une radiographie des seins permettant de détecter d'éventuelles anomalies.
Deux clichés sont réalisées par sein, puis les images sont classées en catégories appelées American College of Radiology, dite « ACR », selon le degré de suspicion pathologique.
Les catégories 1 et 2 sont soit des images normales, soit des images bénignes, ne nécessitant aucune surveillance particulière, tandis que la catégorie 3 rassemble les images où il existe une anomalie probablement bénigne, mais nécessitant une surveillance à court terme (microcalcifications régulières peu nombreuses, asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à la graisse etc.). Au-delà de la catégorie 3, il s'agit de clichés suspects exigeant un bilan plus approfondi pour pouvoir poser le diagnostic. Les images classées ACR 5 entrent directement dans une procédure diagnostique avec une prise en charge thérapeutique en fonction des résultats. En cas de masse visible ou de seins denses, le radiologue procède à une échographie permettant de préciser la nature d'une lésion potentiellement repérée par la mammographie (3, 19).

d) La biopsie mammaire

Cet examen est systématique en cas de clichés mammographiques classés ACR 4 ou 5, dans le but de confirmer le diagnostic et de préciser le statut des récepteurs hormonaux ainsi que le statut HER2. La protéine HER2 est un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, si ce récepteur se retrouve sur une cellule cancéreuse, il favorise la croissance rapide de celle-ci, et en conséquence, accélère la prolifération du cancer.

On distingue la microbiopsie percutanée pour les masses ou opacités suspectes, de la macrobiopsie percutanée pour des foyers de microcalcifications.

La microbiopsie permet de prélever des fragments tissulaires comportant un grand nombre de cellules (représentatif de la lésion). Cependant, ce prélèvement est limité à une zone de 1 mm de diamètre. Par conséquent, si la masse est solide et bien circonscrite, il permettra d'établir le caractère malin ou bénin de la tumeur. Mais si la masse n'est pas « nette », le

prélèvement sera probablement incomplet et devra être complété d'une biopsie chirurgicale.

La macrobiopsie permet de prélever beaucoup plus de tissu mammaire. Il faut faire très attention aux images mammographiques car elles peuvent parfois mal cibler la zone de prélèvement (image mal limitée ou zone de microcalcifications très fines).

La biopsie chirurgicale consiste à analyser la tumeur au microscope pendant l'opération. On la qualifie donc d'examen histologique extemporané. Cette biopsie peut être qualifiée de diagnostique si l'on prélève juste un fragment de la tumeur ou d'exérèse et si l'on retire totalement le nodule avec des marges de sécurité autour (3, 19).

e) L'examen anatomo-pathologique

C'est un examen histologique capital, permettant de déterminer si la lésion biopsiée est cancéreuse et de la caractériser (caractère invasif, histologie, grade histopronostique) pour orienter la stratégie thérapeutique. Il permet de détecter si les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone pour caractériser la tumeur d'hormonosensible ou non, et ainsi établir les critères prédictifs de réponse aux différents traitements. Notamment :

- Les cancers HER2+ / RH- ont des récepteurs uniquement au facteur de croissance HER2
- Les cancers de type luminal A ont des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP) mais pas de récepteur HER2
- Les cancers de type luminal B ont des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone et parfois des récepteurs HER2
- Les cancers triple négatifs n'ont aucun de ces récepteurs : œstrogènes, progestérone et HER2.

Une fois le diagnostic posé, la patiente est adressée avec son dossier complet (notamment les résultats de la biopsie) à un oncologue pour un avis spécialisé.

f) Gradation et stadification des cancers du sein

1) Classification TNM

Dans un premier temps, on classifie la tumeur selon la classification TNM, également nommée « *Tumor, Nodes, Metastasis* » (7ème édition de 2010 actuellement en vigueur) issue de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cette classification se déroule en 3 étapes distinctes ; on caractérise la tumeur puis les ganglions régionaux et enfin les métastases à distance. Dans les tableaux 2, 3 et 4, nous retrouverons les différents critères permettant cette classification (3).

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome *in situ*
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire *in situ*
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire *in situ*
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm < microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

Tableau 2 : Classification TNM de l'AJCC : Tumeur primaire (T) (3)

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

RT-PCR : *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* ; CMI : chaîne mammaire interne

Tableau 3 : Classification TNM de l'AJCC : Ganglions (N) (3)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 4 : Classification TNM de l'AJCC : Métastases (M) (3)

2) Stadification des cancers du sein

Suite à cette caractérisation, le médecin référent fait concorder les résultats obtenus pour définir le stade du cancer. C'est la classification UICC (Tableau 5) :

- Le stade 0 correspond à un carcinome du sein *in situ*, cette dénomination englobe les cancers canalaires *in situ* (DCIS) et les cancers lobulaires *in situ* (CLIS) ainsi que la maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.
- Le stade I correspond à un carcinome infiltrant de diamètre $\leq$ 2 cm.
- Le stade II englobe les cancers infiltrant de diamètre > 2 cm, sans métastase à distance ni envahissement ganglionnaire ainsi que les cancers infiltrant de diamètre compris entre 1 et 5 cm, sans métastase à distance mais avec 1 à 3 ganglions envahis.
- Le stade IIIA correspond à un cancer du sein infiltrant de diamètre compris entre 1 et 5 cm et avec, soit 4 à 9 ganglions envahis ou avec la présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente ; soit sans ganglion axillaire envahi mais avec la présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne.

  Ce stade définit également le cancer infiltrant dont le diamètre est > 5 cm, sans métastase à distance, mais avec 1 à 9 ganglions envahis +/- ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne.
- Le stade IIIB correspond à un cancer du sein infiltrant, quelle que soit la taille, avec envahissement de la paroi thoracique ou de la peau ou des deux.

  Il peut également caractériser un cancer infiltrant de diamètre > 5 cm, sans métastase à distance avec 1 à 9 ganglions envahis +/- ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne.
- Le stade IIIC correspond à un cancer du sein infiltrant, quelle que soit la taille, avec une atteinte ganglionnaire définie par plus de 10 ganglions axillaires envahis et une atteinte des ganglions sous et/ou sus-claviculaires, ou une atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes.
- Le stade IV correspond à un cancer métastatique, quelle que soit sa taille, avec une atteinte ganglionnaire et des métastases à distance (3, 20).

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	qqsN	M0
	qqsT	N3	M0
Stade IV	qqsT	qqsN	M1

Tableau 5 : Classification UICC (4)

<u>Rappel</u> : T = tumeur ; N = nodule ; M = métastase

g) L'exploration oncogénétique

Une consultation d'oncogénétique peut être proposée, dès le diagnostic initial de cancer du sein posé, si les résultats d'analyse sont susceptibles de modifier l'indication de la chirurgie ou de permettre l'accès à des thérapies spécifiques plus adaptées (Figure 5).
Lorsque l'on diagnostique un cancer du sein chez une patiente, l'oncologue l'interroge toujours sur les antécédents de cancers du sein dans la famille. On suspecte un syndrôme héréditaire dans les cas suivants :

- S'il y a eu 1 cas de :
    - cancer du sein bilatéral ou multifocal avant l'âge de 40 ans,
    - cancer du sein chez un homme,
    - cancer de l'ovaire sero-papillaire de haut grade,
    - cancer du sein triple négatif avant l'âge de 50 ans,
    - cancer du sein avant l'âge de 35 ans,
    - cancer du sein et de l'ovaire primitif chez la même patiente (4).
- S'il y a eu 2 cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire, chez des personnes étant apparentées au premier degré (ou au deuxième degré par un homme) dont :
    - un cancer du sein avant 40 ans,
    - un cancer du sein bilatéral,
    - un cancer du sein chez un homme,
    - un cancer de l'ovaire.
- S'il y a eu 3 cas de cancer du sein dans la même branche parentale, et, survenant chez des personnes unies par un lien de parenté du premier ou du second degré par un homme.

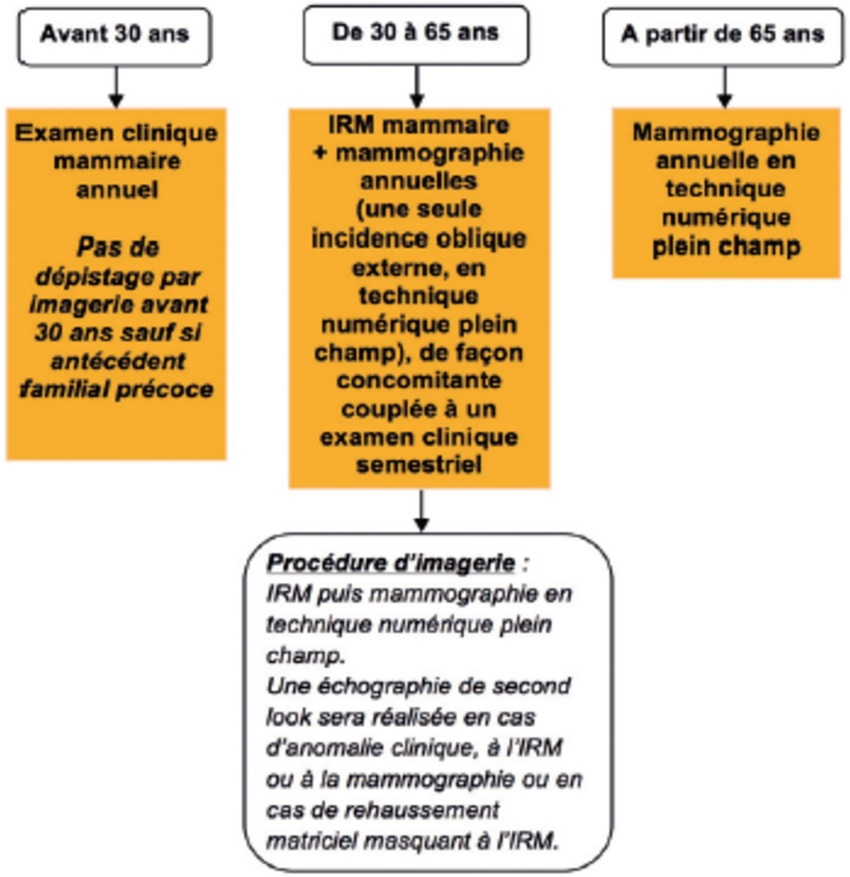


Figure 6 : Organigramme décisionnel d'exploration d'oncogénétiques par tranches d'âge (3)

L'analyse des gènes de prédisposition consiste à faire une recherche du gène BRCA1 retrouvé sur le chromosome 17, du gène BRCA2 retrouvé sur le chromosome 13 et du gène PALB2 retrouvé sur le chromosome 16. Ces différents gènes se transmettent par transmission autosomique dominante.
Lorsque la patiente est porteuse du gène BRCA, cela peut augmenter considérablement le risque de déclarer un cancer du sein à un âge précoce, mais également les risques d'avoir un cancer du sein controlatéral ou un cancer de l'ovaire. Ces patientes sont amenées à se poser la question d'une éventuelle mastectomie bilatérale prophylactique (31).

Une fois le diagnostic posé, une réunion de concertation pluridisciplinaire, dite « RCP », est organisée réunissant plusieurs professionnels de santé : oncologue, chirurgien, radiothérapeute, radiologue, anatomopathologiste… Les RCP permettent de déterminer les critères pronostiques cliniques et anatomopathologiques pour apprécier le risque de rechute et garantir le choix d'un protocole de soin de qualité (en prenant en compte les dernières études scientifiques, la balance bénéfice / risque, la qualité de vie du patient…) (3, 19). Un programme personnalisé de soins sera mis en place, afin d'être soumis à la patiente (31).

IV. Stratégie thérapeutique

a) Carcinome lobulaire in situ

Lorsque l'on parle de carcinome *in situ*, cela signifie que les cellules tumorales sont bien présentes mais qu'elles n'ont pas franchi la membrane basale, donc n'exposent théoriquement pas au risque d'apparition de métastases. Autrement dit, le cancer n'a pas envahi les autres tissus.

Le carcinome lobulaire représente entre 10 et 15 % des cas. Il correspond à des lésions histologiques des lobules que l'on caractérise de lésions précancéreuses. Même si on ne le traite pas, il nécessite une surveillance régulière rigoureuse, puisqu'il peut être à l'origine de l'apparition d'un cancer infiltrant au cours du temps (32).

b) Carcinome canalaire in situ

Le carcinome canalaire *in situ* correspond au stade 0 (Tis, N0, M0) et représente entre 85 et 90 % des cas de carcinomes *in situ*. Il correspond à des lésions au niveau des canaux. Contrairement au carcinome lobulaire *in situ*, le carcinome canalaire *in situ* nécessite impérativement d'être traité (32).

Le traitement consiste, le plus souvent, si la taille et la localisation tumorale le permettent, en une chirurgie mammaire conservatrice (Figure 6). Cette chirurgie consistera à mettre en place un clip pectoral et des clips (un clip est un dispositif radio-opaque en titane de 4 mm) sur chaque berge latérale qui seront idéalement, encrées à l'encre de chine, au moment de l'exérèse tumorale et avant la fixation. Ce geste permet de repérer une lésion au niveau du sein. Le chirurgien procède ensuite à une histologie définitive consistant à analyser microscopiquement les berges latérales. Si les marges d'exérèse latérales sont supérieures ou égales à 2 mm, la patiente pourra passer à la deuxième étape de sa prise en charge : la radiothérapie. Sinon, une reprise chirurgicale ou une mastectomie totale (avec ou sans reconstruction immédiate) sera programmée en prenant en compte le risque de récidive locale, défini par l'âge de la patiente, le grade et la taille du foyer radiologique initial, ainsi

que l'évaluation de la balance bénéfices / risques. Si une microinvasion est détectée sur les prélèvements percutanés, un prélèvement du ganglion sentinelle sera alors indiqué.

La radiothérapie consiste à irradier des rayons ionisants pour détruire les cellules cancéreuses et empêcher leur prolifération. L'enjeu majeur est de diriger les rayons le plus précisément possible pour épargner les tissus sains et les organes proches mais sans laisser de cellules cancéreuses. Le schéma d'irradiation correspond à une dose de 50 Gray en 25 fractions ou une dose de 45 Gray en 25 fractions de 1,8 Gray selon le volume du sein. Dans ce cas, aucun boost n'est indiqué (un boost est une dose concentrée permettant de diminuer le risque de récidive à un taux inférieur à 5 %).

La surveillance se fait ensuite par une mammographie annuelle.
Dans le cas où une chirurgie conservatrice n'est pas techniquement faisable ou que la patiente n'est pas en accord avec cette procédure, une mastectomie totale avec ou sans reconstruction immédiate est réalisée. L'exérèse sera analysée en anatomopathologie à l'état frais puis par une radiographie pour cibler les prélèvements. La radiothérapie ne sera pas indiquée lors d'une mastectomie totale (Figure 7) (4, 20).

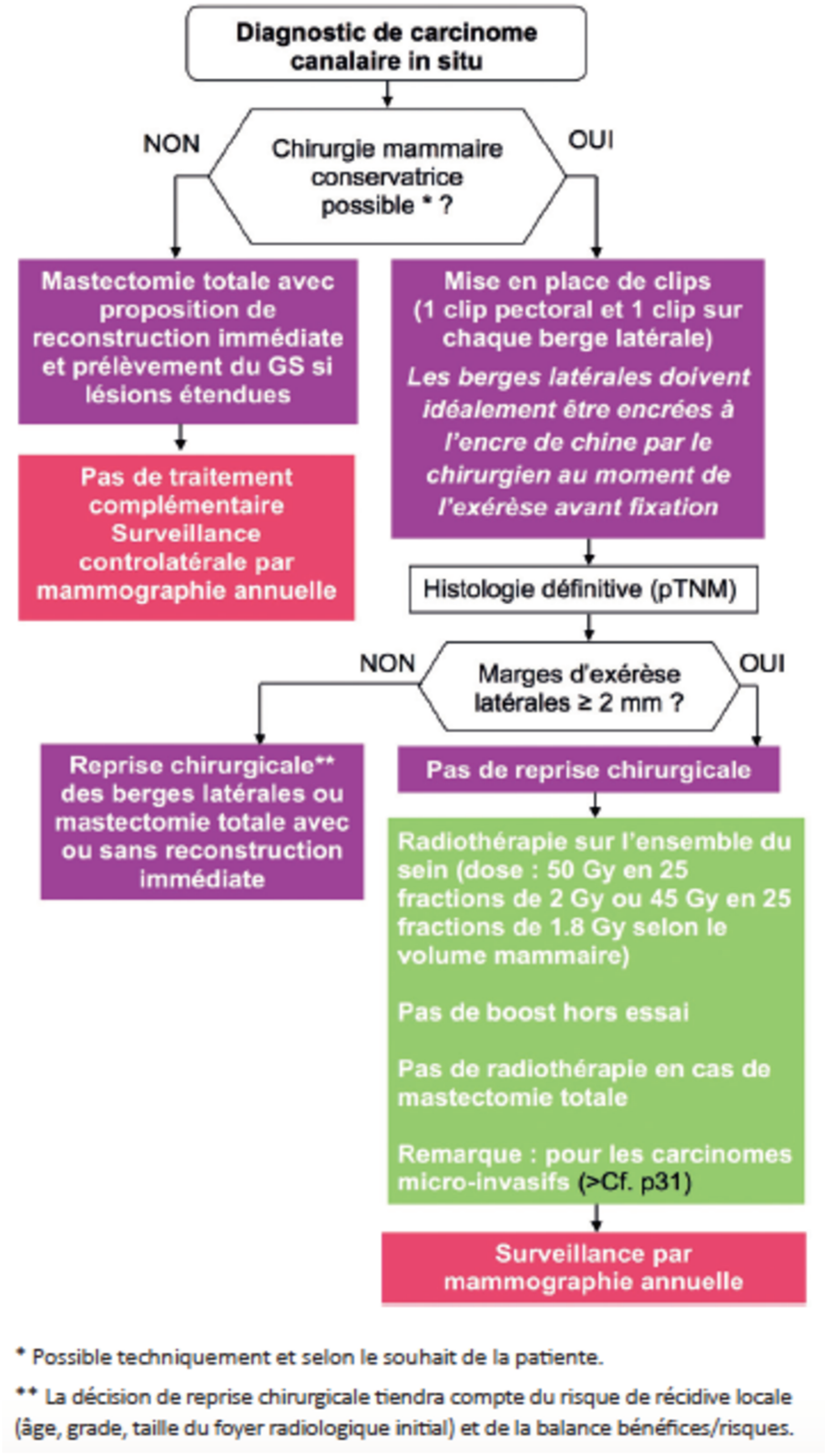


Figure 7 : Organigramme décisionnel de la stratégie thérapeutique dans le carcinome canalaire in situ (4)

c) *Carcinome infiltrant et/ou métastatique*

Si la taille et le siège de la tumeur ainsi le volume mammaire le permettent, on procède en premier lieu à un traitement chirurgical qui sera soit une chirurgie conservatrice avec un repérage du lit cicatriciel par des clips, soit une mastectomie totale (32).

