



## Oncofertilité du cancer du sein : d'où vient-on, où allons-nous ?

Aurélie Chirol<sup>1,2,3</sup>, Marc Debled<sup>4</sup>, Marion Fournier<sup>1</sup>, Aline Papaxanthos<sup>5</sup>, Stéphanie Hoppe<sup>6</sup>,  
Véronique Brouste<sup>6</sup>, Vanessa Conri<sup>7</sup>, Hervé Bonnefoi<sup>4,2</sup>, Peter Von Théobald<sup>8,3</sup>,  
Simone Mathoulin<sup>6,2</sup>, Claude Hocké<sup>7,2</sup>, Christine Tunon de Lara<sup>1</sup>

Reçu le 6 mars 2015

Reçu sous la forme révisée le 4 avril  
2015

Accepté le 9 avril 2015

Disponible sur internet le :  
16 mai 2015

1. Institut de lutte contre le cancer, institut Bergonié, service de chirurgie, Bordeaux, France
2. Université de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Université de la Réunion, France
4. Institut de lutte contre le cancer, institut Bergonié, service d'oncologie médicale, Bordeaux, France
5. CHU Pellegrin, service de biologie de la reproduction, Bordeaux, France
6. Institut de lutte contre le cancer, institut Bergonié, service de biostatistiques, Bordeaux, France
7. CHU Pellegrin, service de gynécologie et reproduction, Bordeaux, France
8. CHU Felix-Guyon, service de gynécologie, 97400 Saint-Denis, Réunion

### Correspondance :

Christine Tunon de Lara, centre de lutte contre le cancer, institut Bergonié, service de chirurgie, 33000 Bordeaux, France.  
[c.tunondelara@bordeaux.unicancer.fr](mailto:c.tunondelara@bordeaux.unicancer.fr)

### Mots clés

Oncofertilité  
Cancer du sein  
Fertilité  
Préservation  
État des lieux

### ■ Résumé

**Introduction** > Dans le contexte actuel de revendications des patientes, développement des techniques de préservation de la fertilité, et recommandations (inter)nationales, notre étude a pour objectif de réaliser un état des lieux, concernant l'oncofertilité, chez des patientes en âge de procréer traitées pour cancer du sein.

**Méthodes** > Étude rétrospective, unicentrique, analytique, des pratiques des intervenants de l'institut Bergonié (oncologues médicaux, chirurgiens, infirmières d'annonce), face aux patientes de moins de 37 ans, traitées pour un cancer du sein infiltrant non disséminé, nécessitant traitement médical.

**Résultats** > Deux cents trente patientes ont été incluses, entre 2000 et 2010. Les praticiens s'intéressant le plus à la fertilité sont les chirurgiens et les comités multidisciplinaires ( $p < 0,001$ ), avec une amélioration de l'intérêt des médecins ces dernières années ( $p < 0,05$ ). L'information sur le caractère hypofertilisant des traitements est majoritairement donnée par l'oncologue médical (57,7 %). Un projet de maternité est exprimé par 11 patientes (4,9 %) en pré-thérapeutique dont 4 sont informées sur les risques des traitements, et par 49 patientes (21,7 %) durant le suivi. Seulement 24 patientes (48 % d'entre elles) y sont encouragées.

**Conclusion** > Afin de répondre aux demandes des patientes, des améliorations sont à réaliser, dans l'information des patientes, la sensibilisation du personnel, et la coordination des soins.

**Keywords**

Oncofertility  
Breast cancer  
Fertility  
Preservation  
Survey

**Summary****Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?**

*Background* > Focusing on the current context of national and international recommendations, techniques development to evaluate and preserve fertility and patients' claims, this study aims to make a survey about the management of patients' breast cancer regarding oncofertility.

*Methods* > Retrospective and analytic study of medical practices at Bergonié Institute of health professionals (medical oncologists, surgical oncologists, nurses) dedicated to the care of non-disseminated breast cancer patients younger than 37, needing medical treatment.