Suite à cet acte, une exploration ganglionnaire est indiquée selon les conditions indiquées sur la figure 7 ci-dessous (4) :

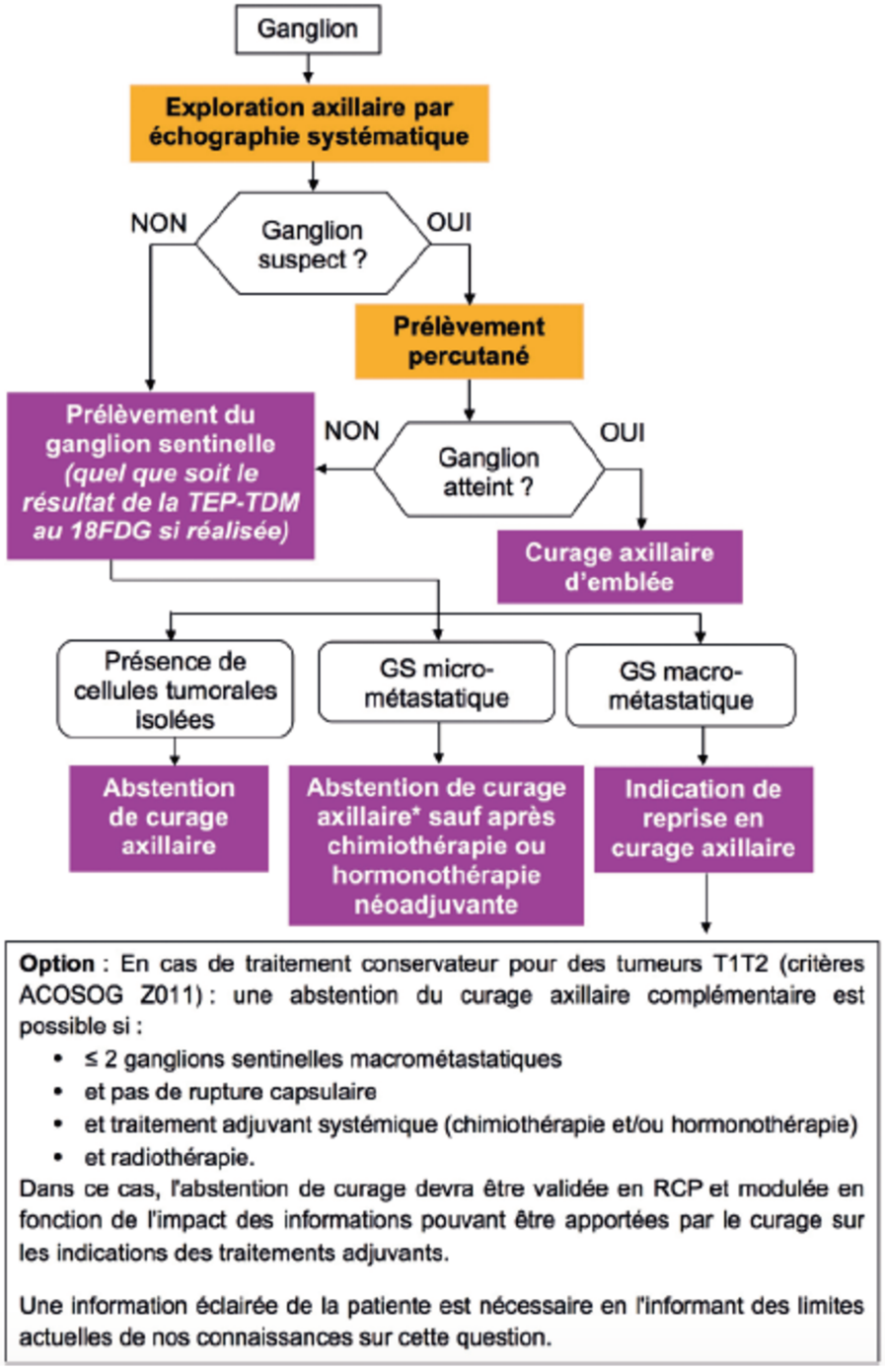


Figure 8 : Organigramme décisionnel de l'indication d'une exploration ganglionnaire (4)

Suite à cela, ce sont les 3 groupes pronostiques qui vont définir la stratégie thérapeutique à adopter. Ces groupes sont déterminés dans le tableau 6 ci-après (4) :

Her 2 positif	
Bon pronostic	T1a sauf Récepteurs Hormonaux (RH) négatifs
Mauvais pronostic	>T1ab
	>3N+ quel que soit le T
Pronostic inconnu ou intermédiaire	T1b
	T1a RH nég

Triple négatif	
Pronostic inconnu ou intermédiaire	T1ab
Mauvais pronostic	> T1ab
	>3N+ quel que soit le T

RH positifs et Her 2 négatif	
Bon pronostic	T1ab sauf GHP III
	T1c ≤ 3N+ et/ou Index Mitotique (IM) 1 si RH fortement positifs
Mauvais pronostic	≥ T3 et/ou >3N+ sauf carcinomes lobulaires non pleiomorphes
	T2 GHP III ou IM 3
Pronostic inconnu ou intermédiaire	T2 ET ≤ 3N+ ET IM 1 ou 2 ET RH fortement positifs
	Discordance IM/RH
	Cancers lobulaires non pleiomorphes ≥ T3 et/ou > 3N+
	Formes rares
	T1 grade III

Tableau 6 : Identification des 3 groupes pronostiques du cancer du sein (4)

La chimiothérapie sera systématiquement indiquée en cas de tumeur de mauvais pronostic, ainsi que pour les tumeur HER2 positive, ayant une taille supérieure à 1 cm. Quel que soit la patiente, la chimiothérapie sera toujours séquentielle et consiste en 3 cures de EC100 (Epirubicine 100 mg/m^2 + Cyclophosphamide 500 mg/m^2) espacées de 3 semaines, suivies de 3 cures de docétaxel 100 mg/m^2 ou une cure hebdomadaire de paclitaxel 80 mg/m^2 pendant 9 à 12 semaines.
Chez les patientes de moins de 65 ans sans comorbidités ayant une tumeur triple négatif ou à partir du stade 3, la chimiothérapie est plus intense avec 4 cures de EC (Epirubicine 75 mg/m^2 + Cyclophosphamide 600 mg/m^2) espacées de 2 semaines, suivies des injections hebdomadaires de paclitaxel 80 mg/m^2 pendant 12 semaines, adjointes à du GCSF (facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire).

En cas de tumeur HER2 surexprimée, une thérapie ciblée par trastuzumab est indiquée au moment de la 1ère cure de taxanes, avec au total, 18 injections réparties sur un an (4, 19, 20).

Les indications de traitement médical premier, aussi appelé chimiothérapie néoadjuvante, sont les suivantes : tumeur volumineuse non accessible à un traitement conservateur, tumeur proliférante ou d'évolution rapide, tumeur triple négatif ou HER2 positif ou en cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologiquement prouvée.

Suite à cela, une chirurgie mammaire est envisagée ou non selon les conditions présentées sur la figure 8 ci-après. Le geste chirurgical sera fonction de la réponse clinique et radiologique au traitement médical néoadjuvant (4, 19).

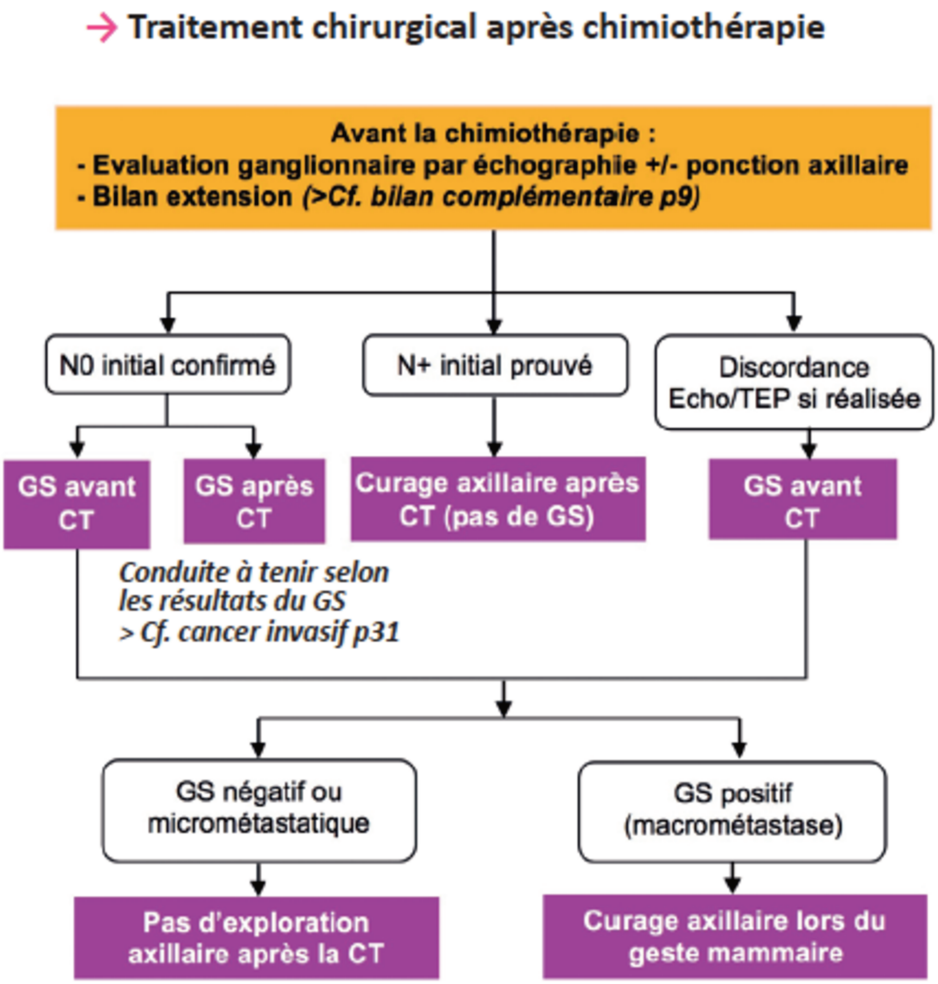


Figure 9 : Organigramme décisionnel de traitement chirurgical après traitement médical néoadjuvant (4)

<u>Remarque</u> : CT = chimiothérapie ; GS = ganglion sentinelle

La radiothérapie après la chirurgie sera identique à celle expliquée dans la partie précédente. L'irradiation peut se faire au niveau du sein (irradiation systématique après la chirurgie conservatrice) ou au niveau de la paroi thoracique lorsqu'il y a l'association de facteurs de mauvais pronostic et/ou au niveau ganglionnaire. Ces décisions se prennent au cas par cas en RCP.

L'hormonothérapie est indiquée si la tumeur présente au minimum un des deux récepteurs hormonaux. Les inhibiteurs de l'aromatase tels que le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane sont contre-indiqués chez les patientes non ménopausées. S'il existe un doute sur le statut ménopausique de la patiente, on préférera donc débuter par du tamoxifène à

20 mg par jour, qui est un anti-estrogène. Pour une femme ayant une tumeur de bon pronostic, qu'elle soit ménopausée ou non, le Tamoxifène est indiqué pour une durée standard de 5 ans (durée discutée selon les facteurs de risque de rechute tardive). Pour une femme non ménopausée ayant une tumeur de mauvais pronostic, le schéma standard est la suppression ovarienne associée au tamoxifène. Pour une femme ménopausée ayant une tumeur de mauvais pronostic ou des facteurs de risque de rechute précoce (atteinte ganglionnaire, invasion vasculaire, stade 3, RP négatif ou HER2 positif), un inhibiteur de l'aromatase sera privilégié (33).

V. Surveillance

La surveillance des femmes traitées pour un cancer du sein est précisément établie par l'INCa. Elle vise, d'une part, à rechercher les effets néfastes résultant des traitements ainsi que leur impact à plus ou moins long terme. D'autre part, elle a pour but de détecter le moindre signe de rechute qu'elle soit controlatérale, locorégionale ou à distance ainsi que d'en assurer la prise en charge la plus précoce possible.

Ce suivi consiste principalement en un examen clinique adjoint d'un interrogatoire tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années puis tous les ans à vie.

Cet examen est complété d'une mammographie 6 mois après la fin de la radiothérapie puis tous les ans. Selon l'âge et la densité mammaire, il est parfois indiqué de procéder également à une échographie mammaire et/ou à une IRM mammaire. Le calendrier de suivi est adapté à chaque patiente selon la gravité du cancer, le pronostic, le terrain génétique et le contexte général de la patiente (32).

Lorsque la patiente est traitée par trastuzumab, il est impératif de contrôler la FEVG (Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche) tous les trimestres pendant le traitement, puis tous les semestres après l'arrêt du traitement jusqu'à 2 ans après la dernière administration.

En ce qui concerne l'hormonothérapie, il y a plusieurs modalités possibles : le traitement par du Tamoxifène engendre un examen gynécologique de surveillance tous les ans, tandis que celui par les inhibiteurs d'aromatase impose un bilan lipidique chaque année ainsi qu'une ostéodensimétrie à l'instauration du traitement et 2 ans après l'instauration. En cas de métrorragies, il est impératif de réaliser rapidement une échographie pour écarter un cancer de l'endomètre (4).

Nous allons désormais nous focaliser sur le cancer du sein de la femme jeune, c'est-à-dire les femmes de 40 ans ou moins, en âge de procréer. D'une part, il y aura la problématique de la toxicité des traitements utilisés pour guérir le cancer et d'autre part il faudra prendre en compte le fait que le traitement repoussera le projet grossesse de 2 à 5 ans, ce qui va être problématique face au vieillissement ovarien physiologique. Cependant, grâce aux progrès thérapeutiques améliorant le pronostic des patientes, ainsi que les avancées scientifiques en terme de préservation, il n'est pas rare qu'une femme de moins de 40 ans ait un désir de grossesse une fois le cancer en rémission. Ce qui soulève la problématique de sauvegarder au mieux sa fertilité face aux effets gonadotoxiques de certaines chimiothérapies utilisées dans le protocole de soins du cancer du sein. C'est là qu'intervient la préservation de la fertilité, qui aura comme enjeu de rendre, à ces femmes, toutes leurs chances pour devenir mère après le cancer. En 2020, avec les connaissances scientifiques que nous détenons, il ne devrait plus être envisageable qu'une femme soit privée de son droit d'avoir des enfants (34).

CHAPITRE 2 : LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

I. La préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité est encadrée par un texte de loi stipulant que toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité peut bénéficier d'une préservation de sa fertilité (12, 21). Cet acte est pris en charge, dans son intégralité, par la Sécurité Sociale sans avance de frais jusqu'à l'âge de 43 ans (41). La France est l'unique pays du monde où l'accès à la préservation et à la restauration de sa fertilité est entièrement gratuit.

Dans le dernier rapport de l'OMS, publié en 2020, on estime à 400 000, le nombre de cancer diagnostiqués chaque année chez les moins de 19 ans (63). En 2017, l'INCa dénombrait 2025 enfants et adolescents atteints de divers cancers nécessitant l'utilisation de molécules gonadotoxiques ainsi que 5 899 femmes âgées de 20 à 34 ans (21). Toutes ces personnes, quelle que soit leur typologie de cancer auraient dû être informées du potentiel risque d'infertilité et des moyens existants pour la sauvegarder. Malgré tout, il n'y a eu que 784 conservations d'ovocyte et 322 conservations de tissu ovarien, chez toutes ces jeunes femmes et filles (35).

L'INCa a mené une étude en 2017 montrant que, chaque année, des informations concernant la préservation de la fertilité et les risques des traitements gonadotoxiques devraient être données à au moins 17 200 personnes (21). Une autre étude a récemment soulevé le fait que la plupart des femmes en âge de procréer, ayant reçu des traitements anticancéreux dans le contexte du cancer du sein, ont jugé la quantité d'informations reçues, sur les risques des traitements pour leur fertilité, insuffisante. Elles estimaient qu'elles auraient dû être informées au moment du choix des traitements ainsi qu'à chaque nouvelle étape du parcours de soin (34).

a) Définition

La préservation de la fertilité consiste, par le biais de différentes techniques, à prélever des gamètes ou des tissus germinaux que l'on conservera en vue d'une éventuelle utilisation à distance du traitement anti-cancéreux, dans le cadre d'un désir exprimé par la personne concernée, de recourir à une assistance médicale à la procréation. Ceci ayant pour ultime but de donner un maximum de chances aux patients de mener à terme leur projet parental après le cancer (21).

b) Historique

La préservation de la fertilité, chez l'Homme, a vu le jour vers la fin du 20ème siècle notamment avec *Edwards* qui a créé la maturation *in vitro* et la fécondation des ovocytes en 1965. C'est seulement 20 ans plus tard qu'a eu lieu la première naissance par cette technique.

En 1986, *Chen* a réalisé la première congélation ovocytaire (36). La première naissance par vitrification d'ovocytes matures a été recensée en 1999 par *Kuleshova* (37).

La technique de préservation de tissu ovarien, a, quant à elle, vu le jour en 2000 avec la première greffe hétérotopique (dans l'avant-bras) ayant été réalisée par le Professeur *Oktay* (38, 64). Malheureusement, aucune grossesse n'a été obtenue à la suite de cette greffe.

La toute première naissance suite à une préservation de la fertilité a été rapportée en 2004, par une publication du Professeur *Donnez* et de son équipe, suite à une greffe orthotopique chez une femme en rémission de la maladie de Hodgkin depuis 2001 (64).

Deux ans plus tard, en 2006, la littérature recense une deuxième naissance rapportée par le Professeur *Meirow* (11).

c) Cadre légal

En France, la préservation de la fertilité est encadrée à travers la loi de bioéthique de 2004, par l'article L2141-11 du code de santé publique modifié par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - article 32, qui stipule que :

« Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation vont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle. Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L.2141-1, selon les conditions déterminées par cet article » (12, 21).

Le Plan Cancer 2014 – 2019 a pour objectif, dans son action 8.1, d'assurer l'accès à la préservation de la fertilité notamment en systématisant l'information concernant les risques des traitements pour la fertilité, ainsi que les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, à tous les patients concernés, dès la consultation d'annonce de la stratégie thérapeutique. L'action 8.1 évoque, d'autre part, le développement de nouvelles recommandations professionnelles sur l'évaluation des risques, les possibilités de préservation, ainsi que les techniques, en fonction du contexte de chaque patient (âge, sexe, pathologie, traitement). L'objectif premier est de favoriser la recherche sur la prévention, ainsi que la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration. L'assurance d'un accès égal sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité est également un point clé ayant été abordé dans cette action avec, notamment, une organisation formalisée entre les centres d'Assistance Médicale à la Procréation dits « AMP », les oncologues et les médecins de la reproduction (39). Ces centres doivent obtenir, au préalable, une autorisation de l'ARS, qui sera valable 5 ans (21).

d) Les recommandations actuelles

L'INCa a inscrit, dans ses recommandations, que toute personne en âge de procréer devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques de ces traitements ainsi que des différentes possibilités pour préserver sa fertilité (40).

Lors de la consultation d'annonce du plan thérapeutique, l'oncologue doit donc questionner la patiente sur ses souhaits de fonder une famille. Suite aux réponses apportées, la patiente est adressée à un médecin de la reproduction qui lui explique les enjeux d'un suivi à long terme ainsi que les différentes stratégies de préservation possibles. Ces stratégies sont ensuite discutées lors de collaborations étroites entre l'équipe d'oncologie et l'équipe du centre de la préservation de la fertilité, dans le but d'adopter la technique la plus adaptée et la plus efficace possible selon le contexte de la patiente ; sachant que la priorité sera toujours donnée au traitement anti-tumoral. L'oncologue adresse donc la patiente le plus rapidement possible (idéalement dans les 48 heures suivant la consultation d'annonce), à l'équipe de préservation de la fertilité, par le biais d'une fiche de liaison retrouvée en annexe. Cette première consultation de préservation a pour but d'expliquer, dans un premier temps, les risques du protocole thérapeutique dont va bénéficier la patiente.

L'équipe discute avec la patiente d'un potentiel futur projet de grossesse après le cancer puis explique le déroulement du suivi ovarien tout au long du parcours de soins. Les différentes techniques de préservation sont expliquées de façon adaptée et claire à la patiente ainsi que les possibilités de réussite ou d'échec. Il faudra donc également, durant la première consultation, évoquer la possibilité que la préservation ne donne pas lieu à une grossesse et qu'il faudra peut-être envisager le don d'ovocytes ou l'adoption pour concrétiser ce désir de projet parental.

La patiente a le choix de suivre ses consultations de préservation de la fertilité ou d'y renoncer pour diverses raisons (certaines ayant déjà des enfants, d'autres n'en désirant pas etc…). La préservation de la fertilité est prise en charge totalement par la Sécurité Sociale sans avance de frais jusqu'à l'âge de 43 ans (41).
Après avoir transmis toutes les informations nécessaires et le cas échéant, un consentement écrit éclairé devra être recueilli, après explication de la méthode de préservation choisie pour la patiente. La technique de préservation est déterminée selon l'âge de la patiente lors du diagnostic, la typologie du cancer, la nature du protocole de chimiothérapie (notamment la dose totale et le type de molécule) ainsi que le degré de l'urgence à débuter le traitement anticancéreux.

En pratique, la consultation se scinde en 3 parties :

- une discussion sur les projets parentaux de la patiente,
- un bilan sanguin hormonal, avec notamment le dosage de l'hormone antimüllérienne « AMH », qui représente le marqueur quantitatif du contenu folliculaire ovarien en reflétant le nombre de follicules préantraux et antraux en croissance
- ainsi qu'une échographie pelvienne, si elle est réalisable, permettant d'apprécier l'évolution de la réserve ovarienne avant, pendant et après les traitements (42).

Dans le cadre du cancer du sein, si la prise en charge est néoadjuvante ou que le cancer est hormonodépendant, la stimulation ovarienne sera à discuter au cas par cas en concertation avec l'oncologue (22). Pour ces patientes ne pouvant différer la chimiothérapie ou pour les patientes pré-pubères, seule la technique par congélation de tissu ovarien sera réalisable. Cependant, il faudra prendre en compte le risque potentiel de réintroduire des cellules cancéreuses malignes lors de l'autogreffe ultérieure de ce tissu. Lorsqu'il y a assez de temps

pour réaliser une stimulation ovarienne avant de débuter la chimiothérapie et que la patiente est pubère et en couple, on peut utiliser la technique de congélations d'ovocytes matures ou d'embryons, qui, jusqu'à présent, est la technique la plus efficace et fiable. La congélation d'ovocytes immatures, aussi appelée « vitrification sans stimulation », pourrait être la solution aux contraintes temporelles car toute patiente pourrait être prélevée avant la chimiothérapie, même néoadjuvante puisqu'il n'y aurait pas de nécessité de stimulation préalable. Cependant, le potentiel d'obtenir une grossesse avec des ovocytes maturés *in vitro* est nettement moins important que lors de l'obtention d'ovocytes maturés *in vivo* par stimulation (22, 61).

II. Impact des traitements du cancer sur la fertilité

a) Introduction

Chez la femme de moins de 40 ans, le cancer du sein est souvent détecté à un stade plus avancé. Cela peut être imputable à plusieurs faits :

- on ne dépiste pas les femmes de moins de 40 ans
- le cancer étant souvent considéré comme une pathologie du sujet âgé, une jeune femme ne va pas forcément consulter pour une douleur ou une boule dans la poitrine puisqu'elle n'imagine pas avoir un cancer si jeune
- une jeune femme active a tendance à repousser l'échéance d'une consultation médicale.

Les stratégies thérapeutiques auront donc souvent recours aux cures de chimiothérapie chez les patientes jeunes atteintes du cancer du sein (43).

Or, les traitements anticancéreux utilisés dans le cancer du sein induisent systématiquement une aménorrhée, que l'on qualifie de transitoire, puisqu'on ne peut, à ce jour, affirmer avec certitude le retour de cycles menstruels réguliers après une rémission totale du cancer.
Ces traitements sont, selon leur nature, plus ou moins gonadotoxiques. En outre, ils vont induire une diminution du stock de follicules en détruisant les follicules qu'ils soient primordiaux ou déjà en croissance. Il arrive donc fréquemment que les traitements anticancéreux engendrent une insuffisance ovarienne prématurée « IOP », définie comme une aménorrhée présente depuis plus de 4 mois, avec deux dosages de FSH consécutifs,

espacés d'au moins un mois, supérieurs à 25 mUI/L, chez une patiente âgée de moins de 40 ans (58).