*Results* > The number of participants was 230. The most interested practitioners in fertility theme are those of multidisciplinary consultation and surgeons ( $P < 0.001$ ), with an increasing interest during last years ( $P < 0.05$ ). The information about hypofertilizing risks of treatments are delivered most of the time by oncologists (57.7%). The motherhood project is expressed by 11 patients (4.9%) before treatment, only 4 of them receive information on the risks and 49 patients (21.7%) during follow-up. Only 24 patients (48% of the 49) are encouraged for motherhood.

*Conclusion* > To satisfy patients' requests, several improvements have to be made regarding the patients' information, the health professionals' awareness and care coordination.

**Introduction**

La fertilité après cancer est une problématique soulevée autant par les patientes que par les sociétés savantes. Le cancer du sein est le second cancer le plus fréquent dans le monde, et le premier dans la population féminine [1]. L'estimation de la survie à 5 ans en France est de 85 % [2]. Les patientes en âge de procréer s'intéressent de plus en plus à leur qualité de vie après traitement [3]. Avec un âge moyen au premier enfant à 28 ans en 2014, la question de la fertilité va jusqu'à influencer leur choix dans les thérapeutiques à réaliser [4]. La prise en charge des jeunes femmes atteintes de cancer du sein a été codifiée par les sociétés internationales telles que l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2006 [5] puis en 2013 [6], l'European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) en 2012 [7], et en France, le Collège national de gynécologie obstétrique (CNGOF) en 2014, l'Institut national du cancer (INCa) et l'agence de la biomédecine en 2013 [8], le 3<sup>e</sup> Plan Cancer en 2014 [9]. Tous s'entendent pour donner une part importante à l'information et à la mise en place de moyens de préservation de la fertilité avant traitements potentiellement infertilisants. Mais qu'en est-il en pratique ?

Nous avons étudié la prise en charge effective des patientes en âge de procréer traitées pour cancer du sein à l'institut Bergonié. L'objectif principal est de réaliser un état des lieux concernant l'oncofertilité, au niveau régional, dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Les objectifs secondaires sont d'évaluer une modification des pratiques et donc de l'intérêt des praticiens dans le temps concernant la fertilité de leurs patientes, et de dégager des pistes d'amélioration des pratiques.

**Matériel et méthodes**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, unicentrique, descriptive et analytique, des pratiques des médecins intervenant dans la prise en charge des patientes au sein de l'institut Bergonié, centre de lutte contre le cancer, Bordeaux, France.

**Population**

Via la base de données recensant les cancers du sein primo-traités à l'institut Bergonié, ont été sélectionnées les patientes non ménopausées, non enceintes, âgées de 37 ans ou moins au moment du diagnostic, prise en charge entre 2000 et 2010 d'un cancer du sein infiltrant non métastatique nécessitant un traitement médical (chimiothérapie et/ou hormonothérapie). La limite d'âge a été fixée à 37 ans pour deux raisons. D'abord afin d'obtenir une population homogène : les patientes de plus de 37 ans voyant leur fertilité naturellement altérée, sont à risque élevé d'infertilité chimio-induite. Elles nécessitent une prise en charge spécifique ciblée. Ensuite, il s'agissait d'étudier les prises en charge des praticiens sans pressions extra-médicales : la fécondation in vitro est pratiquée en France jusqu'au 43<sup>e</sup> anniversaire, laissant le temps à une patiente de 37 ans de réaliser 5 ans d'hormonothérapie.

Critères d'exclusion :

- infertilité primaire ou secondaire ;
- récurrence de cancer du sein ;
- antécédent de chimiothérapie.

**Variabes étudiées**

Nous nous sommes intéressés aux consultations réalisées par les oncologues médicaux, les chirurgiens gynécologues et les infirmières d'annonce. Les comptes rendus des consultations

pré-thérapeutiques et des consultations de suivi des patientes sélectionnées ont été étudiées. Ces consultations retranscrites sur logiciel informatique sont les comptes rendus dictés par le praticien ayant réalisé la consultation. Les variables étudiées correspondent aux caractéristiques de la patiente (âge, gestité, parité, situation conjugale, caractéristiques de la tumeur, traitement reçu, laps de temps entre diagnostic de la tumeur et mise en traitement systémique) et à des critères recherchés à chaque consultation (patiente accompagnée, contraception, cycles menstruels ou signes cliniques de ménopause, désir de grossesse et attitude du médecin en fonction de sa spécialité, informations données sur les risques des traitements sur la fertilité, apparition d'une grossesse, apparition d'une rechute).

### Analyse

L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel SPSS v22.0. Les données qualitatives sont décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages, les données quantitatives par leurs moyennes, médianes, minimum et maximum. Pour les données qualitatives la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt a été réalisée par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test de Fisher quand les effectifs le justifiaient. Les associations pour les données quantitatives ont été recherchées par un test de Wilcoxon ou un *t* test en fonction de la distribution de ces données. Un *p* < 0,05 est considéré comme statistiquement significatif.

## Résultats

### La population étudiée

La population initiale est de 237 patientes (tableau 1). Ont été exclues les patientes hystérectomisées (*n* = 1), celles ayant bénéficié de ligature de trompes (*n* = 1), les récidives (*n* = 3), les patientes considérées comme infertiles avant prise en charge (*n* = 1), les patientes ayant bénéficié de chimiothérapie avant le diagnostic du cancer du sein (*n* = 1). Au final, la population comporte *n* = 230 patientes, âgées de 20 à 37 ans (moyenne 33,5 ans). Au moment du diagnostic, elles ont entre 0 et 5 enfants (médiane à 1 enfant).

Parmi ces patientes, 226 sont suivies à l'institut Bergonié en pré-thérapeutique, 217 sont suivies à l'institut en surveillance post-thérapeutique.

### Les intervenants

Cinq cent quatre-vingt-dix consultations pré-thérapeutiques ont été étudiées, réalisées par des chirurgiens gynécologues, des oncologues médicaux, des infirmières d'annonce, ou issues d'un compte rendu de comité ou RCP.

La première consultation est le plus souvent réalisée par le chirurgien dans 47,3 % des cas (107 patientes) puis en consultation pluridisciplinaire ou « comité sein » (un chirurgien, un oncologue médical et un radiothérapeute) dans 41,2 % des cas (93 patientes), et enfin l'oncologue médical dans 9,7 % des cas (22 patientes). La prise en charge avant instauration du

TABLEAU 1  
Caractéristiques des patientes

Caractéristiques	Effectif	Taux
<b>Nombre d'enfants</b>		
0	57	25,3
1	61	27,1
2	87	38,7
3 ou plus	20	8,8
<b>Stade tumoral</b>		
T0	22	9,7
T1	66	29,2
T2	90	39,8
T3	37	16,4
T4	11	4,9
<b>Grade tumoral</b>		
1	17	7,7
2	102	46,4
3	101	45,9
<b>Envahissement ganglionnaire</b>		
N0	154	68,1
N1	70	31
N2	2	0,9
<b>Traitement reçu</b>		
Chimiothérapie adjuvante	124	54,9
Chimiothérapie néoadjuvante	88	38,9
Chimio + hormonothérapie	134	59,3
Chimio + immunothérapie	46	20,4
Hormonothérapie seule	14	6,2

traitement est souvent multidisciplinaire. Cependant 30 patientes (13,3 %) n'ont vu qu'un intervenant avant la mise en traitement (un chirurgien pour 19 patientes et un oncologue pour 11 patientes).

Depuis 2004 (mise en place du dispositif de RCP postopératoire en 2003 à l'Institut Bergonié), 105 patientes (68,6 %) ont vu leur dossier discuté en RCP en post-thérapeutique. Depuis 2006 (mise en place d'une infirmière d'annonce à l'institut), 54,9 % des patientes ont bénéficié d'une consultation pré-thérapeutique avec infirmière d'annonce (62 consultations pour 113 patientes), et 77,2 % depuis 2008.