D'autres facteurs entrent en jeu pour accroître cette toxicité, notamment l'âge de la patiente, puisqu'une femme ayant plus de 35 ans aura un vieillissement ovarien physiologique plus avancé qu'une femme de moins de 30 ans (44). Or, l'âge moyen de diagnostic du cancer du sein chez les jeunes femmes est de 33 ans et les traitements vont repousser le projet de grossesse de 2 voire 5 ans ; donc le vieillissement ovarien sera d'autant plus important et la fenêtre de conception d'autant plus réduite (22). La durée du traitement et la dose cumulée vont aussi venir impacter le degré de gonadotoxicité : plus la dose cumulée et la durée sont importantes, plus la fertilité sera impactée (34, 61). Actuellement, on estime à 11 % le taux de grossesses naturelles après un traitement pour le cancer du sein chez une femme de moins de 40 ans (11).

En ce qui concerne la radiothérapie, dans le cadre du cancer du sein, elle n'aura pas d'effets délétères sur la fonction ovarienne puisque l'utérus ne fera pas partie des parties du corps irradiées (44).

b) Chimiothérapie

Actuellement, le cancer du sein est considéré comme une pathologie à haut risque d'engendrer une infertilité, de par ses traitements (Tableau 7).

Risque élevé > 80 %	Risque intermédiaire	Risque faible
- Irradiation complète (pour une greffe de moelle par exemple) ou irradiation du pelvis - Chimiothérapie de conditionnement pour une greffe de moelle - Maladie de Hodgkin (médicaments alkylants) - Sarcomes des tissus mous en cas de maladie métastatique - Cancer du sein	- Leucémie aiguë myéloblastique - Hépatoblastome - Ostéosarcome ou le sarcome d'Ewing - Sarcomes des tissus mous - Lymphomes et maladie de Hodgkin - Tumeur cérébrale avec irradiation cranio-spinale ou crânienne - irradiation de plus >24 Gy	- Leucémie aiguë lymphoblastique - Tumeur de Wilms - Sarcomes des tissus mous de grade I - Les tumeurs germinales ne nécessitant pas d'irradiation - Rétinoblastome - Tumeur cérébrale opérée mais avec une irradiation crânienne < 24 Gy

Tableau 7 : Risque d'infertilité selon les traitements par maladie (d'après InfoCancer) (18)

En 2019, en France, chez les patientes de moins de 40 ans, on estimait un taux d'aménorrhée chimio-induite jusqu'à 61 % pour le cyclophosphamide ; contre 30 à 60 % avec les anthracyclines (épirubicine, doxorubicine) et 15 % après une administration séquentielle d'une anthracycline et d'un taxane (paclitaxel, docétaxel) (34).
Pour une femme de plus de 25 ans, la chimiothérapie va induire, dans 80 à 90 % des cas, une aménorrhée et dans 60 % des cas, une insuffisance ovarienne prématurée, avec 5 % de chances de grossesse spontanée après la fin des traitements (6). On considère généralement qu'une patiente recevant des traitements pour un cancer du sein a un âge ovarien 10 ans supérieur à l'âge physiologique ovarien réel (67).

Une majorité des protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein comprennent le cyclophosphamide associé à une anthracycline, à des antimétabolites et à des taxanes ; il y a donc une accumulation de molécules gonadotoxiques (11, 48, 61).
Il y a quelques temps, le protocole de chimiothérapie du cancer du sein était, la plupart du temps, composé de 6 séances de FEC (5-fluorouracile – Epirubicine – Cyclophosphamide) avec un agent alkylant (Cyclophosphamide), une anthracycline (Epirubicine) et un antimétabolique (5-fluorouracile). Ce protocole a été remplacé par la suite par le protocole FEC-Taxotère supposé être moins toxique avec une diminution à 3 séances de FEC supplémentées par des taxanes. Cependant, de récentes études montrent que l'effet inverse serait observé, avec une augmentation de la toxicité, hypothétiquement due la synergie de ces molécules.

Le cyclophosphamide (endoxan®), de la famille des agents alkylants, va venir se lier à l'ADN pour inhiber la transcription et la réplication de celui-ci et donc interférer dans la division cellulaire (45).
Ce qui distingue les agents alkylants des autres molécules de chimiothérapie est qu'ils sont très toxiques pour les cellules de la granulosa des follicules en croissance (la granulosa est un ensemble de cellules du follicule ovarien situées autour de l'ovocyte) mais aussi pour les follicules primordiaux, en provoquant une activation massive dans le but d'épuiser le pool de réserve de la fonction ovarienne. Dans des conditions normales, les follicules primordiaux sont contrôlés par un équilibre entre les signaux émanant des facteurs activateurs telle que la voie de la PI3K et ceux des facteurs inhibiteurs tel que l'AMH (68).

Cette toxicité est due notamment à l'action pro-apoptotique sur l'ovocyte et sur les cellules somatiques adjacentes ou « granulosa » qui ,normalement, permet une régulation de la croissance et de la maturation de l'ovocyte ; ceci provoque donc la mort de l'ovocyte.
De plus, les alkylants altèrent également le tissu stromal ovarien au niveau vasculaire en épaississant et en hyalinisant les gros vaisseaux, ainsi qu'en provoquant une fibrose de l'intima et un épaississement de la couche musculaire. Ces différents mécanismes auront pour conséquence commune un net rétrécissement de la lumière vasculaire, voire une oblitération de celle-ci. Or, la mauvaise vascularisation du cortex ovarien induira progressivement une fibrose ovarienne corticale et donc une perte des follicules primordiaux (65).

L'epirubicine et la doxorubicine (adriamycine®), de la famille des anthracyclines, vont également s'intercaler dans l'ADN et inhiber l'action des polymérases des acides nucléiques (46). Plus précisément, ils vont inhiber les topo-isomérases II par le changement de structure de l'ADN, ce qui va induire des radicaux libres qui vont venir couper les simple et double brins de l'ADN. Ces agents mutagènes induisent des mutations létales dans les ovocytes préovulatoires chez la souris (70).

Le paclitaxel et le docétaxel, de la famille des taxanes, vont induire l'assemblage des microtubules à partir de dimères de tubuline, et stabiliser les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Ce mécanisme empêche le bon déroulement des cellules en mitose et donc du cycle cellulaire tout entier (47).

Ces différentes molécules vont donc, par diverses mécanismes d'action, venir attaquer les cellules métaboliquement actives ou dites à fort potentiel mitotique en venant les détruire ou empêcher leur propagation par division. Dans le terme « cellule métaboliquement active », on peut inclure les cellules cancéreuses, mais aussi les follicules en croissance (Figure 9) (5).

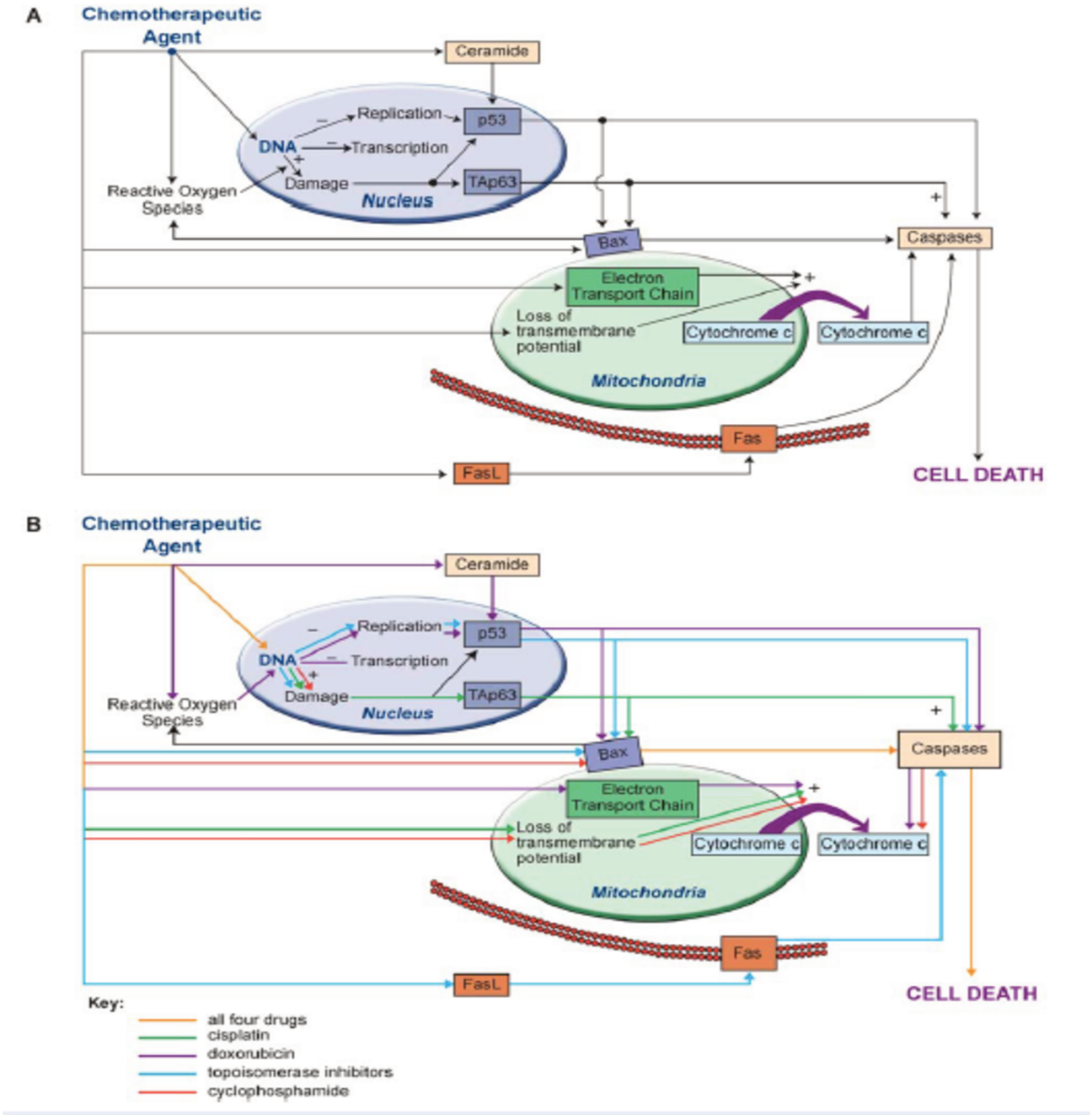


Figure 10 : Mécanismes par lesquels les agents de chimiothérapie peuvent provoquer la mort cellulaire : au niveau du noyau en endommageant l'ADN ou en interférant avec la transcription et la réplication de l'ADN mais aussi au niveau des mitochondries en induisant la libération du cytochrome C dans le cytoplasme. Ces différentes voies se croisent et provoquent la mort cellulaire. Schéma A : voie d'action regroupant les agents de chimiothérapie en synergie. Schéma B : voie pour chaque médicament pris individuellement (d'après Morgan et al.) (5)

Les protocoles de chimiothérapie ont des niveaux de gonadotoxicité différents selon les molécules utilisées, comme exposés dans le *Tableau 8* ci-dessous (nous ignorons encore l'impact des taxanes pour permettre leur classification) :

	High risk (>80%)[a]	Intermediate risk	Low risk (<20%)	Unknown risk
Single agents	Cyclophosphamide	Anthracyclines	Methotrexate	Taxanes
	Busulfan	Cisplatin	Bleomycin	Oxaliplatin
	Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil	Irinotecan
	Chlorambucil	Ara-C	Actinomycin-D	Monoclonal antibodies
	Dacarbazine		Vinca alkaloids	Tyrosine kinase inhibitors
	Procarbazine		Mercaptopurine	
	Ifosfamide		Etoposide	
	Thiotepa		Fludarabine	
Combinations and radiation therapy	Nitrogen mustard	CMF, CAF, FEC × 6 in women 30–39 years	ABVD	
	High-dose cyclophosphamide/ busulfan and haemopoietic stem cell transplantation		CMF, FEC, CAF × 6 in women <30 years	
	Ovarian irradiation	AC, EC × 4 in women >40 years	CHOP, CVP	
	CMF, CAF, FEC ×6 in women >40 years		Protocols for AML, ALL	
			AC ×4 in women <40 years	

Tableau 8 : Agents cytotoxiques et différents protocoles de chimiothérapie classés en fonction de leur degré de toxicité sur la fonction ovarienne selon le contexte de la patiente (d'après Chakiba et al.) (43)

Actuellement, tous les protocoles de chimiothérapie employés pour traiter le cancer du sein incluent le cyclophosphamide (11). Actuellement, la famille des agents alkylants est celle dont l'effet délétère gonadotoxique est le mieux documenté. Cet immunodépresseur est connu pour provoquer des troubles de la fonction ovarienne allant de l'aménorrhée jusqu'à la stérilité, pouvant parfois être irréversible. Le cyclophosphamide va venir interférer avec l'ovogenèse et ainsi détruire les follicules en activant la croissance des follicules primordiaux provoquant ainsi une perte de réserve ovarienne et en s'attaquant massivement aux follicules en croissance. Il a également été démontré que l'Endoxan augmente la phosphorylation des protéines stimulant l'activation folliculaire dans les ovocytes et les cellules de la granulosa (66). Cette molécule induirait, chez 42 % des femmes traitées, une insuffisance ovarienne prématurée. Il a également été relaté dans la littérature que, plus la patiente a un âge avancé, plus la chimiothérapie a, comme conséquence, une ménopause précoce puisque la réserve de follicules sera, dès le départ, moins conséquente (5).

On va pouvoir distinguer deux conséquences différentes de la chimiothérapie sur la fertilité : une immédiate qui est l'aménorrhée chimio-induite, et une à plus long terme qui est l'épuisement du stock folliculaire, autrement dit, de la réserve ovarienne.

La conséquence immédiate va être l'aménorrhée, transitoire ou non, induite dès les premières cures de chimiothérapie. On sait que la chimiothérapie a pour cible première les cellules à renouvellement rapide ; elle s'attaque donc, en premier lieu, aux follicules en croissance. L'aménorrhée chimio-induite est donc le résultat d'une inhibition immédiate de la maturation folliculaire, quel que soit le stade de croissance. Ces follicules en croissance vont tous évoluer vers l'atrésie durant les cures de chimiothérapie et ne seront donc plus fonctionnels (Figure 10) (49).

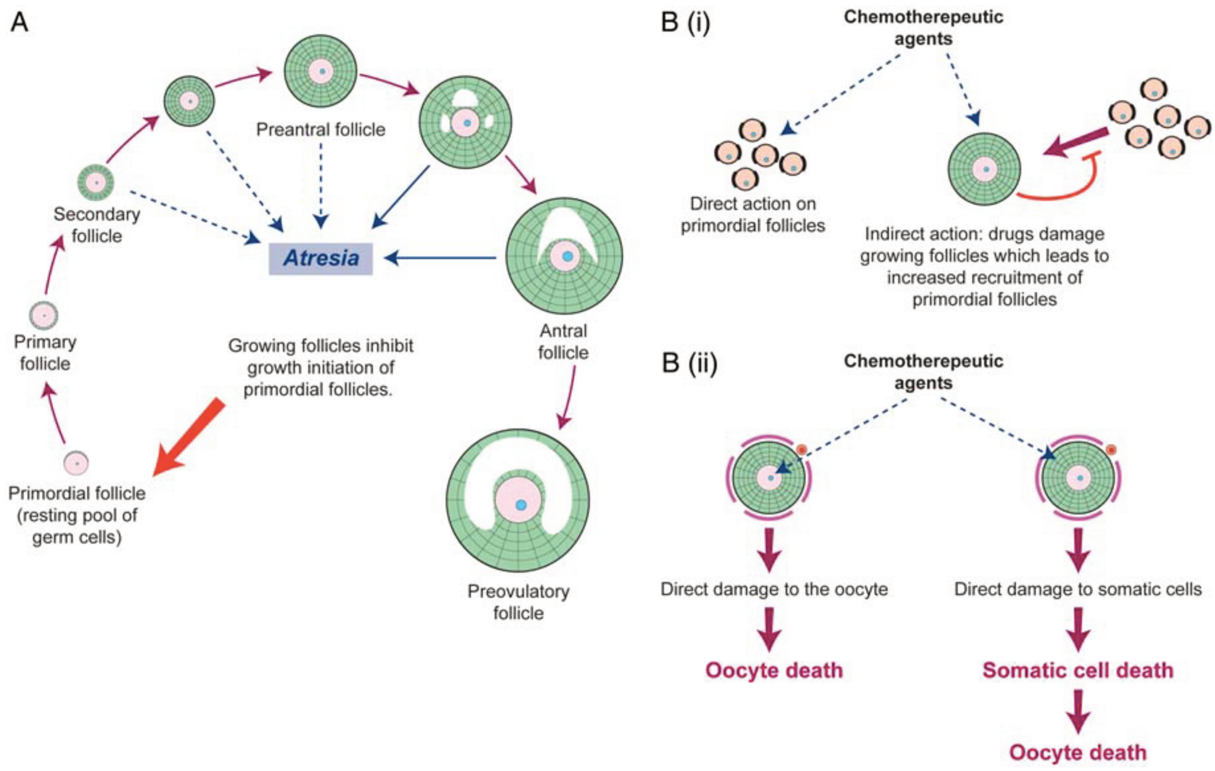


Figure 11 : Impact de la chimiothérapie sur les follicules (d'après Morgan et al.) (5)

En dosant l'AMH après les premières chimiothérapies, son taux sera effondré, voire souvent indétectable (50). Ce phénomène va induire un signal cascade pour que de nouveaux follicules primordiaux entrent en croissance dans le but de remplacer les follicules endommagés. Cependant, ces follicules recrutés vont subir le même sort que leurs prédécesseurs lors de la cure de chimiothérapie suivante. C'est par ce mécanisme de « Burn

out », mis en évidence pour la première fois par *Khalich-Philosoph* et *Meirow*, que la réserve folliculaire va s'épuiser au fil des semaines de traitements (Figure 11) (66).

A l'arrêt de la chimiothérapie, les règles pourront reprendre, à la seule condition, que la réserve de follicules primordiaux ne soit pas trop affaiblie (5). Il est possible également que les règles réapparaissent quelques temps, puis disparaissent définitivement, laissant place à une IOP, à cause d'une réserve en follicules primordiaux rapidement épuisée ; ceci sera la conséquence à plus long terme des traitements anticancéreux. Il est important de souligner le fait que lors d'un retour des règles, cela ne signifie pas nécessairement que la patiente sera en mesure d'être fertile (49).

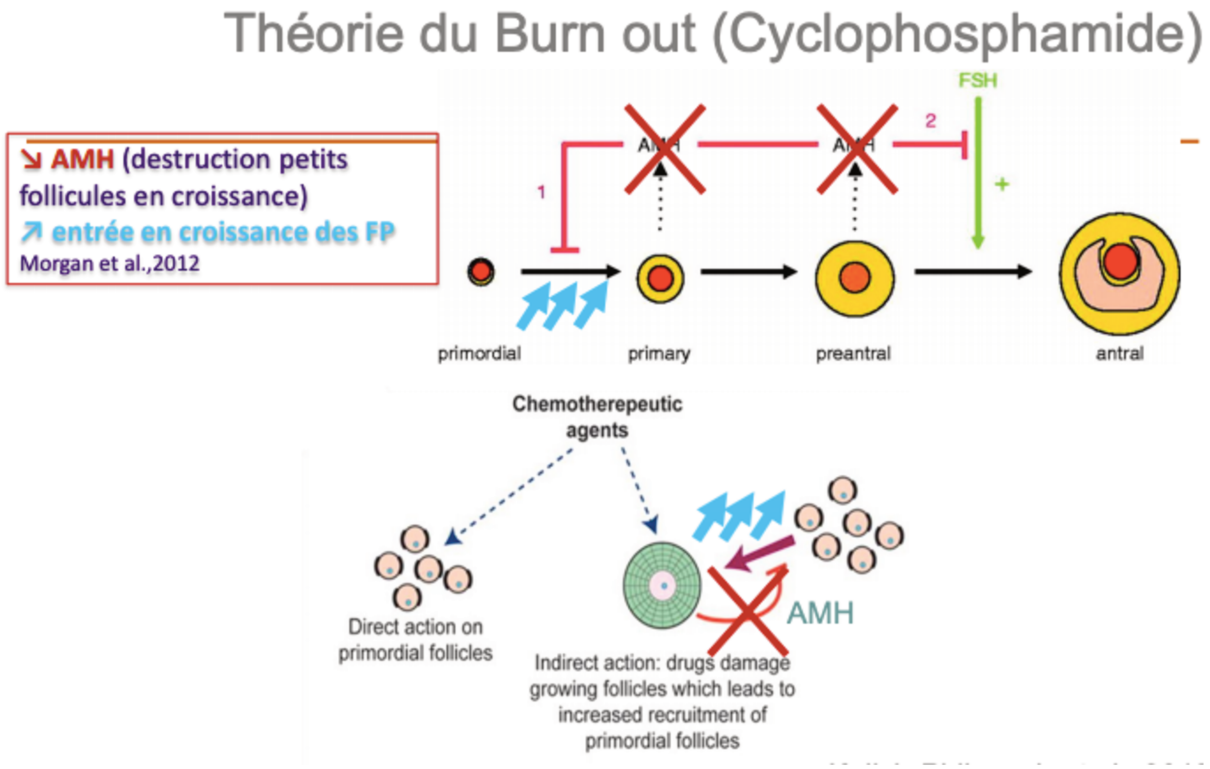


Figure 12 : Théorie du « Burn out » (d'après Saïs-Magnan et al.) (6)

Meirow a démontré que la chimiothérapie a également un impact sur la vascularisation ovarienne. En effet, comme vu précédemment pour les agents alkylants, les agents cytotoxiques vont venir épaissir et hyaliniser les vaisseaux du stroma cortical, ce qui provoquera une prolifération de vaisseaux immatures. Les anthracyclines provoquent, quant à elles, une chute du débit sanguin ovarien par réduction du diamètre des petits vaisseaux (6).

Ces molécules ont également un impact génotoxique par leur action mutagène en provoquant des lésions sur l'ADN de la granulosa et des ovocytes. En effet, les agents cytotoxiques vont se lier à l'ADN sur des sites hautement électrophiles, ce qui va induire une inhibition de la transcription et de la réplication de celui-ci. L'ADN fragmenté induira une atteinte de la chromatine et des cassures de l'ADN dans les noyaux des ovocytes. Ceci aura pour conséquence des chromosomes avec anomalies de structure ou encore des aneuploïdies (cellule ne possédant pas le nombre normal de chromosomes), ce qui induira des malformations ou encore des fausses couches spontanées (Figure 12). Il est donc primordial que la patiente soit sous contraception efficace dès la première cure de chimiothérapie. Ce mécanisme toxique va venir justifier le délai de précaution d'au moins 2 ans, entre la fin des traitements anticancéreux et le projet de grossesse (6).

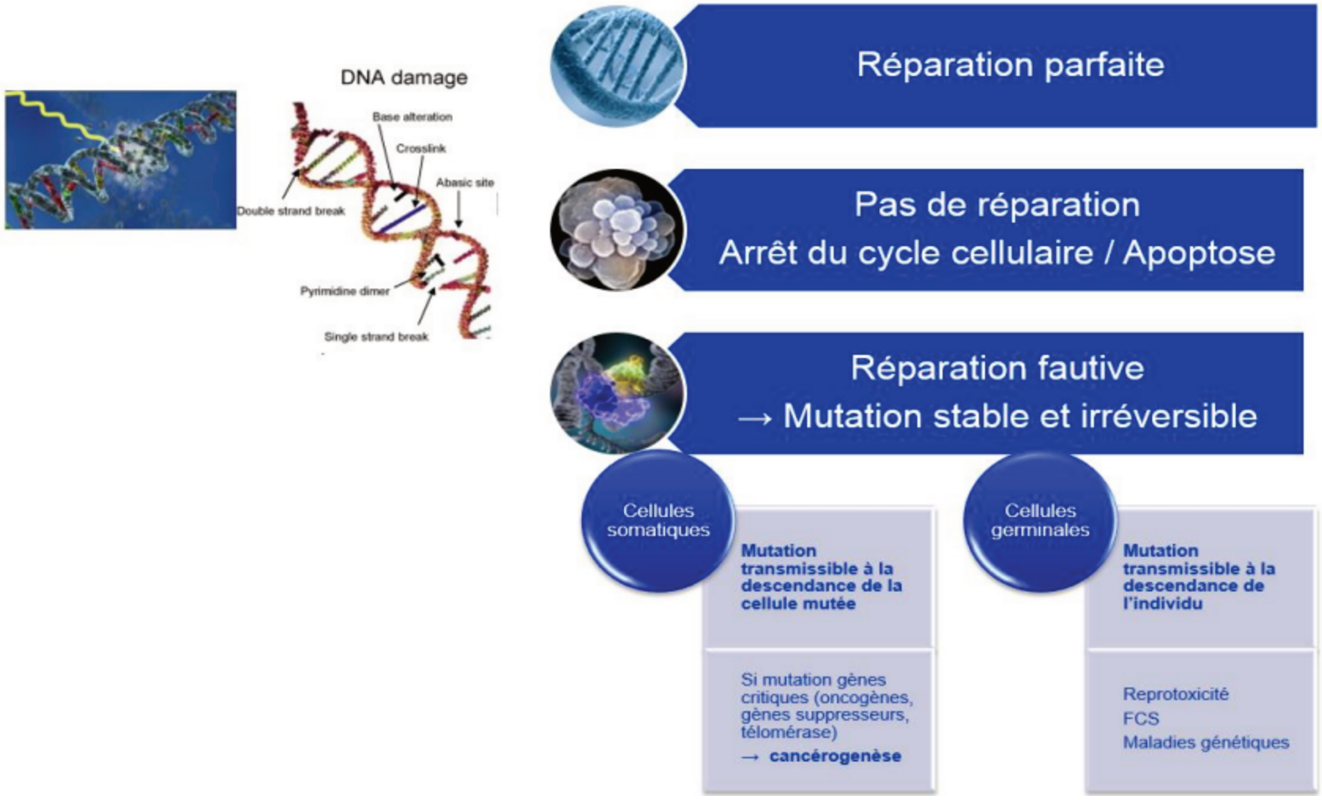


Figure 13 : De la génotoxicité à la mutagenèse (d'après Saïas-Magnan et al.) (6)

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, la prise de tamoxifène ayant pour but d'éviter les rechutes, est généralement indiquée pour une durée de 5 voire 10 ans et aura également un impact indirect sur la fertilité. On a vu précédemment que les cures de chimiothérapie ont comme conséquence d'affaiblir considérablement le pool de

réserve de follicules primordiaux. A ceci, va s'ajouter ce délai, durant lequel la patiente va prendre un antiestrogène, qui est une molécule tératogène. Il y aura possibilité, en concertation avec les médecins, de proposer une fenêtre thérapeutique durant ce traitement permettant une grossesse ou un second cycle de préservation de la fertilité. Durant ces 5 à 10 années de prise de Tamoxifène, la réserve ovarienne va continuer de s'affaiblir et à la fin du traitement, la patiente sera peut-être déjà en insuffisance ovarienne (5).

Pour résumer, la chimiothérapie cause des dommages par :

- action directe : en s'attaquant aux follicules en croissance et en causant des dommages sur la vascularisation ovarienne ainsi qu'une fibrose tissulaire
- action indirecte : par épuisement du pool de réserve de follicules primordiaux et par accélération du vieillissement ovarien (61).

Ces traitements anticancéreux vont donc réduire les chances de grossesse post cancer du sein à un taux très bas, d'où l'enjeu majeur de la préservation de la fertilité.

III. Comment ?

a) Suivi de la réserve ovarienne : dosages hormonaux et comptage folliculaire

La réserve ovarienne est définie par le nombre de follicules, qu'ils soient immatures dits « primordiaux » ou en croissance, présents dans l'ovaire à un moment donné. Chaque femme a un stock d'environ 1 million de follicules dès la naissance, qui va décroître de la puberté, environ 0,4 million, jusqu'à la ménopause (51).

Ces follicules vont entrer dans des phases de maturation successives jusqu'à l'ovulation ; c'est ce que l'on appelle la folliculogénèse, qui se divise en phase d'initiation, de croissance basale, de sélection et de maturation. Il faut savoir que seule une infime partie des follicules primordiaux vont atteindre le stade d'ovulation face à une majorité qui vont disparaître par atrésie. Ces différents stades de maturation vont permettre à un follicule primordial de devenir préantral puis antral pour atteindre le stade de follicule dominant préovulatoire

sous l'action de la FSH. En début de cycle, les ovaires ne contiennent qu'environ 5 à 8 follicules de quelques millimètres. Le follicule dominant, qui mesure en moyenne 15 mm, ne commence à se différencier des autres qu'entre 8ème et le 10ème jour du cycle et continue de croître jusqu'à sa maturité (51). C'est à ce moment-là que les autres follicules vont progressivement entrer en apoptose. Le follicule dominant acquiert des récepteurs à LH en dernière phase de maturation. Un pic de LH va venir provoquer l'ovulation, ce qui va permettre au follicule dominant de relâcher son ovocyte pour une potentielle fécondation (Figure 13).

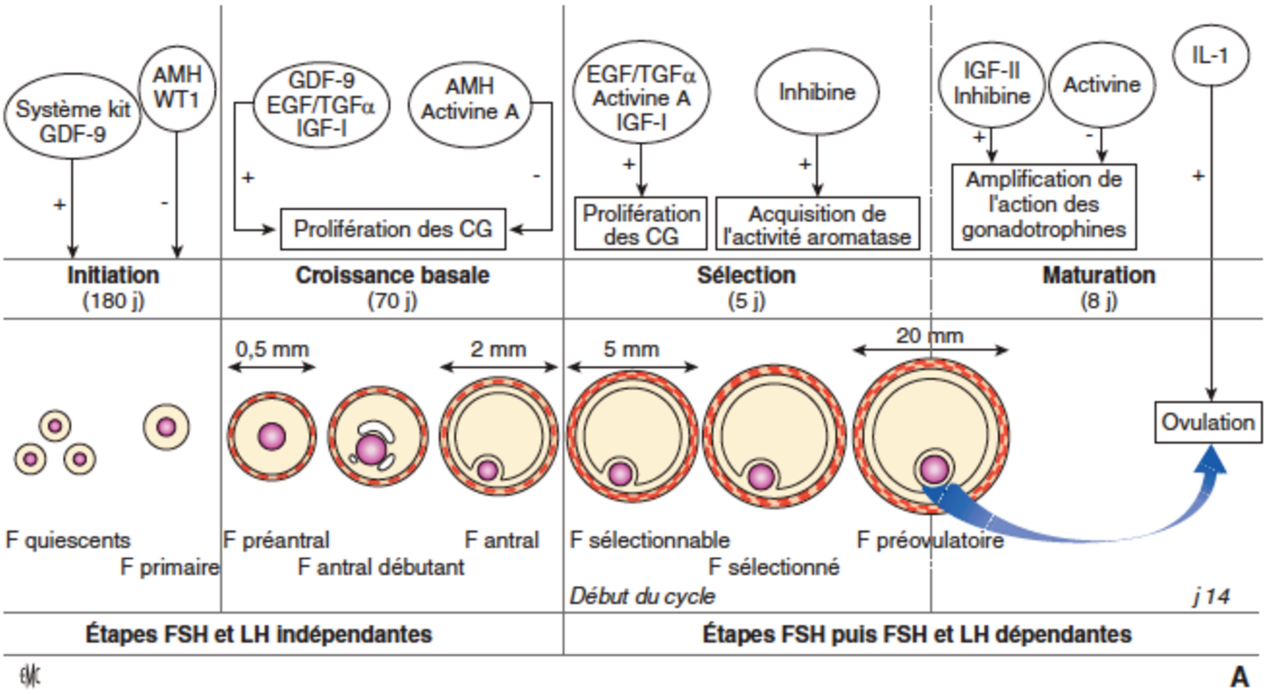


Figure 14 : La folliculogénèse (d'après Maitrot et al.) (7)

L'AMH, « hormone antimüllérienne », est une glycoprotéine de la famille des facteurs de croissance TGF-β, produite par les cellules de la granulosa des follicules aux stades préantral et antral. C'est un marqueur quantitatif du vieillissement ovarien puisqu'il reflète le nombre de follicules préantraux et antraux en croissance. Cette hormone joue un rôle primordial dans la folliculogénèse : d'une part en inhibant le recrutement des follicules primordiaux et d'autre part en modifiant la croissance des follicules primordiaux par diminution de la sensibilité des cellules de la granulosa à la FSH (Figure 14). Son taux est donc corrélé au nombre de follicules en croissance. Cette hormone peut être dosée à n'importe quel moment du cycle, qu'il y ait une contraception ou non (8).

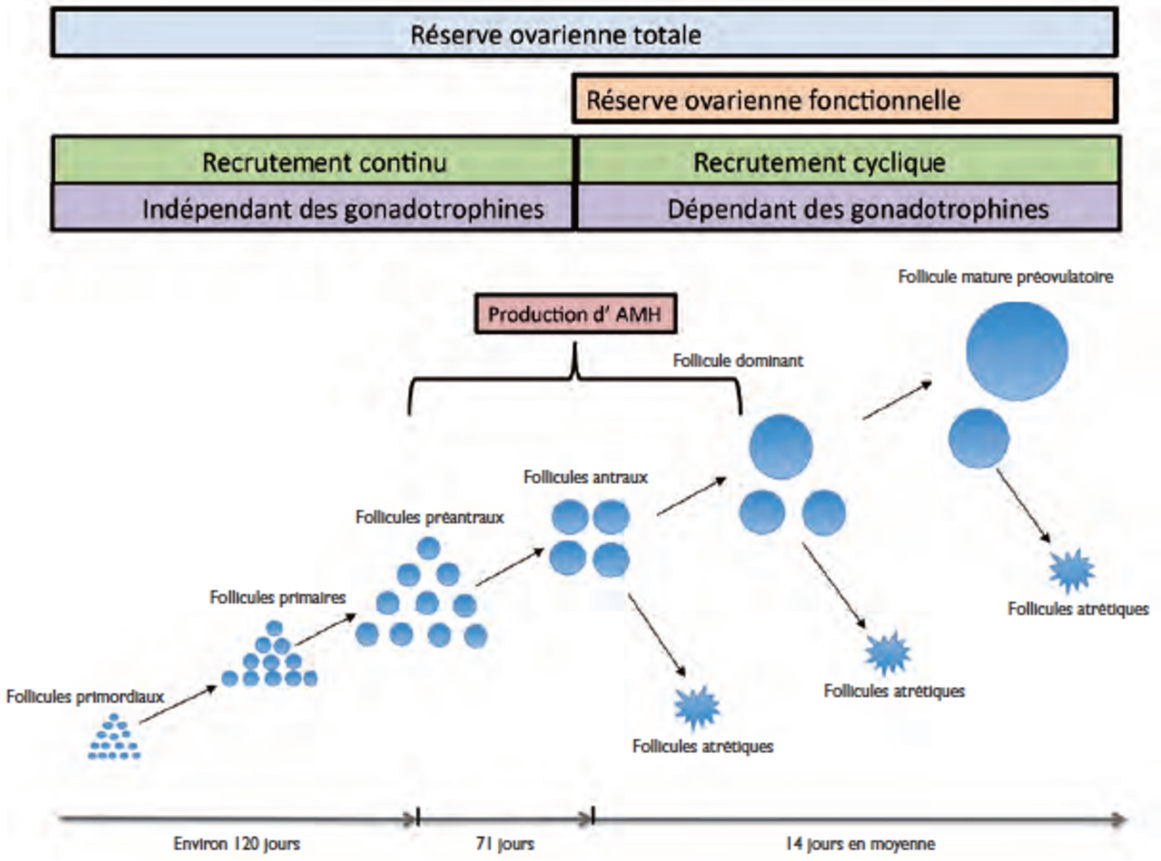


Figure 15 : Réserve ovarienne et développement folliculaire (d'après Streuli et al.) (8)

L'AMH est, le plus souvent, dosée par la technique ELISA ultrasensible mais cette technique peut être réalisée avec des seuils de sensibilité variables, d'où la difficulté pour citer des normes fixées (8).

Le suivi de cette réserve débute avant la première chimiothérapie, pour apprécier le stock initial de follicules antraux présents dans les ovaires, ainsi que les paramètres hormonaux comprenant l'AMH et les hormones intervenant dans le fonctionnement de l'axe hypophyso-ovarien : la FSH « hormone folliculostimulante », la LH « hormone lutéinisante » et l'estradiol (8). Le suivi se poursuit par une deuxième consultation, qui aura lieu quinze jours après le début de la chimiothérapie, puis une troisième quinze jours avant la dernière séance de chimiothérapie. Ensuite, les patientes reviendront tous les trimestres durant la première année post chimiothérapie, puis tous les semestres lors de la deuxième année ; ce qui va permettre d'évaluer leur capacité à récupérer une fonction ovarienne fonctionnelle pour concevoir un enfant. Ces consultations consistent en une échographie pelvienne par voie transvaginale, dans la mesure du possible, pour établir le CFA « comptage des follicules

antraux » ainsi qu'un prélèvement sanguin pour doser la FSH, l'estradiol et l'AMH (Figure 15).

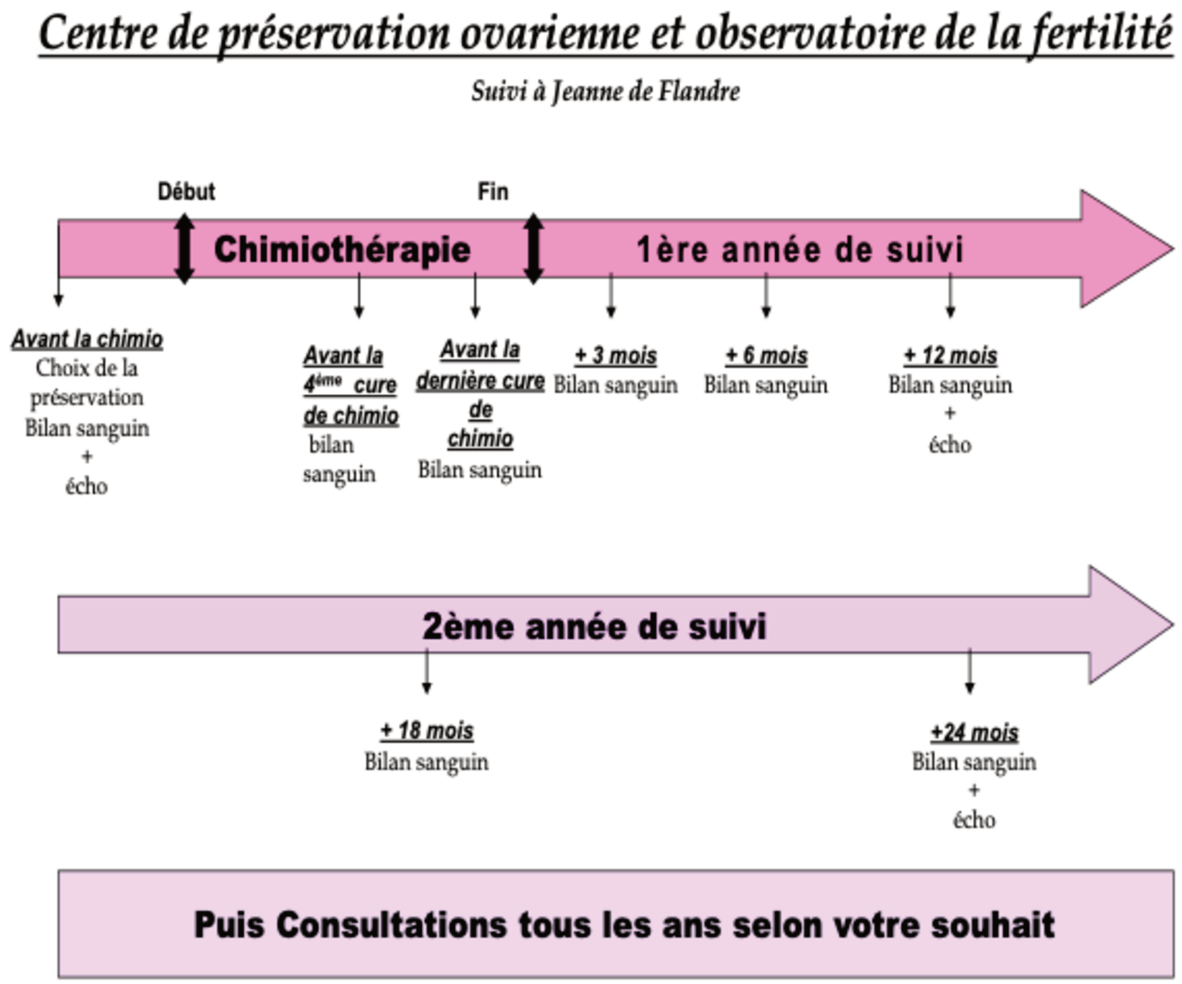


Figure 16 : Suivi des femmes ayant un cancer du sein au centre de préservation ovarienne et observatoire de la fertilité (d'après Decanter et al.) (9)

La question du délai entre le projet de grossesse et la fin des traitements anticancéreux est également à aborder. Il n'y a pas encore précisément un nombre d'années établi après le traitement : selon le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, les recommandations sont d'attendre au moins 2 ans avant de débuter une grossesse tandis que selon la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada,* il est préférable d'attendre 3 ans ; certaines revues de littérature évoquent même un délai de 5 ans post chimiothérapie. La question reste donc très controversée puisque si la patiente est, par exemple, sous tamoxifène pendant 5 ans post chimiothérapie, il ne sera pas question de débuter une grossesse sous ce traitement, il faudra donc exposer les risques, notamment de

récidive du cancer, d'un arrêt trop précoce du traitement et d'une potentielle grossesse. Pour les patientes ayant eu un cancer du sein triple négatif, on sait que le risque de récidive est très élevé les trois premières années ; on leur recommandera donc d'attendre au minimum 3 ans après la fin des traitements (34).
L'âge de la patiente aura, par conséquent, également un impact sur le projet parental futur puisque les patientes approchant des 40 ans auront, en plus, le problème d'une réserve ovarienne altérée. Ceci est donc une question à évaluer au cas par cas en raison de la forte variabilité interindividuelle.

Ensuite, vient le choix de la technique de préservation la plus adaptée à adopter.
Ce choix va notamment dépendre de la balance bénéfices / risques, puisqu'il n'est en aucun cas envisageable de réintroduire des cellules cancéreuses lors de la future tentative de grossesse (52). Le protocole dépend donc de l'âge de la patiente, du type de cancer du sein détecté, du type de chimiothérapie utilisé et de son degré urgence ainsi que de la réserve ovarienne (22).

b) La cryopréservation embryonnaire

La cryopréservation embryonnaire est actuellement la technique de référence sur laquelle nous avons le plus de recul, on estime qu'elle offre environ 30 % de chances d'obtenir une grossesse après transfert d'embryon congelé (37). En 2015, on dénombrait plus de 4 millions d'enfants nés grâce à cette technique (44). Elle nécessite une stimulation ovarienne préalable réalisable sur les femmes en âge de procréer ne présentant aucune contre-indication aux traitements hormonaux et dont le traitement anticancéreux peut être différé de 14 à 21 jours.
Le fait que cette technique inclut une stimulation hormonale peut avoir un impact sur l'évolution du cancer, il est donc primordial de s'assurer de l'innocuité du protocole de stimulation avant de l'appliquer (34).
L'hyperoestradiolémie (taux 10 à 20 fois supérieur à un taux physiologique) induite par la stimulation ovarienne va également venir stimuler les cellules malignes à récepteurs aux œstrogènes et donc potentiellement aggraver le cancer (12).
Cette technique va nécessiter, d'une part que la patiente soit en couple et soit pubère (22), d'autre part, que la patiente n'ait pas besoin d'un traitement néoadjuvant. De plus, en cas

de séparation ou de décès de l'un des conjoints, la loi impose que les embryons recueillis soient détruits (53) ; c'est pourquoi il peut être intéressant d'associer à cette technique une congélation ovocytaire.