Après mise en traitement, 830 surveillances ont été étudiées, réalisées par l'oncologue médical (525 soit 63,3 % des

TABLEAU II  
Thèmes abordés

	Effectif	Taux
<b>Thèmes abordés en pré-thérapeutique</b>		
En couple	67	29,6
Parité	194	85,8
Contraception	165	73,0
Cycles menstruels	96	42,4
Information des risques sur fertilité	26	11,5
Livret d'information des risques remis	14	6,2
<b>Thèmes abordés au cours du suivi</b>		
Signes de ménopause	127	56,2
Cycles menstruels	177	78,3

consultations) et le chirurgien gynécologue (266 soit 32 % des consultations).

### Les thèmes abordés

Ils sont décrits dans le [tableau II](#).

Les praticiens s'intéressent le plus aux thèmes rattachés à la fertilité sont les chirurgiens et les médecins du comité sein : la parité est mentionnée dans 78,6 % des consultations des chirurgiens et 64,6 % des comités ( $p < 0,001$ ) ; la contraception dans 61,8 % des consultations de chirurgiens et 53,4 % des comités ( $p < 0,001$ ) ; les cycles menstruels dans 37,7 % des consultations de chirurgiens et 33,9 % des comités.

En ce qui concerne le caractère hypofertilisant des traitements, une information est fournie majoritairement par l'oncologue médical (57,7 %), puis en comité sein (11,5 %), et enfin par le chirurgien (7,7 %). Il n'est pas retrouvé de facteur influençant le praticien à délivrer l'information : ni l'âge ( $p = 0,85$ ), ni le fait que la patiente soit accompagnée ( $p = 0,25$ ), ni le statut conjugal ( $p = 0,35$ ), ni le nombre d'enfants ( $p = 0,84$ ). L'information concernant la fertilité est significativement plus souvent donnée si la patiente exprime un désir de grossesse ( $p = 0,026$ ).

### Le désir de grossesse

#### Pré-thérapeutique

Un désir de grossesse est exprimé en pré-thérapeutique par 11 patientes (4,9 %), dont 3 patientes lors de la première consultation. Sur ces 11 patientes, uniquement 4 reçoivent une information sur le caractère potentiellement hypofertilisant des traitements médicaux. Les caractéristiques de ces patientes sont résumées dans le [tableau III](#).

Du fait de l'effectif réduit, il n'est pas possible de dégager un profil de patientes susceptibles d'exprimer un désir de

TABLEAU III  
Patientes exprimant un désir de grossesse avant traitement

	Effectif	Taux
Chimiothérapie adjuvante	2	18,2
Chimiothérapie néoadjuvante	6	54,5
Hormonothérapie seule	3	27,3
Chimiothérapie + hormonothérapie	4	36,4
Refus de la chimiothérapie	1	9,0
Refus de l'hormonothérapie	1	9,0
Information sur les risques reçue	4	36,4
Préservation de la fertilité proposée	0	0,0

maternité. On remarque cependant qu'elles ont entre 28 et 37 ans, les patientes plus jeunes ne soulevant pas la problématique.

Sur les 11 patientes exprimant un désir de grossesse avant traitement, 6 l'ont réitéré en post-thérapeutique, 5 n'en ont plus parlé. Deux patientes expriment une opposition au protocole de soin prévu, en raison de leur désir de grossesse.

#### Durant le suivi

Lors du suivi, 49 patientes ont exprimé un désir de grossesse (21,7 %), 6 un désir de stérilisation tubaire (2,7 %). Parmi celles exprimant un désir de grossesse, 24 femmes ont été encouragées dans leur projet (48 %). Sept patientes ont été découragées de façon transitoire (découragées avant d'être encouragée par la suite). Les caractéristiques de ces patientes sont résumées dans le [tableau IV](#).

En ce qui concerne l'approbation du praticien face à un désir de grossesse, différents facteurs entrent en jeu ([tableau V](#)). Il existe une association statistiquement significative entre le stade tumoral au moment du diagnostic et le fait d'encourager ou non la grossesse, avec 66,7 % des patientes T0T1 ayant un désir de grossesse qui y sont encouragées, contre 32,1 % des T2/T3/T4 ( $p = 0,017$ ). De même, on observe que la proportion de grossesses découragées augmente avec le grade : 20 % pour les grades 1, 48 % pour les grades 2, et 66,7 % pour les grades 3. Il n'existe cependant pas de différence significative entre les tumeurs de bas grade (1 et 2) et les tumeurs de haut grade ( $p = 0,12$ ). L'âge ( $p = 0,38$ ), la parité ( $p = 0,93$ ), le traitement reçu ou le désir de grossesse réitéré ( $p = 0,72$ ) n'apparaissent pas comme des facteurs influençant le praticien à encourager une grossesse.