La stimulation consiste à induire le passage du stade antral (follicules d'environ 5 mm de diamètre) au stade préovulatoire (follicules d'environ 20 mm de diamètre) et donc la production d'ovocytes matures appelés ovules. Ceci se fait grâce à des injections sous-cutanée de FSH exogène, qui est l'hormone folliculostimulante, pendant 15 jours, ce qui reproduit la phase folliculaire physiologique. On va également faire des injections d'antagonistes des récepteurs de la GnRh pour éviter le pic de LH qui induirait une ovulation prématurée avant la ponction (11).

La croissance folliculaire est suivie par des monitorages hormonaux et échographiques très réguliers. Lorsque le gynécologue va juger qu'il y a suffisamment de follicules maturés, il va pouvoir procéder à une injection d'un agoniste des récepteurs à la GnRh, tels que Decapeptyl ou Ovitrelle, pour induire l'ovulation.

Ces dernières années, des protocoles de stimulation ovarienne ont spécifiquement été proposés dans le cadre du cancer du sein pour limiter au maximum l'impact des hormones sur le cancer. Ces protocoles incluent des antiestrogènes comme le tamoxifène, qui est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes au niveau mammaire, ou un anti-aromatase comme le létrozole, qui va inhiber la transformation des androgènes en œstrogènes. Cette inhibition va engendrer un rétrocontrôle augmentant les taux de LH et FSH, ce qui va permettre de stimuler la croissance des follicules. Ces deux molécules vont donc venir limiter la concentration sérique en œstradiol, pouvant devenir délétère chez la patiente atteinte du cancer du sein. L'AMM n'étant pas encore établi à l'heure actuelle, ces protocoles de stimulation sont utilisés uniquement dans le cadre de la recherche (12).

Un prélèvement par ponction intra vaginale, sous anesthésie, peut ensuite être réalisé 36 heures après l'injection de l'agoniste des récepteurs à la GnRh, pour récupérer le maximum d'ovocytes matures. Ces ovocytes sont ensuite fécondés *in vitro* par la technique ICSI – *Intra Cytoplasmic Sperm Injection* – consistant en l'injection d'un spermatozoïde du conjoint dans l'ovocyte mature. Les embryons viables obtenus, représentant en moyenne 60 %, pourront ensuite être congelés par vitrification 24 à 48 heures après pour être conservés plusieurs années durant les traitements anticancéreux et jusqu'au moment du projet de grossesse (54).

Chaque année, le biologiste contacte les couples pour savoir si elles souhaitent conserver leurs embryons congelés (41).

La cryopréservation embryonnaire est une technique de plus en plus délaissée par les patientes car elles souhaitent bénéficier d'une indépendance dans leur projet parental futur, notamment en favorisant la cryopréservation ovocytaire (Figure 16).

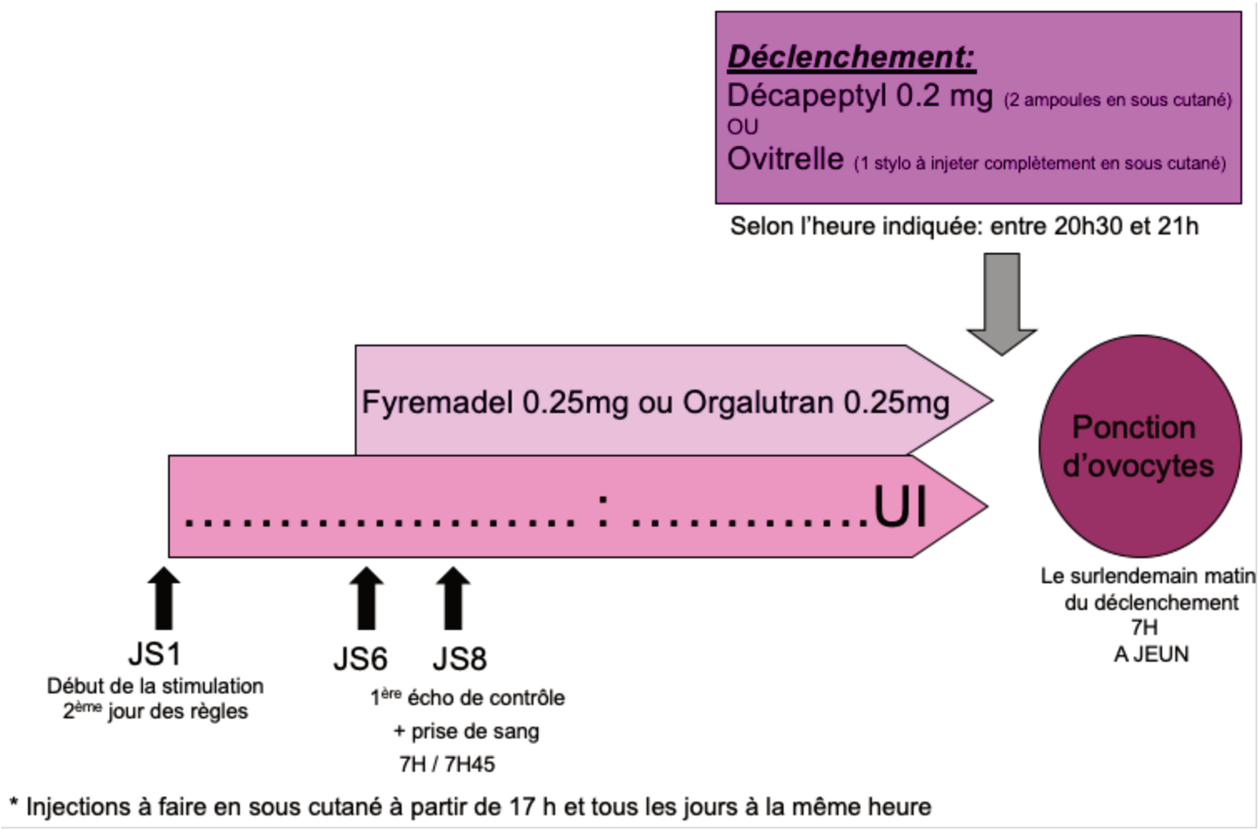


Figure 17 : Protocole de stimulation avant la préservation, au Centre de Préservation de la Fertilité à Jeanne de Flandres (d'après Demailly et al.) (10)

c) *La cryopréservation d'ovocytes matures*

Cette technique est désormais établie et considérée comme une technique de choix depuis 2013 (11). Elle a l'avantage d'être réalisable lorsque la patiente, pubère, n'est pas en couple lors de la découverte de son cancer. Cependant, elle ne pourra être appliquée à une femme devant subir un traitement néoadjuvant puisqu'une stimulation sera également nécessaire au préalable (53). La première naissance recensée, par *Kuleshova*, par technique de

vitrification date de 1999 (37). En 2016, la littérature rapportait 6 naissances dans le monde suite à une préservation d'ovocytes matures par vitrification dans le cadre du cancer (55).

Cette technique est la même que celle vue précédemment, sauf qu'il n'y a pas de fécondation des ovocytes avant de les congeler. Congeler les ovocytes permet de stopper leur activité cellulaire, qui pourra reprendre, lors du réchauffement des prélèvements. Le risque de la congélation est la formation de cristaux, qui risquent d'affecter l'intégrité des ovocytes.
De plus, lors du réchauffement, la libération d'eau risque d'endommager l'ovocyte, qui sera alors inutilisable. Il va donc falloir être prudent lors de la congélation, et adjoindre des cryoprotecteurs pour éviter la formation des cristaux de glace intra-ovocytaire.

La cryopréservation d'ovocytes matures est de plus en plus prometteuse notamment grâce à la technique de congélation par vitrification. La vitrification, privilégiée depuis 2011, permet une augmentation significative du taux de récupération des ovocytes ainsi qu'un taux de fécondation identique à celui que l'on obtient en fécondant des ovocytes frais (22).
La première naissance, suite à une préservation par vitrification, a eu lieu en mars 2012, à Paris. En 2016, en France, l'enquête BLEFCO, « Biologies de Laboratoires d'Études de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf », a recensé 12,1 % de grossesses après dévitrification dans le cadre de la préservation de la fertilité. A l'hôpital Jeanne de Flandres, à Lille, il y a eu plusieurs naissances après dévitrification dont notamment la petite Marla (voir en annexes), née d'une patiente traitée pour un cancer du sein RH+ à 34 ans avec une prise de Tamoxifène pendant 5 ans. Les ovocytes vitrifiés ont été réutilisés 5 ans plus tard, soit au 39 ans de la patiente, et ont permis de mener à terme la grossesse.
Cette technique est encore considérée comme relativement « récente », d'où le manque de données recensées dans la littérature, cependant elle est maintenant officiellement considérée comme fiable, efficace et non expérimentale par les sociétés savantes (11). La vitrification consiste à congeler de façon rapide l'ovocyte pour éviter la formation de cristaux de glace. On va venir moduler la viscosité des milieux utilisés par ajout d'une forte dose de cryoprotecteurs lors du refroidissement rapide dans de l'azote liquide à - 196 °C. Les cryoprotecteurs sont néanmoins toxiques pour l'ovocyte, il est donc primordial que la durée d'exposition soit la plus brève possible, d'où le refroidissement rapide (54). Depuis que l'on a

remplacé la congélation lente par la vitrification, le taux de réussite de fécondation avec des ovocytes congelés a atteint celui des ovocytes frais (11).

L'objectif aujourd'hui serait de pouvoir déterminer à l'avance le nombre minimal d'ovocytes à vitrifier pour garantir une grossesse future.

d) La cryoconservation de tissu ovarien

En France, cette technique, en plein essor, n'est plus considérée comme expérimentale. Elle est cependant encore « en cours d'évaluation » puisqu'elle ne peut être réalisée que dans le cadre d'un protocole de recherche. Le premier cas de transplantation décrit dans la littérature remonte à l'année 2000 mais les premières grossesses ont été recensées entre 2004 et 2006 par *Donnez* et *Meirow* (11).
En France, en 2015, le registre national du GRECO publiait que : seulement 2 à 3 % des préservations ovariennes dans le cadre du cancer du sein ont été réalisé par cette technique (44). En 2017, une quarantaine de naissances ont eu lieu dans le monde grâce à ce protocole (pas uniquement dans le cadre de la préservation de la fertilité dans le cancer du sein) (12). En 2019, les données littéraires recensent environ 60 grossesses après greffe orthotopique (11). Pellicer et al recense 2 naissances pour des patientes atteintes d'un cancer du sein chez qui il y a eu cryoconservation de tissu ovarien à l'âge de 36 ans (64). Actuellement, à Lille, 2 grossesses sont en cours suite à des greffes de tissu ovarien dans un contexte de lymphomes.

C'est une technique très prometteuse, notamment grâce au fait qu'elle soit réalisable pour les patientes quel que soit le statut pubertaire et également chez les patientes qui doivent débuter la chimiothérapie en urgence. Elle ne nécessite pas de stimulation hormonale au préalable et peut être effectuée sans délai. C'est également la seule technique qui permette une restauration endocrine et exocrine de la fonction ovarienne (Tableau 10) (11). Il peut être intéressant d'associer cette technique à un prélèvement ovocytaire (avant la cœlioscopie ou sur la bandelette prélevée) pour réaliser une maturation ovocytaire *in vitro* « MIV » en parallèle dans le but d'augmenter les chances de grossesse (11).

La cryopréservation de tissu ovarien consiste à faire une ovariectomie totale ou partielle, sous anesthésie générale, par cœlioscopie. Une bandelette de corticale d'environ un cm est prélevée sur un ovaire puis divisée en une dizaine de fragments de 1 mm (Figure 17).
Ces fragments, contenant des follicules primordiaux, très résistants à la congélation et à la décongélation, vont ensuite être congelés pour être conservés jusqu'à la guérison de la patiente.
Une fois guérie, la patiente va pouvoir bénéficier d'une greffe, soit orthotopique (sur l'ovaire restant, dans la fossette ovarienne ou dans la cavité péritonéale) soit hétérotopique (sur l'avant-bras ou l'abdomen), pour réintroduire les fragments de corticale ovarienne (12).
Actuellement, on recommande d'éviter l'ovariectomie totale pour ne pas compromettre les chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne (11).
Plusieurs études ont démontré que la fonction ovarienne, exocrine (la folliculogénèse) et endocrine (la production des hormones), était restaurée après la greffe au bout de quelques mois. Cependant, lors du prélèvement initial, la dévascularisation de la zone durant la cœlioscopie provoque une perte de follicules primordiaux ; il est donc important que cette technique soit utilisée chez des femmes de moins de 35 ans, ayant encore une réserve ovarienne assez conséquente (Tableau 9) (53).
L'inconvénient majeur de cette technique de préservation est le risque de réintroduire des cellules cancéreuses malignes lors de la greffe. Il sera donc primordial d'analyser minutieusement les prélèvements, au niveau cellulaire et moléculaire, avant leur réintroduction, pour garantir une innocuité lors de la greffe (Tableau 10) (37). Néanmoins, la littérature évoque un risque « faible » dans le cadre du cancer du sein (12).

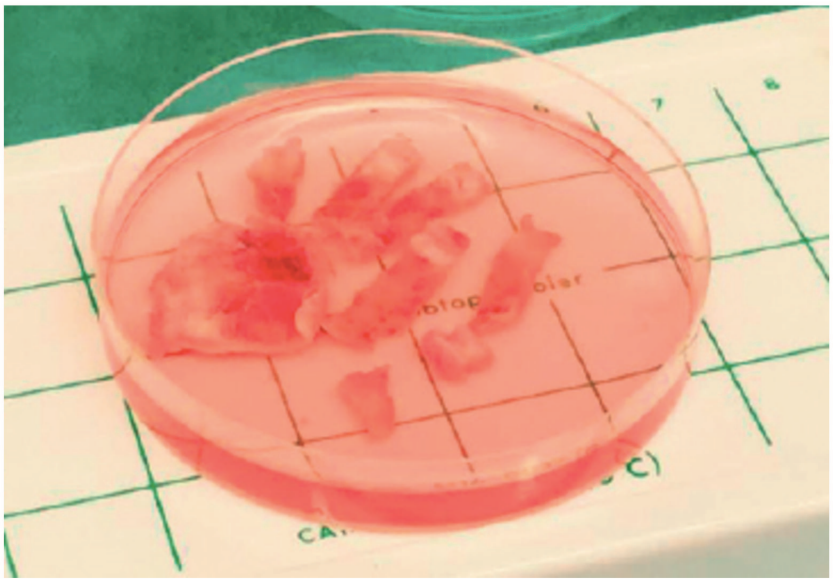


Figure 18 : Photographie de fragments ovariens dans le cadre d'une cryopréservation de tissu (d'après Comtet et al.) *(11)*

Âge < 35 ans
Absence d'antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie si âge ≥ 15 ans au diagnostic ou Antécédent de chimiothérapie peu ou non gonadotoxique si âge < 15 ans
Espérance de vie > 5 ans
Risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée (> 50 %)
Consentement éclairé de la patiente si possible (ou de ses parents)
Sérologies négatives pour le VIH, la syphilis et l'hépatite B
Absence de grossesse ou d'enfant vivant

Tableau 9 : Critères de sélection pour la cryopréservation de tissu ovarien selon Edinburgh (d'après Bénard et al.) (12)

	Hétérotopique	Orthotopique
Avantages	Pas de limitation du nombre de fragments transplantés	Possibilité de conception naturelle
	Procédure de transplantation aisée	Restauration de fertilité démontrée
	Accès aisé pour le monitorage des follicules et le recueil ovocytaire	Environnement favorable au développement folliculaire
Inconvénients	Restauration de la fertilité non encore prouvée	Nombre de fragments transplantés limité par la taille ovarienne
	Nécessité d'une technique de fécondation in vitro pour concevoir	Procédure de transplantation invasive
	Effet inconnu de l'environnement local sur la qualité ovocytaire	

Tableau 10 : Les avantages et les inconvénients de la greffe de tissu ovarien selon les sites de transplantation (d'après Grynberg et al.) *(20)*

e) *La congélation d'ovocytes immatures et la maturation ovocytaire in vitro*

La congélation d'ovocytes immatures suivie de la maturation ovocytaire in vitro – MIV – est indiquée aux patientes chez qui la stimulation hormonale n'est pas réalisable, comme vu précédemment (53). Il n'y aura donc aucun risque d'avoir des concentrations sériques en œstradiol pouvant accélérer la propagation des cellules tumorales (44). L'autre avantage de ce procédé est le fait que cette technique soit réalisable quel que soit le moment du cycle et également chez une patiente pré pubère (11).

La première grossesse, grâce à ce protocole de préservation, a eu lieu en 1991 (37).

En France, fin juillet 2019, est né le premier bébé suite à une maturation ovocytaire *in vitro* chez une patiente atteinte d'un cancer du sein.

Cette technique est aussi appelée « vitrification sans stimulation ». Elle consiste en un prélèvement par ponction transvaginale échoguidée, sous anesthésie générale, de petits follicules antraux (Figure 17). Les ovocytes recueillis, au stade de vésicule germinative, dans les follicules antraux sont ensuite mis en culture dans un milieu composé de LH, FSH et de sérum décomplémenté de la patiente au laboratoire durant 24 à 48 heures pour obtenir des ovocytes en métaphase II qui seront alors vitrifiables (12).
Les ovocytes maturés viables seront ensuite soit congelés en l'état, soit directement fécondés *in vitro* par la technique ICSI afin d'obtenir des embryons qui seront, par la suite, vitrifiés également.

La maturation ovocytaire *in vitro* n'est pas la technique plus utilisée, notamment car le recueil d'ovocytes est souvent aléatoire. De plus, le potentiel de ces ovocytes ou embryons obtenus par MIV est moindre face aux résultats obtenus après stimulation ovarienne (41).
Il n'y a pas encore suffisamment de données scientifiques et de recul pour pouvoir établir l'efficacité réelle de cette technique de préservation de la fertilité.
En 2019, on dénombrait 2 grossesses par MIV chez des patientes atteintes de cancer mais aucune chez des patientes atteintes du cancer du sein (11).

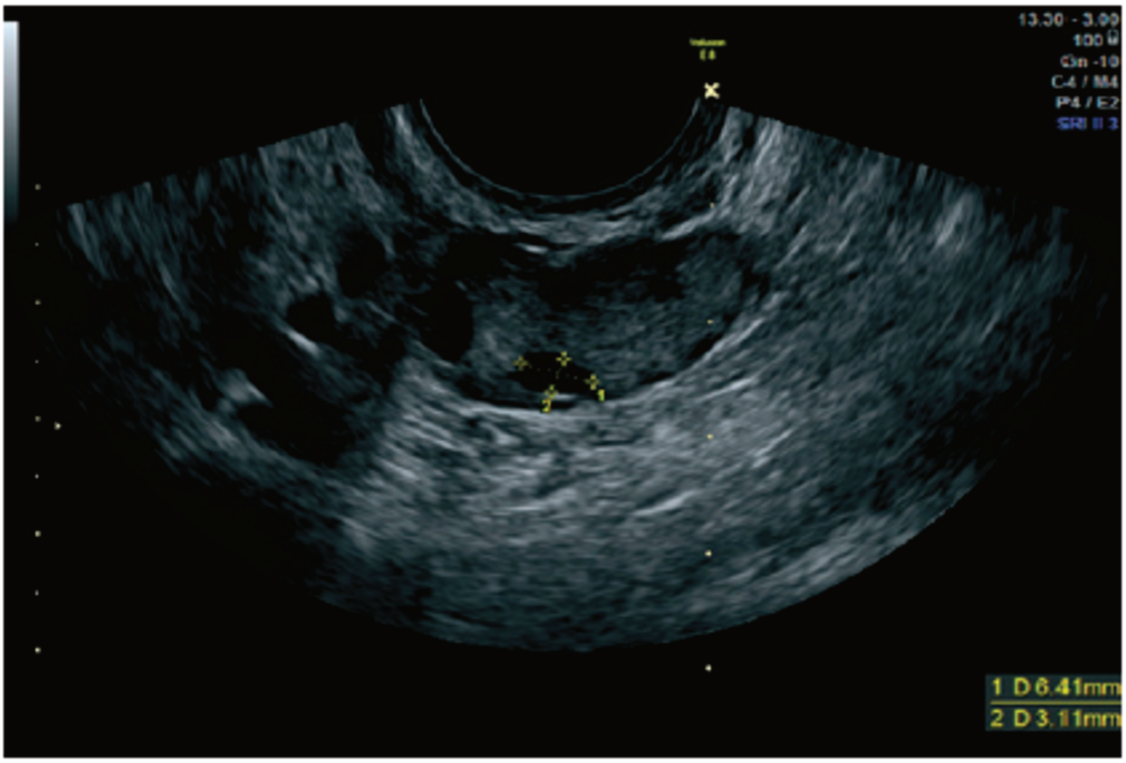


Figure 19 : Échographie lors d'une ponction ovocytaire par voie transvaginale pour MIV (d'après Comtet et al.) (11)

Pour résumer, l'oncologue et l'équipe de médecine de la reproduction doivent décider de la stratégie de préservation de la fertilité au cas par cas en prenant en considération (Tableau 11) (Figure 18) :

- les variations interindividuelles : âge, statut pubertaire, réserve ovarienne, présence d'un conjoint, contre-indication potentielle, souhait de la patiente
- et le contexte pathologique : typologie de cancer du sein, traitement prévu avec le type de molécules et la dose cumulée de chacune, la durée de traitement, le degré d'urgence

	Délai entre la consultation et le début du traitement	
	< 12–15 jours	> 12–15 jours
Patientes pré-pubères	Cryopréservation de cortex ovarien (non recommandée en cas de leucémies ou de tumeurs ovariennes du fait de la non-recommandation de la greffe ultérieure) MIV ex vivo	
Patientes pubères		Vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne quelle que soit la phase du cycle menstruel (procédure établie)
	Cryopréservation de cortex ovarien (non recommandée en cas de leucémies ou de tumeurs ovariennes du fait de la non-recommandation de la greffe ultérieure) MIV ex vivo MIV	

Tableau 11 : Résumé des techniques de préservation de la fertilité selon le contexte de la patiente (d'après Bénard et al.) (12)

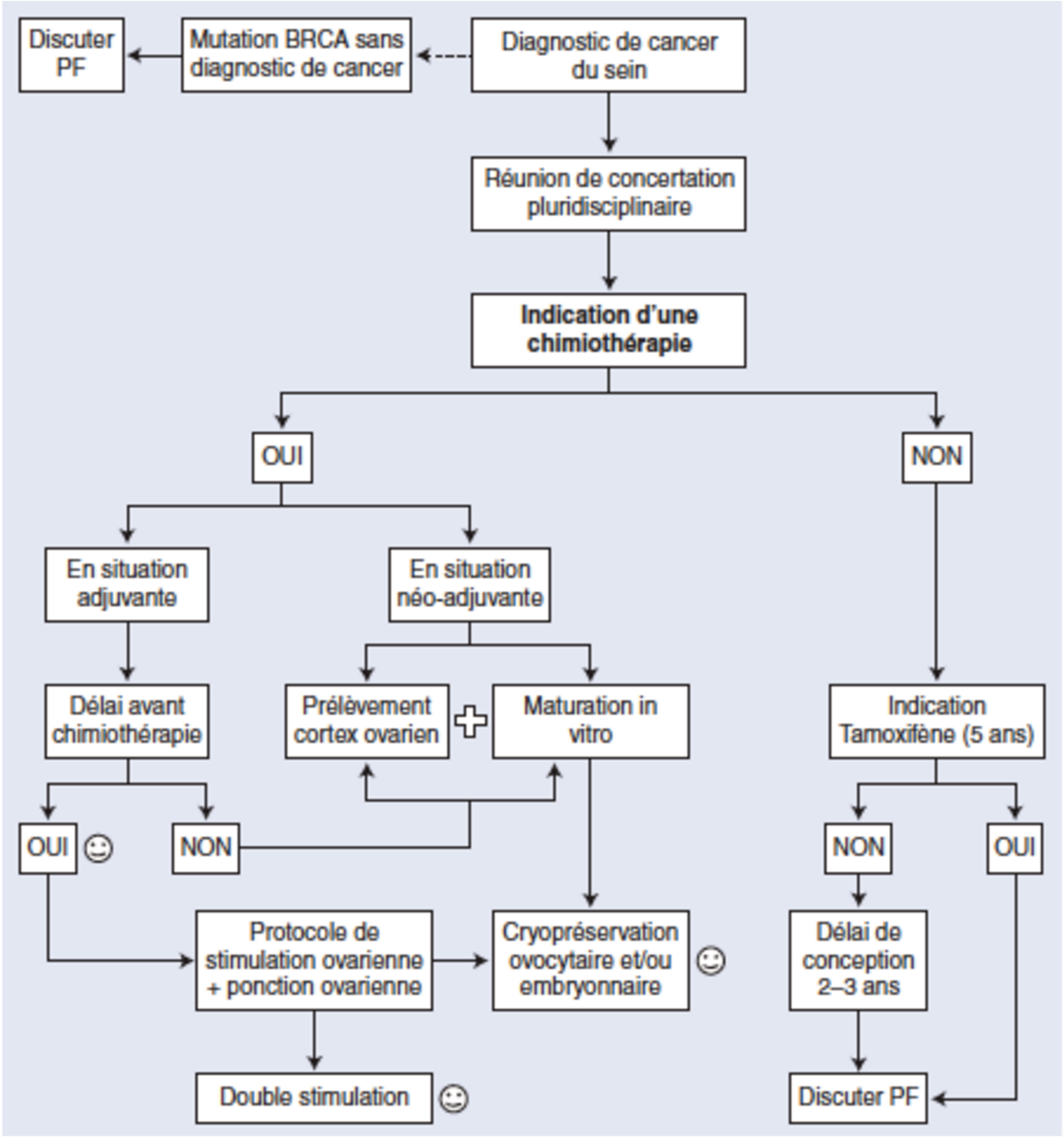


Figure 20 : Les stratégies de préservation de la fertilité féminine dans le cancer du sein (d'après Comtet et al.) (11)

f) Cas particuliers du cancer du sein avec mutation du gène BRCA 1 ou BRCA 2

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que la mutation BRCA 1 ou BRCA 2 était une mutation génétique autosomique dominante. Elle concerne en moyenne 10 % des jeunes femmes ayant un cancer du sein. Cette mutation est liée à un risque accru de développer un cancer du sein ou des ovaires à un âge particulièrement jeune.
Des données scientifiques évoquent le fait que ces femmes aient une diminution plus importante de leur réserve ovarienne avec une IOP plus précoce et une récupération ovocytaire moindre que les patientes n'ayant pas la mutation. On peut parler d'hypofertilité chez les femmes atteintes de cette mutation (46).
De plus, lorsqu'on parle de préservation de la fertilité chez les patientes atteintes de cette mutation, il est primordial d'évoquer le fait qu'il y aura 50 % de chances que le gène BRCA 1 ou BRCA 2 soit génétiquement transmis lors de l'utilisation des ovocytes vitrifiés.
En France, il n'est pas possible de réaliser de diagnostic préimplantatoire, dit « DPI », dans ce cadre. L'autre inconvénient de ce gène muté est le fait qu'on le détecte souvent après avoir réalisé la cryopréservation (11).

IV. La place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins

Le cancer du sein est une pathologie nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire entre les oncologues, les médecins de la reproduction, les sages-femmes, les infirmières, les radiothérapeutes, les psychologues, les biologistes, les pharmaciens… Tous ces acteurs de santé vont venir jouer un rôle, à un moment donné, pour soigner et épauler chaque patiente.

a) Un soutien accessible au quotidien

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui a la particularité d'être un acteur du quotidien très accessible. Lors du parcours de soins du cancer du sein, la patiente reçoit une multitude d'informations en très peu de temps.
Elle va apprendre qu'elle a un cancer, ce qui va remettre sa vie et ses futurs projets en question. Et on va, en plus, avoir besoin qu'elle décide en 24 à 48 heures de préserver, ou

non, sa fertilité dans le cadre d'un potentiel futur désir de grossesse auquel elle n'avait peut-être encore jamais réfléchi.
Dans le cas où la patiente déciderait de préserver sa fertilité, elle va, encore, recevoir de multiples informations supplémentaires dans le cadre de la préservation. En sortant de ces deux premières consultations, la patiente sera submergée, d'une part, par toutes les données scientifiques qu'on lui aura exposé et d'autre part, psychologiquement par ce qui « lui tombe dessus ». Ces patientes vont traverser différents stades psychologiques avant d'accepter la maladie et le combat que celle-ci implique : l'injustice, la colère, la tristesse… En moyenne, les patientes estiment qu'en sortant de leur première consultation, elles auront compris moins de 50 % de ce qui a été dit. Or, on sait que l'enjeu majeur, pour obtenir une bonne observance, passe par l'acceptation de la maladie, sa compréhension ainsi que les enjeux des traitements.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé pour aider à tout ce processus. Étant un acteur du quotidien accessible et disponible, les patientes vont pouvoir se tourner vers leur pharmacien d'officine pour qu'il réponde à toutes leurs questions et leurs incompréhensions. Il va pouvoir prendre le temps d'expliquer comment les protocoles thérapeutiques agissent sur le corps, que ce soit au niveau de la chimiothérapie ou des protocoles de stimulation hormonale pour la préservation de la fertilité, mais aussi comment la maladie va impacter leur vie au quotidien.

Une des nouvelles missions du pharmacien d'officine, aujourd'hui, est de mettre en place des ateliers d'éducation thérapeutique pour permettre aux patients de devenir acteurs de leur santé, en passant par la connaissance, la surveillance de la pathologie et le bon usage des traitements qu'elle requière. Toutes ces compétences seront acquises par l'explication de la prise des traitements, de ce que chaque molécule va avoir comme action et comme but, des potentiels effets indésirables pouvant survenir et également de ce qui est à éviter, comme par exemple avec l'automédication. Exemple d'un cas de comptoir très fréquent : les patients sont dérangés au niveau intestinal suite aux traitements anticancéreux et demandent des probiotiques pour restaurer la flore ; or les probiotiques sont contre-indiqués chez les personnes portant une chambre implantable ou « PAC ».

Cette approche va également permettre d'apporter un soutien psychologique aux patientes, souvent déboussolées, à l'annonce du diagnostic du cancer du sein. Le pharmacien d'officine a pour rôle et devoir de porter une écoute bienveillante et d'accompagner, au mieux, la patiente dans sa maladie. Il peut être intéressant, par exemple, de mettre en place un service de livraison pour éviter que ces patientes immunodéprimées par leur traitement, soient exposées à un quelconque risque en se rendant à l'officine.

D' autre part, le pharmacien est également un professionnel de santé très impliqué dans les campagnes de prévention, avec notamment, la campagne « Octobre rose » qui a pour but de sensibiliser au dépistage du cancer du sein et de récolter des fonds pour la recherche.
Il est important de rappeler aux femmes que, quel que soit l'âge, il faut écouter son corps et savoir consulter un médecin quand on a le moindre doute puisque personne n'est à l'abri de développer un cancer du sein. Le pharmacien prendra, dans ce cadre, le temps de sensibiliser et d'informer les femmes sur les problématiques de fertilité, et notamment l'importance de conserver ses ovocytes ou son tissu ovarien avant une chimiothérapie gonadotoxique.

Une femme de moins de 40 ans, à qui on annonce qu'elle est malade, sera dans un état psychologique second et peut-être qu'à ce moment précis, elle se dira que la priorité est de survivre et que l'après cancer n'est pas quelque chose de concret. Cependant, il est impératif de l'aider au mieux à se projeter et à se fixer des objectifs et projets futurs, d'où l'importance que les pharmaciens et tous les professionnels de santé soient sensibilisés à la préservation de la fertilité. Actuellement, dans les études de pharmacie, la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer n'est pas un thème abordé, pourtant il y aurait un réel enjeu à développer ces connaissances. Des mesures pourraient alors être développées à l'officine, comme la mise en place de fiches informatives / flyers pour, d'une part, expliquer l'impact des traitements anticancéreux sur la fertilité, et d'autre part, qu'il existe une panoplie de méthodes pour la préserver et aboutir au souhait de devenir une mère malgré le cancer. Nous délivrons, de plus en plus régulièrement, des médicaments destinés à la stimulation ovarienne, sans toujours connaître avec précision les mécanismes de ceux-ci ainsi que les protocoles utilisés.

b) La formation aux protocoles de stimulation ovarienne à l'officine

Les femmes bénéficiant d'une aide à la procréation sont de plus en plus nombreuses d'années en années. La délivrance des médicaments nécessaires à la stimulation ovarienne s'effectue en officine de ville. Toutes les équipes officinales, partout en France, ont déjà été face à une ordonnance concernant un problème d'infertilité, quel qu'en soit l'étiologie.
Il serait bénéfique de proposer des entretiens d'éducation thérapeutique pour pouvoir prendre le temps d'effectuer un contrôle de la compréhension des patientes à la sortie de la consultation de préservation ainsi que de pouvoir fournir des explications complémentaires pour améliorer l'observance globale des patientes ainsi que le bon usage des produits utilisés.

Les couples se présentant à l'officine pour une prise en charge d'un risque d'infertilité dû au cancer sont, le plus généralement, complétement désemparés face à la situation.
C'est à ce moment-là que le pharmacien et son équipe vont devoir jouer un rôle clé, qui passera par l'écoute et l'empathie, mais également par la maîtrise des différents protocoles existants visant à préserver la fertilité. Il est nécessaire de mettre en place un accompagnement personnalisé pour chaque patiente, en fonction des besoins de chacune.

Dans un premier temps, il pourrait être intéressant de d'expliquer à la patiente qu'un cycle menstruel est séparé, par l'ovulation aux alentours du 14ème jour, en deux phases distinctes : la phase folliculaire et la phase lutéale. Le premier jour du cycle est le premier jour des règles.

Le pharmacien a le devoir d'actualiser et de maintenir ces connaissances grâce à la formation continue. Il a donc le devoir de se former sur toutes les situations qu'il peut rencontrer à l'officine, et donc à la prise en charge de l'infertilité. Pour cela, il peut faire appel, d'une part, à des formations type congrès et séminaires, d'autre part, à des e-learning, des revues pharmaceutiques ou des DU (diplômes universitaires). Les laboratoires commercialisant les médicaments utilisés dans les protocoles de stimulation hormonale peuvent également venir former les équipes officinales, notamment lors de sortie de nouvelles molécules. Enfin, il pourrait être tout à fait envisageable d'organiser un moment où les médecins de la reproduction et les pharmaciens d'officine se rencontrent pour

échanger sur les différents parcours de prise en charge de l'infertilité, ainsi que les attentes de chacun l'un envers l'autre.

c) Le bon usage des médicaments délivrés pour la stimulation ovarienne

Les traitements utilisés dans la stimulation ovarienne sont généralement sous forme injectable. La première étape lors de la dispensation sera, par conséquent, de fournir un DASRI (collecteur pour les déchets à risque infectieux) à la patiente pour qu'elle y jette ses déchets.
D'autre part, il va falloir former la patiente à l'auto-injection. Pour cela, l'équipe de médecine de la reproduction va l'assister lors de la première injection, pour pouvoir lui expliquer la technique d'injection et vérifier qu'elle ne fasse pas une mauvaise réaction. Si la patiente le souhaite, il est tout à fait possible qu'une infirmière passe chaque jour faire les injections pendant toute la durée du protocole de stimulation. Le pharmacien pourra également réexpliquer la technique d'injection en cas de besoin.
La patiente va également devoir apprendre à contrôler la limpidité et l'absence de particules dans les solutions à injecter. Il sera important de rappeler les conditions de conservation de chaque produits délivrés.
Selon les médicaments utilisés, il faudra s'assurer que tout le matériel nécessaire à l'injection soit fourni puisqu'il existe certaines spécialités pour qui nécessiteront de fournir des seringues et/ou des aiguilles, comme par exemple le Gonal-F® dosé à 75 UI, le Puregon® dosé à 50 et 75 UI ou encore le Decapeptyl® 0,1 mg, très fréquemment employés.
Comme vu précédemment, les injections de FSH recombinante ou urinaire, du 2ème jour des règles jusqu'en moyenne J15, vont s'effectuer chaque jour à la même heure.
La patiente va, dans un premier temps, se laver les mains et désinfecter la zone d'injection. Ensuite, l'injection devra être réalisée, soit sur la face antérolatérale des cuisses, soit sur l'abdomen, tout en changeant de point d'injection chaque jour pour éviter les lipodystrophies. On pourra aussi conseiller à la patiente d'injecter le produit lentement de manière à limiter au maximum la douleur. Les posologies seront adaptées de façon individuelle selon les résultats constatés lors des monitorages.

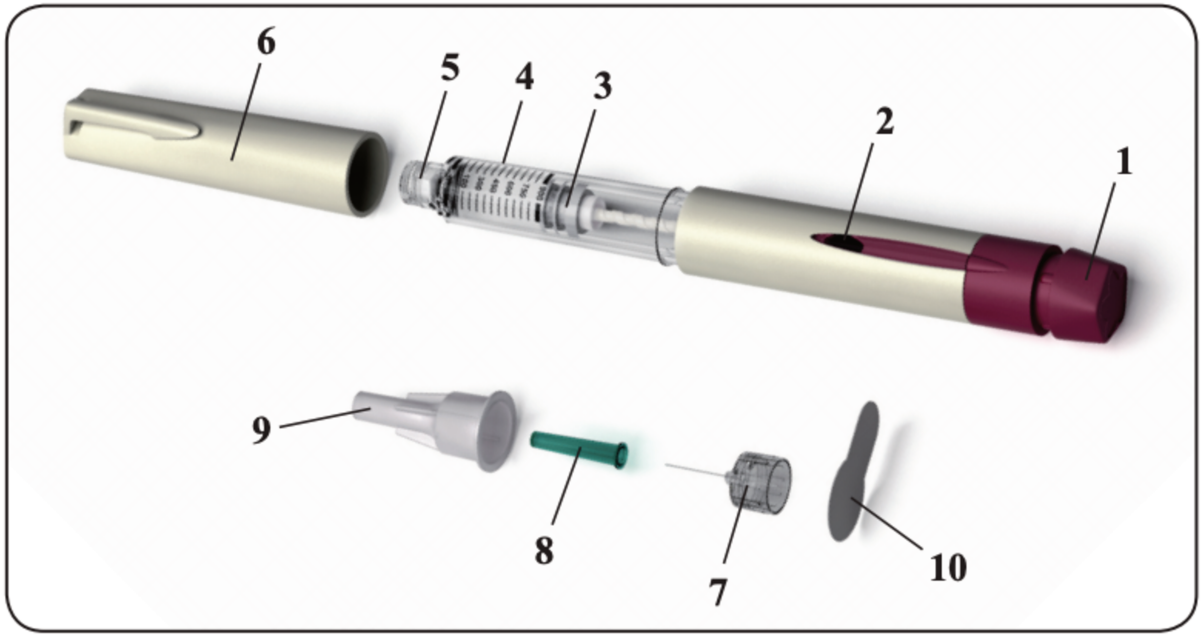
Nous allons voir quelques exemples de médicaments utilisés lors de la stimulation ovarienne et leurs spécificités, que le pharmacien devra maîtriser lors de la dispensation.

1. Exemples de FSH recombinante : Gonal-F® et Puregon®

Le Gonal-F® ou follitropine alfa est une FSH recombinante permettant une stimulation de la production d'ovules par les ovaires.
Il se présente sous forme d'un stylo pré-rempli sauf pour le dosage à 75 UI (Figure 19). Il existe en stylo de 300 à 1050 UI. Le pharmacien doit calculer le nombre nécessaire de stylos à délivrer pour effectuer le protocole dans son intégralité. Ce médicament se conserve entre 2 et 8°C lorsqu'il n'a jamais été utilisé.
L'injection s'effectue en sous cutanée. On conseille de sortir le stylo du réfrigérateur une trentaine de minutes avant son utilisation. Il est ensuite nécessaire de contrôler que la fenêtre de dose affiche 0.

On enlève le capuchon du stylo pour y fixer une aiguille neuve à usage unique au bout du stylo en la vissant. On enlève les deux capuchons de l'aiguille, en tenant le stylo vers le haut. Pour éliminer la bulle d'air, s'il y en a une, il faut tourner le bouton permettant de régler la dose jusqu'à .25 puis tapoter doucement le réservoir avec le doigt (aiguille pointée vers le haut). On vient ensuite appuyer délicatement sur le bouton poussoir pour réaliser une purge. Une gouttelette va alors se former au bout de l'aiguille. Une fois cette purge réalisée, la patiente doit tourner (sans pousser, ni tirer) le bouton de sélection de dose pour régler le nombre d'unités prescrites. Si la dose est dépassée, il suffit de tourner le bouton dans le sens inverse pour revenir en arrière. Après désinfection de la zone d'injection, on insère délicatement l'aiguille dans la peau à la perpendiculaire et on appuie lentement jusqu'au bout sur le bouton de sélection. Il est important de patienter 10 à 15 secondes avant d'extraire l'aiguille pour éviter de ré aspirer le produit injecté. On retire ensuite l'aiguille de la peau tout en maintenant le bouton de sélection enfoncé. Si la dose a correctement été administrée, l'écran d'affichage de dose indique 0. On jette l'aiguille usagée dans le collecteur de déchets DASRI. On pourra ensuite réitérer le procédé avec une nouvelle aiguille si le stylo contient encore du produit à injecter. Lorsqu'il sera vide, il est conseillé de le ramener dans une pharmacie pour qu'il soit détruit par l'organisme Cyclamed. On rappelle à la patiente qu'il ne faut jamais réutiliser une aiguille usagée. Une fois le DASRI rempli, la patiente peut le ramener à l'officine.

La boite de Gonal-F® contient un carnet de suivi, permettant d'optimiser l'observance, pour y inscrire le jour de l'injection (1er, 2ème etc.), la date et l'heure de l'injection, la contenance du stylo utilisé, la dose injectée et la quantité restante dans le stylo après l'injection.



1. Bouton de sélection de dose
2. Ecran d'affichage de dose
3. Piston
4. Réservoir
5. Embout fileté
6. Capuchon du stylo
7. Aiguille amovible
8. Capuchon intérieur de l'aiguille
9. Capuchon extérieur de l'aiguille
10. Languette de protection détachable

*Figure 21 : Présentation du stylo Gonal-F® (*d'après Laboratoire MERCK Serono*) (13)*

Dose en UI	*Volume à injecter en mL*
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
45O	0,75

Tableau 12 : Tableau indiquant le volume de Gonal-F® à administrer selon la dose prescrite, avec un stylo de 1050 UI/1,75 mL (d'après le Vidal) (59)

Le Puregon® ou follitropine béta est également une FSH recombinante permettant une stimulation de la production d'ovules par les ovaires.
Le PuregonPen® se présente sous forme de stylo pré-rempli réutilisable, qui se conserve entre 2 et 8°C lorsqu'il n'a jamais été utilisé (Figure 20). Il existe plusieurs contenances différentes (de 300 à 900 UI) selon le protocole de stimulation mis en place. La plupart du temps, les médecins inscrivent « QSP 15 jours » sur la prescription. Cela signifie que le pharmacien doit calculer et fournir la quantité suffisante pour pouvoir suivre le protocole pendant les 15 jours requis, ce qui nécessite une bonne compréhension et connaissance des protocoles par le pharmacien également.
Il se présente en boite unitaire contenant le stylo ainsi que 6 ou 9 aiguilles pour la réutilisation. Le nombre d'unités à administrer se règle par paliers de 25 UI. Si, en réglant la dose à administrer, on dépasse le nombre d'unités, il faut continuer jusqu'au bout des unités pour pouvoir revenir à la position de départ.