Les praticiens semblent encourager les patientes à un projet de grossesse à condition d'être au moins à 24 mois du traitement

TABLEAU IV  
Patientes exprimant un désir de grossesse durant le suivi

	Effectif	Taux
Chimiothérapie	19	38,0
Chimiothérapie + hormonothérapie	29	58,0
Hormonothérapie seule	2	4,0
Arrêt prématuré de l'hormonothérapie	6	12,0
Grossesse découragée	20	40,0
Grossesse secondairement encouragée	7	14,0
Grossesse encouragée d'emblée	17	34,0
Désir réitéré	22	44,0
Survenue d'une grossesse désirée	14	28,0
Survenue d'une grossesse non désirée	3	6,0
Recours à RCP (autoriser la grossesse)	5	10,0
Recours à l'AMP	4	8,0
Adoption	1	2,0
Rechute	8	16,0

par chimiothérapie (qu'il y ait ou non hormonothérapie ; spécifié dans les dossiers de 22 patientes). Cependant, quelles que soient les caractéristiques de la tumeur initiale, certains praticiens ne recommandent pas la grossesse avant les 5 ans d'hormonothérapie (10 patientes). Enfin, d'autres retranscrivent le désir de grossesse dans le dossier médical, sans spécifier ni encouragement ni opposition (7 patientes).

TABLEAU V  
Caractéristiques influençant l'accord de la grossesse

Caractéristiques	Encouragées	Non encouragées	Significativité
Âge	35,3 (25;42)	34,2 (28;40)	$p = 0,38$
Stade T0T1	14 (66,7 %)	7 (33,3 %)	$p = 0,017$
Stade T2/T3/T4	9 (32,1 %)	19 (67,9 %)	$p = 0,017$
Grade 1	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	NA
Grade 2	13 (52,0 %)	12 (48,0 %)	NA
Grade 3	6 (33,3 %)	12 (66,7 %)	NA
Nulliparité	10 (43,7 %)	11 (56,3 %)	$p = 0,93$
Désir réitéré	10 (50,0 %)	10 (50,0 %)	$p = 0,72$

## Les grossesses

Au final, 14 patientes ont présenté au moins une grossesse, dont pour une patiente une grossesse obtenue par PMA (tableau IV). Trois recours à la PMA ont été accordés après discussion en RCP. Cinq dossiers ont été présentés en RCP afin d'autoriser la grossesse (tableau IV). Trois grossesses non désirées, survenues durant l'immunothérapie, se sont soldées par une IVG.

Sur les 11 patientes exprimant un désir de grossesse en pré-thérapeutique, une grossesse est spécifiée pour une seule d'entre elles. Sur les 14 femmes ayant eu une grossesse, 13 avaient exprimé leur désir durant leur suivi. Deux patientes ont eu 2 grossesses, et une patiente 3 grossesses.

Les grossesses surviennent indifféremment selon le traitement ou l'association de traitements reçus, et entre 1 et 7 ans après la fin du traitement par chimiothérapie (après l'initiation du traitement si traitée par hormonothérapie seule), avec une médiane à 4 ans. Neuf grossesses sont obtenues à plus de 5 ans du traitement, mettant en avant le caractère non exhaustif du taux de grossesses, du fait d'un suivi plus court pour nombre de nos patientes.

## Modification des pratiques dans le temps

En 2003 a été mis en place le premier plan cancer, en 2009 le second. Tous deux incluent des recommandations à la pratique clinique, notamment concernant la fertilité. L'évolution des pratiques est résumée dans le tableau VI.

Le livret d'information n'a été remis que sur la période 2003-2009.