Puregon® a la particularité de fonctionner avec des cartouches contenant la solution à injecter. Il faut que la solution soit à température ambiante avant de l'utiliser.
Dans un premier temps, on enlève le capuchon et on dévisse le chargeur du stylo. On insère la cartouche, avec le bon dosage, dans le chargeur. Puis, on revisse le corps du stylo dans le chargeur de la cartouche, de sorte que la flèche sur le chargeur soit alignée à la marque sur le corps du stylo. Il faut ensuite nettoyer le caoutchouc avec de l'alcool avant d'y visser l'aiguille.
La patiente tourne ensuite le sélecteur de doses pour régler le nombre d'unités à injecter, en tenant toujours le stylo avec l'aiguille vers le haut. Cette étape va permettre la purge lors de la première utilisation du stylo. Si la goutte ne perle pas sur l'aiguille, la patiente peut appuyer légèrement sur le bouton d'injection pour réaliser la purge.
Comme le Gonal-F®, il s'administre en sous-cutané, par le même procédé que vu précédemment. La boite de Puregon® contient également un carnet de suivi pour assurer une observance optimale.

Figure 22 : Présentation du stylo Puregon® (d'après Jisam) (14)

2. Exemple d'antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines : Orgalutran®

L'Orgalutran® 0,25 mg / 0,5 mL, comme le Fyremadel, est un antagoniste de la GnRh visant à prévenir un pic prématuré de LH pendant la stimulation ovarienne. Il se conserve à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Il est injecté en sous cutané chaque jour durant la stimulation, à partir du moment où le médecin donne son signal pour commencer. Le jour d'initiation sera déterminé selon la réponse ovarienne observée face à la stimulation, généralement 5 jours après le début de celle-ci. Pour ce produit, le point d'injection optimal est la cuisse. On alterne les points d'injection entre les deux cuisses, par la méthode du 8 ou du W, par exemple, pour éviter les lipodystrophies.

Il se présente sous forme de seringue pré-remplie (Figure 21). Il est important d'inspecter la solution pour vérifier qu'elle est limpide et qu'il n'y a pas de particules visibles. Après la désinfection minutieusement de la zone d'injection, on introduit l'aiguille à 45°C, puis on peut injecter lentement le produit en exerçant une pression régulière sur le piston. Pour être certaine de ne pas être dans un vaisseau, la patiente peut tirer doucement le piston avant l'injection, si elle constate une remontée de sang, il suffira de retirer la seringue et de recommencer avec une autre. Il faudra ensuite jeter les déchets dans le collecteur prévu à cet effet.

Figure 23 : Présentation de l'Orgalutran® (d'après Barrenetxea Ziarrusta et al.) (15)

3. <u>Exemple d'un analogue de la GnRh : Decapeptyl® et d'une Gonadotrophine : Ovitrelle</u>

Lors de son administration, le Decapeptyl va venir saturer les récepteurs hypophysaires, ce qui va, les premiers jours, entrainer une libération de FSH et de LH, donc une augmentation des taux d'androgènes circulants. C'est ce que l'on appelle l'effet « flair up ».
Les jours suivants, l'hypophyse va progressivement être mise au repos suite à la saturation de ses récepteurs, ce qui va provoquer une chute du taux de testostérone en peu de temps. Avec l'utilisation du Decapeptyl en dose unique, on va obtenir un pic de LH, mais si on l'utilise pendant plusieurs jours, cet agoniste va venir inhiber le pic de LH pour permettre une folliculogénèse de bonne qualité et éviter une ovulation trop précoce avant la ponction (60).

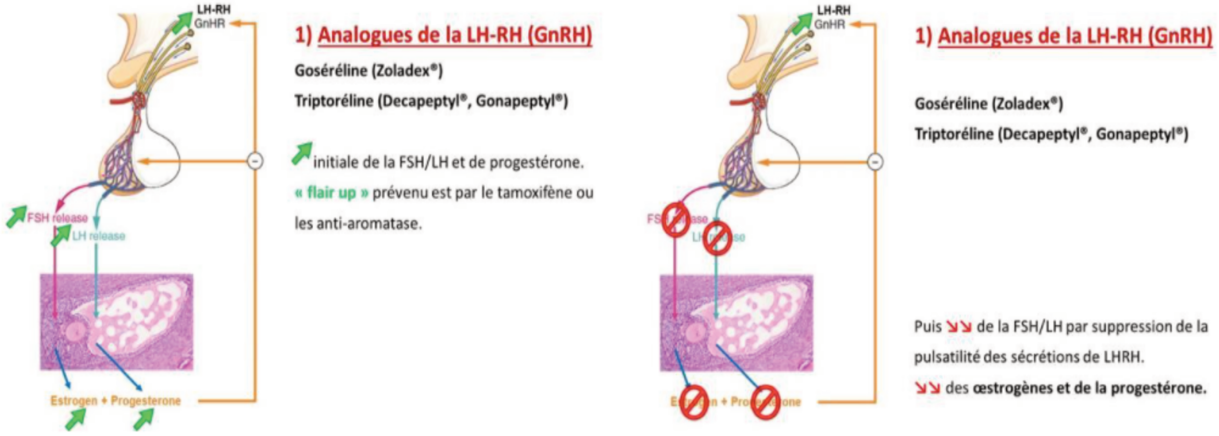


Figure 24 : Mécanisme d'action d'un analogue de la GnRH (d'après la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) (60)

Le Decapeptyl® se présente sous forme d'une boite de 7 flacons de poudre à reconstituer avec une ampoule de solvant, pour chaque reconstitution (Figure 22).
Le pharmacien doit fournir la seringue ainsi que les aiguilles pour effectuer la reconstitution et l'administration du produit. La reconstitution doit être réalisée juste avant son administration. Elle s'effectue en mélangeant la poudre et le solvant de manière à obtenir une solution homogène. Pour cela, la patiente pourra tapoter délicatement sur le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide stagnant dans l'embout, puis casser l'extrémité de l'ampoule, y insérer une grande aiguille jusqu'au fond dans le but de prélever le mL de solvant. On retire ensuite le capuchon du flacon de poudre, on désinfecte le caoutchouc puis on pique l'aiguille contenant notre solvant dans le flacon de poudre pour y injecter lentement le solvant jusqu'à dissolution homogène. Si la patiente voit des particules, elle peut tourner délicatement le flacon pour améliorer la dissolution. La solution de Decapeptyl® sera alors prête à l'emploi ; il suffira de remplacer la grande aiguille par la petite et d'éliminer les bulles d'air s'il y en a. L'injection s'effectue en sous-cutanée, comme vu précédemment. Puis les aiguilles seront jetées dans le DASRI fourni par le pharmacien.

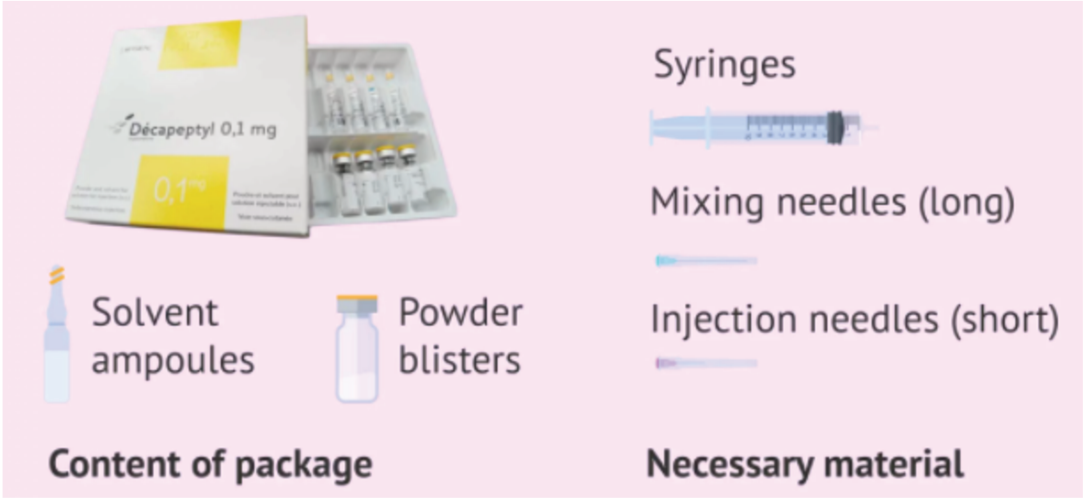


Figure 25 : Présentation du Decapeptyl (d'après Ferrando Gilabert et al.) (16)

L'Ovitrelle® est une molécule qui active la maturation folliculaire finale et la lutéinisation, permettant donc de déclencher l'ovulation lorsqu'il a assez de follicules arrivés à une bonne taille donc à une maturation suffisante (62).
L'Ovitrelle® se présente sous la forme d'un stylo pré-rempli contenant une cartouche, en boite unitaire (Figure 23). Lors du déclenchement de l'ovulation, la patiente formée

préalablement va injecter, en sous cutané, le stylo de 250 µg dans son intégralité. Le médecin va évidemment prévenir la patiente du moment et du jour où elle devra procéder à cette unique injection.

Lors de la délivrance du stylo, le pharmacien devra impérativement rappeler à la patiente qu'elle doit conserver le stylo dans le milieu du réfrigérateur entre 2 et 8°C et qu'elle pourra le sortir 30 minutes à 1 heure avant de procéder à son administration.

Comme pour les précédents produits, on vérifiera la limpidité de la solution ainsi que l'absence de particules. On retire le capuchon du stylo puis on y visse l'aiguille. On tourne le bouton vert jusqu'au bout pour préparer la dose de 250 µg, on peut ensuite enlever les deux capuchons de protection de l'aiguille. On appuie légèrement sur le bouton jusqu'à ce qu'une goutte sorte pour effectuer la purge. Le stylo est prêt à l'emploi, on désinfecte la peau puis on peut enfoncer l'aiguille dans le pli de peau et on appuie jusqu'au bout sur le bouton poussoir vert. On attend quelques secondes avant de retirer l'aiguille de la peau pour éviter une perte de produit. L'aiguille sera ensuite jetée dans le collecteur à déchets et le stylo pourra être rapporté à la pharmacie pour l'éliminer via Cyclamed.

Figure 26 : Présentation de l'Ovitrelle® (d'après Rodrigo et al.) (17)

d) Le lien ville - hôpital

Le lien ville-hôpital est un enjeu majeur de Santé Publique. C'est un maillon indispensable au bon déroulement du parcours de soins, dans son intégralité. Il est primordial que règne une bonne entente entre les différents acteurs de santé : médecins, infirmier(e)s, pharmaciens, kinésithérapeutes, psychologues… Il est également important d'harmoniser les informations que les patients reçoivent de chacun. Les professionnels de santé hospitaliers encadrent et guident au mieux les patients lors des consultations et/ou hospitalisations. Cependant, une

patiente atteinte d'un cancer du sein qui va bénéficier d'une préservation de la fertilité ne reste pas au sein de l'hôpital du diagnostic à la rémission.
La plupart du temps, après les consultations, elle se rendra dans l'officine près de son domicile, pour la dispensation de ces traitements. Lors cette dispensation, il arrive régulièrement que le pharmacien d'officine ait besoin de prendre contact avec le prescripteur pour diverses raisons : tension d'approvisionnement, interactions avec des traitements chroniques pas forcément connus de tous les soignants de la patiente, questions de posologies, ordonnance égarée etc… Il est donc important que le médecin soit facilement joignable, et réciproquement puisqu'il arrive aussi régulièrement que le médecin ait besoin de joindre le pharmacien pour avoir des renseignements diverses sur les traitements, le bon usage des médicaments etc… Les patients ont donc besoin, pour faciliter et optimiser au mieux le parcours de soins, qu'il existe une communication établie et simple.

CONCLUSION

Pour conclure, je tiens particulièrement à ce que l'on retienne que le cancer du sein chez la femme jeune est une maladie vicieuse. D'une part, puisqu'on a tendance à penser que le cancer est une pathologie survenant chez les personnes plus âgées et cette idée peut induire des diagnostics plus tardifs. Une jeune femme ne va pas nécessairement s'inquiéter en cas de douleurs mammaires, ni pratiquer une autopalpation de façon régulière et ni systématiquement consulter son médecin lors de la survenue de douleurs. D'autre part, la campagne de dépistage du cancer du sein chez les femmes concerne uniquement les femmes de plus de 50 ans, le cancer du sein n'étant pas considéré comme une maladie de la femme jeune. Pourtant, chez les femmes de moins de 40 ans, le cancer est, la plupart du temps, très agressif et peut survenir sans qu'il y ait d'antécédents familiaux. Il est donc primordial d'effacer les idées reçues et que chaque femme garde en tête que cela n'arrive pas qu'aux autres, qu'il faut savoir écouter son corps et surtout prendre le temps de consulter face aux moindres doutes.

Avant de s'attaquer à la maladie, l'urgence, pour la patiente, est de décider en 48 heures si elle souhaite préserver sa fertilité. La toute première intervention subie par les jeunes femmes atteintes du cancer du sein est donc la préservation de la fertilité en vue d'un éventuel futur désir de grossesse. A ce moment-là, il n'est pas rare que ces femmes n'aient pas encore une conscience claire sur leur souhait ou non de devenir maman ; et malgré tout, on leur demande de prendre cette décision en très peu de temps. En effet, la chimiothérapie peut altérer d'une part de manière prématurée la réserve ovarienne d'une femme, en la diminuant, ce qui peut complexifier le projet parental à la guérison. D'autre part, le risque de rechute étant important durant les premières années de guérison, il est fortement déconseillé aux jeunes patientes d'entreprendre une grossesse dans ce délai, pour ne pas se retrouver face une grossesse chez une patiente ayant un cancer. Il est donc recommandé de repousser le projet de grossesse de 3 à 5 ans après la guérison totale du cancer, ce qui accentue d'autant plus le vieillissement ovarien physiologique avec une qualité ovocytaire qui continue de décroître.

Suivant les cas, plusieurs techniques de préservation peuvent être proposées : congélation embryonnaire, congélation ovocytaire, congélation de tissu ovarien.

Pour la patiente, cette consultation de préservation qui arrive au même moment que l'annonce de la maladie peut être extrêmement perturbante. L'équipe médicale qui réalise ces consultations se retrouve face à des femmes en grande détresse émotionnelle, d'une part car elles ont un cancer du sein, et d'autre part, parce que les traitements visant à les guérir peuvent mettre en jeu leur désir d'avoir un enfant naturellement. Ces patientes, avant ce diagnostic, n'avaient, pour la plupart, pas de problème de fertilité ou n'avaient jamais essayé d'être enceinte. Tout ceci va donc venir d'autant plus les perturber psychologiquement.

Pour accompagner une femme atteinte du cancer du sein dans le processus de la préservation de la fertilité, il est primordial que la prise en charge s'effectue par une équipe pluridisciplinaire : oncologue, médecin de la reproduction, radiothérapeute, infirmier, aide-soignant, psychologue, pharmacien… Il est très important que tous ces acteurs de santé puissent être un appui pour les patientes. Ces professionnels de santé doivent être formés à la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer, notamment sur la manière d'encadrer ces patientes, d'annoncer des nouvelles qu'elles soient positives ou négatives, de réaliser des gestes techniques, d'expliquer les soins / traitements / gestes réalisés, de gérer leurs émotions face à une personne malade. Car chaque acte que nous réalisons, conscient ou non, volontaire ou non, peut avoir des répercussions sur la patiente et donc sur le bon déroulement du parcours de soins.

Aujourd'hui, l'objectif est de mieux comprendre les mécanismes chimio-toxiques dans le but de prévenir au mieux les effets délétères sur les ovaires en antagonisant localement l'action de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne.
De plus, avec la systématisation de la préservation de la fertilité dans le parcours de soins oncologique, nous allons récolter de plus en plus de données sur les grossesses obtenues grâce à la préservation, notamment de tissu ovarien, pour la rendre de plus en plus réalisable.
Des pistes de recherche très prometteuses sont en cours d'exploration, par exemple, l'existence de cellules souches germinales dans l'ovaire, ce qui pourrait être une source illimitée de nouveaux follicules primordiaux permettant de ne plus craindre les effets délétères de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne (56).

BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G., Le Guyader-Peyrou S., Uhry Z., Grosclaude P., Colonna M., Dantony E., Delafosse P., Molinié F., Woronoff A-S., Bouvier A-M., Bossard N., Remontet L. , Monnereau A., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. 2019.
2. Borgiès L., Institut National Du Cancer, Les cancers en France, L'essentiel des faits et chiffres. Edition 2019. ETKAFR19.
3. Haute Autorité de Santé, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé, Dépistage et prévention du cancer du sein. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2015.
4. ONCO Hauts-de-France, Réseau Régional de Cancérologie, Référentiel régional de prise en charge du cancer du sein (hors tumeurs rares) issu des travaux du groupe de professionnels du Nord et du Pas-de-Calais. 2018.
5. Morgan S., Anderson R.A., Gourley C., Wallace W.H., Spears N., How do chemotherapeutic agents damage the ovary. Human reproduction update – 18, 5, 525-35. 2012.
6. Saïs-Magnan J., Courbière B., Bottin P., Impact des traitements anti-cancéreux sur la gamétogenèse masculine et féminine. CECOS. CHU de Marseille. 2016.
7. Maitrot L., Christin-Maitre S., Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC, Endocrinologie – Nutrition, 10-027-B-10, 2008, Réactualisé en 2019.
8. Streuli I., Cantero-Perez P., Miserez-Zaugg C., Dosage sérique de l'hormone antimüllérienne en gynécologie : indications et limites. Revue Médicale Suisse. 2013. 9 : 1954-8. www.revmed.ch
9. Decanter C., Demailly S., Notice d'informations du suivi pour les patientes atteintes d'un cancer du sein au Centre de préservation ovarienne et Observatoire de la fertilité à l'hôpital Jeanne de Flandres à Lille. 2012.
10. Demailly S., D'Orazio E., Protocole de stimulation pour congélation d'ovocytes ou d'embryons au CHRU de Lille. 2018.
11. Comtet M., Benard J., Grynberg M., Préservation de la fertilité féminine, EMC – Gynécologie 2016 ;11(4) :1-14. Article 755-A-22.
12. Bénard J., Calvo J., Comtet M., Benoit A., Sifer C., Grynberg M., Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies. EM 0368-2315.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2016. 45, 424-444.

13. Laboratoire MERCK Serono, Notice et Instructions d'utilisation du GONAL-F® stylo pré-rempli 450 UI/L. www.fiv.fr
14. Jisam, Notice d'utilisation du Puregon Pen®. www.fiv.fr
15. Barrenetxea Ziarrusta G., Salvador Z., Boisbouvier M., Orgalutran et FIV : notice, posologie et mode d'administration. inviTRA. Actualisé en mars 2020. https://www.invitra.com/fr/orgalutran-et-fiv-notice-posologie-et-mode-dadministration/
16. Ferrando Gilabert N., Oviedo Moreno O., Reus R., Salvador Z., Packan R., What is Decapeptyl injection used for in IVF ? Actualisé en 2020. https://www.invitra.com/en/decapeptyl-sr/
17. Rodrigo A., Gutton I., Ovitrelle : prix, mode d'emploi et effets secondaires. Actualisé en août 2017. https://www.invitra.com/fr/ovitrelle/
18. InfoCancer, La fertilité chez la femme. Mise à jour en avril 2020. https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/votre-vie-intime-et-votre-sexualite-apres/la-fertilite-chez-la-femme.html/la-fertilite-chez-la-femme/
19. Doz F., Gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux chez l'enfant. Bull. Acad. Natl Méd., 2013, 197, 4-5, 865-76, séance du 14 mai 2013.
20. Grynberg M., Hesters L., Gallot V., Fernandez H., Préservation de la fertilité féminine et cancer. EMC, Gynécologie, 755-A-22, 1-12 2019.
21. Le Bihan-Benjamin C., Hoog-Labouret N., Lefeuvre D., Carré-Pigeon F., Bousquet P-J., Préservation de la fertilité et cancer : Estimation de la population concernée. Fiche d'analyse, collection Les données, Institut national du cancer / Agence de biomédecine. 2017.
22. Decanter C., Robin G., Stratégies de préservation de la fertilité chez la femme jeune atteinte de cancer du sein ou d'hémopathie maligne. EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie Obstétrique & Fertilité 41 597-600. 2013.
23. Hoogenboom L., Phelan R., Bhatt N., Dobrozsi S.K., A quality improvement project to address oncofertility in children and adolescents with cancer : Development of an oncofertility roadmap. American Society of Clinical Oncology, Volume 36. 2018.
24. Institut National du Cancer, Panorama des cancers en France - Edition 2021. Réseau Régional de Cancérologie ONCO Hauts-de-France. 2021. www.e-cancer.fr

25. World Health Organization (OMS), Cancer du sein : prévention et lutte contre la maladie. www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html
26. Fleurier C. et al., Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018. https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012
27. Institut National du Cancer, Dépliant - Dépistage des cancers du sein : s'informer et décider. DEPSEIN19. 2019. www.e-cancer.fr
28. Institut National du Cancer, Le programme de dépistage organisé. Dernière mise à jour en septembre 2019. www.e-cancer.fr
29. Santé Publique France, Cancer du sein : la maladie. 2019. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein
30. Haute Autorité de Santé, Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? Mai 2014. www.has-sante.fr
31. Institut National du Cancer, Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. Recommandations et Référentiels. 2017. www.e-cancer.fr
32. Institut National du Cancer, Cancers du sein / Du diagnostic au suivi. 2016. www.e-cancer.fr
33. Cirilo-Cassaigne I., Réseau de Cancérologie d'Aquitaine, Hormonothérapie adjuvante dans les cancers du sein non métastatiques. 2017.
34. Trefoux-Bourdet A., et al., Grossesse après cancer du sein : revue de la littérature. Presse Med. 2019. Tome xx – x - xx https://doi/org/10.1016/j.lpm.2019.01.011
35. Grynberg M., Inserm, Techniques de préservation de la fertilité : Avoir un enfant après un traitement toxique. 2018. www.inserm.fr/information-en-sante/dossier-information/techniques-preservation-fertilite
36. Jiang, Lijing, Robert Geoffrey Edwards's Study of in vitro Mammalian Oocyte Maturation, 1960 to 1965. Published on The Embryo Project Encyclopedia. Dernière mise à jour en juillet 2018. https://embryo.asu.edu
37. Papaxanthos A., Techniques de préservation de la fertilité. CHU de Bordeaux. 2016. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676736/document
38. Oktay K., Aydin B.A., Karlikaya G., A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. Fertility and Sterility® vol.75, page 6. Published by Elsevier Science Inc. 2019.

39. Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Institut National du Cancer, Plan Cancer 2014 – 2019. Réédition mars 2015. www.e-cancer.fr
40. Chabbert-Buffet N., et al., Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Référentiel Préservation de la fertilité féminine. 2016. www.aphp.fr.referentiel_preservation_de_la_fertilite_2016_2.pdf
41. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Fertilité féminine : les principales techniques, 2016. www.aphp.fr/fertilite-feminine-les-principales-techniques
42. Toledano A., Grynberg M., Oncofertilité et cancer du sein. 2019. www.institut-rafael.fr
43. Chakiba C., Quivy A., Les traitements cytotoxiques et nouvelles pistes thérapeutiques. 2016. http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/SOINS/cancer-fertilite-grossesse/JR-230116/AQuivy-CChakiba.pdf
44. Grynberg M., Préservation de la fertilité et cancer du sein. 2015. www.gynecologie-pratique.com/journal/article/0013336-preservation-de-la-fertilite-et-cancer-du-sein
45. Vidal, Fiche du Cyclophosphamide 1000 mg pdre p. sol inj/p perf. 2021. www.vidal.fr
46. Vidal, Fiche de l'Epirubicine 2 mg/mL. 2021. Disponible sur www.vidal.fr
47. Vidal, Fiche du Paclitaxel 6 mg/mL. 2020. www.vidal.fr
48. Grynberg M., Hesters L., Gallot V., Fernandez H., Préservation de la fertilité féminine et cancer. EMC, Gynécologie, 755-A-22, 2010.
49. Hamy-Petit A.S., Guichard P., Hermann A.L., De la difficulté d'évaluer la fonction ovarienne après une chimiothérapie. La lettre du Cancérologue – 23 – 10. 2014.
50. Wenners A., Grambach J., Koss J., Maass N., Jonat W., Schmutzler A., Mundhenke C., Reduced ovarian reserve in young early breast cancer patients : preliminary data from a prospective cohort trial. BMC Cancer (2017) 17:632. DOI10.1186/s12885-017-3593-x
51. Ardaens Y., L'ovaire : folliculogénèse et troubles de l'ovulation. EMC. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36 (2007) – Hors-série 2 – 31 – 36
52. Sonigo C., Durand L.M., Sermondade N., CHU de Limoges, Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein : quelle place pour la congélation de cortex ovarien ? 2018. www.gynecologie-pratique.com

53. Giraudon N., Centre de préservation de la fertilité en Aquitaine, La préservation de la fertilité féminine : les méthodes de préservation. 2015.
54. Milliez J., et al., La conservation des ovocytes. Bull. Acad. Natl Méd, 2017, 201, 4-5-6, 549-65
55. Rey-Correard I., Repnau K., Réseau Régional de Cancérologie ONCO Paca-Corse, Communiqué de presse du mardi 12 janvier 2016 : 1ère naissance rapportée en France après vitrification ovocytaire dans le cancer d'une plateforme Cancer & Fertilité.
56. Ravel C., Cellules souches ovariennes : la fin d'un dogme ? Morphologie - 102 - 338. EM, 2018.
57. Institut National du Cancer, Dépistage du cancer du sein. Mise à jour en septembre 2019.www.e-cancer.fr/professionnels-de-sante/depistage-et-detection-precoce/depistage-du-cancer-du-sein.fr
58. Wainer R., Letur H., Préservation de la fertilité et insuffisance ovarienne prématurée. Lettre Gynéco 402. 2016. https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24190.pdf
59. Vidal, Gonal-F®. 2021. www.vidal.fr
60. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Agonistes et Antagonistes de la LH-RH. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Mise à jour en mai 2018. www.pharmacomedicale.org
61. Calvo J., Comtet M., Benard J., Sonigo C., Grynberg M., Préservation de la fertilité dans le cancer du sein. Edimark – La lettre du Cancérologue, XXV – 4, 196-234. 2016.
62. CHMP, Notice utilisation Ovitrelle®.www.fiv.fr, consulté en 2020.
63. World Health Organization, WHO Global Initiative for Childhood Cancer : An Overview, 2020.https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview.booklet.pdf
64. Salle B., Lornage J., Restauration de l'infertilité après congélation de tissu ovarien, données expérimentales. Bull. Acad. Natl Méd, 2013, 197, 4-5, 899-905.
65. Bertrand-Delepine J., Decanter C., Robin G., Les insuffisances ovariennes prématurées secondaires à la chimiothérapie : quelles molécules ? Quels mécanismes ? mt Médecine de la Reproduction. Gynécologie Endocrinologie 2017 ; 19 (1) : 29-38 doi : 10.1684/mte.2017.0648.
66. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, Wolf I, Kanety H, Sredni B, Meirow D. Cyclophosphamide triggers follicle activation and

"burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. Sci Transl Med. 2013 May 15;5(185):185ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402. PMID: 23677591.

67. Berton-Rigaud D., Gourmelon C., Bourbouloux E., Sadot-Lebouvier S., Traitements médicaux du cancer du sein et conséquences sur la fertilité. La Lettre du Sénologue n° 55. 2012. 26-28.
68. Sonigo C., Beau I., Grynberg M., Binart N., L'AMH, une nouvelle promesse pour protéger la réserve ovarienne au cours de la chimiothérapie. Annales d'Endocrinologie 78(4) :246. 2017. DOI :10.1016/j.ando.2017.07.086.
69. Dolmans M-M., Donnez J., Cryopréservation du tissu ovarien chez des patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie. Louvain médical. 2007. 126:74.
70. Katoh M., Cain K., Hughes LA, Foxworth L., Bishop J.B., Generoso W., Female-specific dominant lethal effects in mice. Mutat Res 1990. 230:205-17.

ANNEXES

Fiche de liaison « Préservation de la fertilité »
Cancer du sein

- **Par mail à emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr ou fax 03 20 44 66 43**

Service de médecine et biologie de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.
Tel : 03 20 44 59 62 poste 30757 ou 03 20 44 68 97

- **Rendez-vous en 48h**
- **Joindre la RCP et les sérologies virales si faites**

Identification du patient :

Nom : . . . . . Epouse : . . . . . Prénom : . . . . .
Date de naissance : . . . / . . . / . . . . Sexe : ☐ F ou ☐ M
Adresse : . . . . .
Téléphone : . . . . . Projet parental : ☐ Oui ☐ Non

Demande de consultation :

Date de la demande : . . . / . . . / . . . .
Médecin : . . . . .
Coordonnées (tel et mail) : . . . . .
Etablissement et service : . . . . .

Données cliniques :

Taille : . . . . . Poids : . . . . . Surface corporelle : . . . . .
Antécédents notables : . . . . .
Sérologies prescrites (HIV, VHB, VHC et syphilis) : ☐ Oui ☐ Non Date : . . . / . . . / . . . .
Parité : . . . . .
Patiente réglée : ☐ Oui ☐ Non Contraception : . . . . .

Diagnostic oncologique :

Diagnostic : . . . . .
. . . . .
Histologie : RE . . . % RP . . . % HER2 . . .
Traitement :

Neo-adjuvant :

Date de début de CT envisagée : . . . / . . . / . . . .
Date du TEP Scan : . . . / . . . / . . . .

Adjuvant :

Date de chirurgie :
Tumorectomie ou Mastectomie totale :
Date de CT envisagée : . . . / . . . / . . . .
Date du TEP Scan : . . . / . . . / . . . .

Préservation envisagée :

Accord de l'oncologue pour une préservation de la fertilité : ☐ Oui ☐ Non
Congélation ovocytaire : ☐ Oui ☐ Non
Congélation de tissu ovarien/ hémiovariectomie : ☐ Oui ☐ Non
Si oui : Risque de localisation ovarienne : ☐ Oui ☐ Non
Autorisation de réutilisation ultérieure : ☐ Oui ☐ Non

Pôle Femme, Mère, Nouveau-Né
Clinique de Gynécologie

Service d'Assistance Médicale à la Procréation et de Préservation de la Fertilité
UFs 4130 - 4132

Docteur Christine DECANTER
Chef de service

Secrétariat :
☎ : 03 20 44 68 97 - Fax : 03 20 44 66 43
E-mail : secretariat.amp@chru-lille.fr

Suivi de stimulation :
☎ : 03 20 44 50 40

N° FINESS
590006607

DOCTEUR Christine DECANTER
Ancien chef de Clinique - Faculté de Médecine de Lille

N° RPPS
10002258571

Préservation ovocytaire

Lille, le

Madame

1)…… : …….. UI/jour en sous-cutané à débuter après autorisation médicale ou au du 2ème jour des règles = Js1 (1er jour de la stimulation) à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE ou DECAPEPTYL.
QSP 12 jours.
A renouveler en fonction des besoins.
Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures.**
Dimanches et jours fériés compris – à domicile.

2) **ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5mL** ou **FYREMADEL0.25mg/0.5ml**: 1 seringue pré-remplie à injecter en sous-cutané tous les soirs, à débuter à Js6 (soit 5 jours après l'injection de ……) **sauf avis médical contraire** et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE ou de DECAPEPTYL.
QSP 10 jours.
A renouveler en fonction des besoins.
Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures.**
Dimanches et jours fériés compris – à domicile.

3) **OVITRELLE 250 µg stylo** : 1 stylo pré-rempli à injecter en entier en sous-cutané l'avant-veille de la ponction ovocytaire,
Ou
DECAPEPTYL 0.1 mg : 2 ampoules soit 0.2 mg à injecter en sous-cutané l'avant-veille de la ponction ovocytaire, à partir de 20h30, à domicile **(jour et heure précisés par l'équipe médicale)**
Dimanches et jours fériés compris.

CANCER & PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

"Elle va guérir puis voudra un enfant"

POUR PLUS D'INFORMATION FLASHEZ CE CODE

Parlez-en à votre médecin

CHU LILLE · AMP Jeanne de Flandre · CHU AMIENS PICARDIE · CECOS · Oscar Lambret · ONCO · ARS

Le Réseau Régional de Cancérologie ONCO Hauts-de-France dont le siège social est au [illegible] – Conception : Affaires Directes – Illustration : Angélina Malin – Février 2020

COMMENT NOUS CONTACTER

Référent
Préservation de la fertilité
CHU Lille
Hôpital Jeanne de Flandre

Avenue Eugène Avinée - 59000 LILLE

Service d'assistance médicale à la procréation et de préservation de la fertilité

03 20 44 68 97
03 20 44 66 43

Contact de la sage-femme de préservation :
emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr

Référent
Onco-fertilité
Centre Oscar Lambret

3 rue Frédéric Combemale - 59000 Lille

03 20 29 59 43
03 20 20 59 34

onco_fertilite@o-lambret.fr

En savoir plus

Consultez le site internet du Réseau Régional de Cancérologie
www.onco-hdf.fr

Le Réseau Régional de Cancérologie ONCO Hauts-de-France dont le siège social est au 18 rue Jean Wallon 59000 Lille N° SIREN : 830.860.973 - Conception : Affaires Directes - Illustration : Angeline Melin - Décembre 2020

CANCER & PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

"Elle va guérir puis voudra un enfant"

Si on en parlait ?

Vous allez recevoir un traitement pouvant impacter votre fertilité. Selon la nature des traitements proposés (chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie) le risque sera plus ou moins élevé.

Votre oncologue a évalué ce risque et vous en a fait part. Ce document vient compléter les informations que l'on vous a déjà données.

AVANT LA MISE EN ROUTE DE VOTRE TRAITEMENT

Les techniques de préservation

1 La congélation d'ovocytes

Une stimulation ovarienne d'environ 12 jours est nécessaire afin de recueillir un nombre satisfaisant d'ovocytes. Un suivi par échographie sera réalisé pendant le traitement. Les ovocytes seront recueillis par voie transvaginale sous anesthésie. Ils seront ensuite congelés et stockés à votre nom au laboratoire de biologie de la reproduction.

2 La congélation de tissu ovarien

Cette technique ne nécessite pas de stimulation préalable. Le prélèvement de tissu ovarien se fait par coelioscopie sous anesthésie générale. Il est ensuite stocké à votre nom au laboratoire de biologie de la reproduction.

Où ?

Ces deux techniques sont réalisées au service d'assistance médicale à la procréation et de préservation de la fertilité **à l'Hôpital Jeanne de Flandre à Lille.**

Si vous êtes mineure, il vous sera demandé d'être accompagnée par votre représentant légal.

Ces prélèvements sont pris en charge par la sécurité sociale sans avance de frais.

PENDANT et APRÉS VOTRE TRAITEMENT

Chez l'enfant et l'adolescente

Une surveillance de la puberté et de la fonction ovarienne sera proposée.

Chez la femme

1. Pendant toute la durée du traitement et au-delà si nécessaire, une **contraception adaptée** est conseillée.
2. L'équipe médicale proposera **un suivi** de votre fonction ovarienne (prise de sang, échographie).
3. Le traitement peut parfois influencer **votre sexualité.** Si vous rencontrez des difficultés, n'hésitez pas à en parler à votre oncologue ou un autre professionnel de santé qui pourra vous renseigner.
4. Si vous ne parvenez pas à concevoir un enfant naturellement, vous pourrez demander **la réutilisation des ovocytes congelés ou de votre tissu ovarien,** en concertation avec votre oncologue référent et l'équipe de médecine de la reproduction. Les modalités pratiques vous seront expliquées.
5. Chaque année, le laboratoire de biologie de la reproduction vous demandera par courrier si vous souhaitez poursuivre **la conservation de vos ovocytes ou de votre tissu ovarien** *(n'oubliez pas de les prévenir en cas de changement d'adresse).*

Première à Jeanne-de-Flandre : Marla, née malgré le cancer de sa maman

Malgré un cancer du sein agressif et des traitements susceptibles d'altérer sa fertilité, Magalie Godart a pu donner naissance à Marla grâce à la congélation de ses ovocytes. Une première régionale que l'on doit aux équipes du centre d'aide médicale à la procréation du CHU de Lille.

PAR PATRICK SEGHI
pseghi@lavoixdunord.fr

LILLE. Ses petites couettes volent au vent et pourtant, « *c'est tout le portrait de son père* ». Marla, un an depuis le 29 décembre, ne passe pas inaperçue dans le hall de la maternité Jeanne-de-Flandre. Sa maman, Magalie Godart, 41 ans, la couve du regard. « *C'est pourtant moi qui ai fait tout le boulot* », s'amuse-t-elle. Derrière le trait d'humour, c'est une fabuleuse histoire médicale qui se dessine.

Touchée par un cancer du sein agressif, Magalie, alors âgée de 35 ans, décide sur les conseils de son oncologue de recourir à la congélation de ses ovocytes avant d'entamer un traitement à base de chimiothérapie, radiothérapie et d'hormonothérapie, pouvant mettre à mal sa fertilité. « *Je partais du principe que je ne devais d'essayer même si je me suis protégée pour éviter d'être déçue.* » L'arrivée de Marla, cinq ans plus tard, constituera « *la plus belle des surprises* ».

> **« C'est avant tout la liberté de choisir ou non, de rester acteur de sa vie, même au moment où la maladie frappe durement qui est proposée. »**

Marla, 1 an, ne passe pas inaperçue dans le hall de la maternité Jeanne-de-Flandre PHOTO SÉBASTIEN JARRY

Le Dr Christine Decanter, responsable du centre d'aide médicale à la procréation (AMP) du CHU de Lille, qui a suivi la jeune femme durant des années, poursuit : « *À l'échelle de la région, cette naissance est la première de ce type. À ce jour, nous ne pratiquons la congélation ovocytaire que pour raisons médicales. Cela devrait évoluer avec l'application de la future loi bioéthique.* »

« *Mon premier réflexe a été de me soigner, puis je me suis laissé porter* », livre Magalie, plus que satisfaite par la prise en charge assurée à Jeanne-de-Flandre. « *Trop de patientes restent mal ou peu informées sur cette possibilité* », regrette-t-elle, témoignant aussi pour faire passer ce message. « *C'est avant tout la liberté de choisir ou non, de rester acteur de sa vie, même au moment où la maladie frappe durement, qui est proposée* », ajoute le Dr Christine Decanter.

La notion est fondamentale. Il est aujourd'hui possible de concevoir un enfant, même en cas de traitement lourd, en recourant aux techniques de préservation de fertilité proposées au CHU de Lille.

« J'AI VÉCU UNE GROSSESSE TOUT À FAIT NORMALE »

Deux pistes sont suivies à Jeanne-de-Flandre. La première est celle qui a été proposée en 2015 à Magalie, avec la congélation de ses ovocytes réalisée à la suite d'une stimulation de type fécondation *in vitro*. Un acte précédé par un passage de « *cinq minutes en bloc opératoire avec simple sédation* », précise la responsable du centre AMP. Douze ovocytes seront au total congelés. C'est au deuxième essai que l'approche se révélera concluante. « *J'ai vécu une grossesse tout à fait normale* », signale la maman.

La seconde technique répond, elle, à une greffe de tissu ovarien et a également donné lieu à une première grossesse dont on espère un résultat aussi heureux.

Marla, elle, se moque de ces détails. Bien campée dans les bras de sa maman, elle réclame un bonbon. « *C'est mon premier enfant.* »

Un observatoire de la fertilité unique en Europe

« *Oui, nous nous connaissons très bien et depuis de longues années. Je suis également Magalie dans le cadre d'un observatoire.* » La déclaration du Dr Christine Decanter, responsable du centre AMP, renvoie au fait que les équipes lilloises sont pionnières dans le domaine de la préservation de la fertilité après un cancer, grâce à la mise en place dès 2006 d'un observatoire « *unique en France et en Europe* ».

CINQ CENTS CONSULTATIONS PAR AN

Pour rappel, tous les établissements publics et privés de la région impliqués dans la prise en charge du cancer chez la femme font partie de cet observatoire.

« *Il génère près de 500 consultations par an et 120 nouvelles patientes sont suivies dans ce cadre chaque année. À ce jour, près de 900 patientes au total ont bénéficié de ce dispositif. Une centaine de petites filles sont également suivies pour leur développement pubertaire et leur fertilité future. Enfin, nous menons de nombreux travaux de recherche sur la toxicité des protocoles de chimiothérapie sur la fonction hormonale et reproductive de l'ovaire* », signale le Dr Christine Decanter.

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Lytras Charlotte INE : 0906040970S

Date, heure et lieu de soutenance :

Le |1|0| |0|6| |2|0|2|1| (jour / mois / année) à 13 h 30 Amphithéâtre ou salle : Visioconférence

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : [illegible] Prénom : [illegible]

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

Date : [illegible]

Signature:

REÇU le 18 MAI 2021

Avis du président du jury

Nom : [illegible] Prénom : [illegible]

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

Date : [illegible]

Signature:

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le [illegible]

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

MAJ 2020

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2020/2021

Nom : LYTRAS

Prénom : Charlotte

Titre de la thèse : Cancer du sein et préservation de la fertilité

Mots-clés : cancer du sein, préservation de la fertilité, gonadotoxicité, traitements anticancéreux, réserve ovarienne

---

Résumé :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Chaque année, on recense plus de 3 000 femmes de moins de 40 ans atteint par cette pathologie maligne. Il est fréquent que ces jeunes femmes doivent recevoir des protocoles de chimiothérapie pour lutter contre le cancer. Malheureusement, ceux-ci sont souvent constitués de produits gonadotoxiques. C'est pour cela que la préservation de la fertilité fait désormais partie intégrante du parcours de soins. Les médecins ont le choix entre plusieurs techniques de préservation pour adapter au mieux la préservation selon le contexte de chaque patiente traitée. Une fois sortie de l'hôpital, la patiente aura besoin d'un continuel soutien pour combattre la maladie. C'est à ce moment-là que le pharmacien, acteur de santé de proximité, joue son rôle : écouter, rassurer, encadrer et renseigner au mieux la patiente pour améliorer l'observance et donc l'adhésion aux soins proposés.

<u>Membres du jury</u> :

Président : Monsieur Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques,
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France)
Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : membre élu du conseil central de la section H
Président du Conseil scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur(s) : Pr. Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille, Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin

Dr. Christine DECANTER, Chef du service d'Assistance médicale à la Procréation et de la Préservation de la Fertilité, Hôpital Jeanne de Flandres

Dr. Audrey MAILLEZ, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret

Dr. Isabelle CAMPION, Docteur en Pharmacie, Seclin