Si l'on observe les pratiques avant la mise en traitement, sur les périodes avant 2003, entre 2003 et 2009, après 2009, l'intérêt des praticiens est significativement accrue dans le temps en ce qui concerne la contraception ( $p = 0,042$ ) et la situation conjugale ( $p = 0,004$ ).

L'expression du désir de grossesse des patientes semble quant à lui stable dans le temps : 12 patientes (26,1 %) avant 2003, 39 patientes (23,6 %) entre 2003 et 2009, et 3 patientes (20,0 %) après 2009 ( $p = 0,88$ ).

## Discussion

### La discordance entre le désir des patientes et l'attitude des médecins

Même si nous ne le retrouvons pas retranscrit dans les dossiers de notre étude, on constate une augmentation de la demande des patientes en terme de préservation de la fertilité [10], qui s'oppose à l'attitude des médecins. On estime que 70 % des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement [11]. Cela contraste avec nos résultats (21,7 %), dû pour une part au relais du suivi par les médecins hors institut, mais aussi à l'interrogatoire des praticiens non centré sur ce sujet lors de la consultation.

TABLEAU VI  
Évolution des pratiques dans le temps

Pratiques	Avant 2003 (n = 45)	2003-2009 (n = 165)	Après 2009 (n = 15)	Total (n = 225)	Significativité
Information sur les risques	1 (2,2 %)	10 (6,1 %)	1 (6,7 %)	12 (5,3 %)	NA
Livret d'information remis	0 (0,0 %)	14 (8,5 %)	0 (0,0 %)	14 (6,2 %)	NA
Contraception abordée	31 (67,4 %)	119 (72,1 %)	15 (100,0 %)	165 (73,0 %)	$p = 0,042$
Cycles menstruels abordés	22 (47,8 %)	76 (46,1 %)	8 (53,3 %)	106 (46,9 %)	$p = 0,86$
Situation conjugale abordée	13 (28,3 %)	88 (53,3 %)	10 (66,7 %)	111 (49,1 %)	$p = 0,004$
Nombre d'enfants spécifié	41 (89,1 %)	147 (89,1 %)	14 (93,3 %)	202 (89,4 %)	NA

Les nombreuses études interrogeant les patientes, en France [12], aux États-Unis [13,14] et en Angleterre [15] rapportent la plainte face à un manque d'information sur le caractère potentiellement infertilisant des traitements, et les moyens de préserver la fertilité.

Malgré l'amélioration globale au fil des années observée dans notre travail, les thèmes liés à la fertilité ne sont abordés en consultation qu'à peine une fois sur deux. En région PACA-Corse [16], un questionnaire rempli par 225 praticiens retranscrit qu'en 2012, 24 % des médecins informaient toujours leurs patientes sur les risques de stérilité après traitement anti-cancéreux lors de la consultation d'annonce, 30 % souvent, 32 % rarement et 14 % jamais. En ce qui concerne les possibilités de préservation de la fertilité avant traitement, 18 % informaient toujours leurs patientes, 17 % jamais. Entre janvier et avril 2012, plus de la moitié des médecins n'avaient envoyé aucun patient en consultation d'oncofertilité.

En Grande Bretagne, une étude a été menée par King et al. auprès de 306 praticiens et publiée en 2011 [17]. Les professionnels les plus enclins à discuter des risques d'infertilité après traitement sont les infirmières spécialisées (68 %), puis les oncologues médicaux (52 %), et ensuite les chirurgiens (40 %). Dans notre étude, l'intérêt vis-à-vis de la fertilité est plus présent chez les gynécologues-chirurgiens que les oncologues médicaux, même si l'information sur le caractère potentiellement infertilisant des traitements est plus souvent dispensée par l'oncologue médical (57,7 %), initiateur du traitement médical. L'information est essentiellement fournie si un désir de maternité est exprimé, ce qui n'est pas fait dans notre étude par les patientes très jeunes.

Il ressort cependant de notre étude que si des efforts ont été réalisés, il ne faut pas les tenir pour acquis mais les poursuivre. Tel est le cas avec la délivrance de l'information sur supports papiers (les livrets d'information), mesure appliquée à l'institut Bergonié entre 2003 et 2009, qui n'a pas perduré.

### Le manque de connaissance du personnel soignant

L'étude menée par King et al. (2011) rapporte les facteurs désignés par les praticiens comme les influençant à aborder le sujet de la fertilité [17]. On retrouve, comme dans notre étude, des critères liés à la maladie (extension tumorale 37,9 %, récepteurs aux estrogènes 22,6 %), à la patiente (âge 78 %, parité 33,5 %, statut marital 24,7 %), mais aussi au manque de connaissances du praticien vis-à-vis des moyens de préservation de la fertilité (20,9 %). Cette composante ressort dans notre travail avec le recours à un avis pluridisciplinaire si un désir de grossesse est exprimé, même à distance du traitement.

### Les protocoles de chimiothérapie

Dans notre étude, le protocole de soin est rarement adapté à la fertilité de la patiente. Des modifications sont observées sur la durée de l'hormonothérapie, ramenée à 2 ans, voire sur son indication, mais jamais sur les protocoles de chimiothérapie. La Société européenne [7] spécifiait en 2012 les protocoles les moins pourvoyeur d'aménorrhée chez les patientes de moins de 40 ans : 6 CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5FU) 30 % à 80 % d'aménorrhées, 4 AC (adriamycine, 5FU) 13 % à 90 %, 6 à 8 FEC/FAC (5FU, cyclophosphamide, doxorubicine/épirubicine) 10 à 25 %, 4 AC + 4 paclitaxel 35 %, 4 AC + 4 docetaxel 29 à 42 %, 6T AC (taxotère, doxorubicine, cyclophosphamide) 62 % d'aménorrhées. L'étude de Berlière et al. en Belgique [18] réalisée en 2008 auprès de 154 patientes non ménopausées retrouve que 35,5 % des patientes traitées par 3 FEC100 (5-fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide) + 3 docetaxel retrouvent des cycles dans l'année suivant la fin de la chimiothérapie, contre 23,7 % pour celles traitées par 6 FEC100 ( $p = 0,019$ ). De plus, 43 % des patientes du bras 3 FEC100 3docetaxel contre 29 % du bras 6 FEC100 montrent des taux sériques hormonaux préménopausiques 1 an après la fin de la chimiothérapie ( $p < 0,01$ ).

Aux États-Unis, l'étude de Kathryn et al., en 2014 [4], rapporte que sur les 620 patientes interrogées, du fait du risque d'infertilité, 4 (1 %) ont refusé le traitement par chimiothérapie, 12 (2 %) ont préféré un protocole de chimiothérapie adapté à leur désir de maternité, 19 (3 %) ont refusé le traitement par hormonothérapie, 71 (11 %) ont souhaité réduire la durée du traitement par hormonothérapie à moins de 5 ans. Soixante-cinq patientes (10 %) ont eu recours à des stratégies de préservation de la fertilité.

### Le délai permettant d'autoriser une grossesse

Aux États-Unis en 2007, moins de 10 % des patientes traitées pour cancer du sein présentaient une grossesse [19], montrant le décalage entre le nombre de femmes désirant un enfant, et le nombre de femmes accomplissant leur projet de maternité. En pratique, les patientes présentant un cancer hormonosensible sont priées d'attendre 2 à 3 ans de thérapie avant d'envisager une grossesse : le taux de rechute est maximal dans les 3 premières années [20], l'hormonothérapie pour une période de 2 à 3 ans a un impact conséquent sur la survie [21]. Les données épidémiologiques concernant les grossesses précoces sont contradictoires : augmentation du risque de récurrence du cancer du sein pour Chie et al., et à l'inverse pas de modification du pronostic maternel dans la méta-analyse d'Azim et al. publiée en 2011 [22]. Il est généralement admis d'attendre 3 à 6 mois avant de débiter une grossesse, pour éviter les effets génotoxiques des traitements [23]. Dans tous les cas, une attente de 5 ans après mise en place des traitements, comme conseillée dans notre travail par plusieurs praticiens, ne semble aujourd'hui plus licite.

### Le recours à l'Aide Médicale à la Procréation (AMP)

Le recours aux centres d'AMP en pré-thérapeutique (conservation de la fertilité) est encore marginal, et reste extrêmement prudent même à distance du traitement du cancer, malgré les études à ce sujet (méta-analyse de Lo Russo et al. [24] de 2013). Actuellement, les techniques de préservation de la fertilité s'adaptent au laps de temps imparti avant le traitement [25]. En cas de stimulation ovarienne, de nouveaux protocoles voient le jour, incluant un anti-estrogène (tamoxifène) [26], ou un inhibiteur de l'aromatase (letrozole) [27,28]. Une étude pilote de faisabilité PRESAGE est en cours. Initiée à Nantes, elle a pour objectif d'étudier la préservation de la fertilité par stimulation

ovarienne associée à du tamoxifène, et congélation ovocytaire ou embryonnaire, avant chimiothérapie pour cancer du sein.

## Conclusion et Perspectives

L'évaluation de la fertilité est codifiée [29,30] et sa préservation en cours de protocolisation. Cependant, l'état des lieux réalisé dans un centre de référence fait montre d'améliorations à réaliser :

- des démarches de sensibilisation et d'information du personnel soignant sur toute l'Aquitaine, comme réalisées en 2013 à l'institut Bergonié par le groupe Préservation de la Fertilité basé au CHU de Bordeaux ;
- le risque pour la fertilité abordé dès l'annonce du cancer et du traitement envisagé [31], pour pouvoir en référer à un spécialiste de la fertilité avant de débiter les traitements adjuvants [32] ;
- une prise en charge multidisciplinaire pré-thérapeutique systématique (RCP et/ou comité), permettant de décider du traitement adapté selon les caractéristiques de la patiente et de la tumeur [32] ;
- la mise en place de consultations d'oncofertilité, dont l'intérêt pour les patientes a été démontré aux États-Unis, tant dans la prise de décision immédiate ( $p = 0,004$ ) (Peate et al., 2012 [33]), que dans la qualité de vie à distance ( $p < 0,0001$ ) (Letourneau et al., 2013 [34]) ;
- une interaction étroite entre cancérologues et unité de reproduction [32], au sein d'un réseau de soin, à l'échelle régionale selon l'exemple OncoPACA [16], ou Nationale Tel FertiSave [35] ;
- une information optimale des patientes, via des supports variés (consultation avec infirmière d'annonce, livret d'information, sites Internet [36]).

La fertilité dans le cadre du cancer du sein est une problématique d'actualité où l'opinion publique, les recommandations et même les textes de lois (loi de bioéthique 2011-814 du 7 juillet 2011, Plan cancer 2014-2017) sont à ce jour en avance sur les pratiques. Au sein de ces cadres médicaux et légaux, il ne tient qu'à nous de faire évoluer notre façon d'exercer.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] International Agency for research on cancer, WHO, GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
- [2] Survie des patients atteints de cancer en France, étude des registres du réseau Francim.
- [3] Trèves R, Grynberg M, Parco SL, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a post-disease life. *Future Oncol* 2014;10(6):969-74. <http://dx.doi.org/10.2217/fon.13.265>.
- [4] Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(11):1151-6.
- [5] ASCO Recommendations on fertility preservation in cancer patients: guideline summary. *J Oncol Pract* 2006;2(3):143-6.
- [6] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.

- [7] Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355-77.
- [8] INCa, Agence de la biomédecine. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité, état des connaissances et proposition. *Plan Cancer*. 2013.
- [9] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, institut national contre le cancer. *Plan Cancer 2014-2019 guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France*. fév 2014.
- [10] Kirkman M, Stern C, Neil S, Winship I, Mann GB, Shanahan K, et al. Fertility management after breast cancer diagnosis: a qualitative investigation of women's experiences of and recommendations for professional care. *Health Care Women Int* 2013;34(1):50-67.
- [11] Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007;16(Suppl. 2):S175-81.
- [12] Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti J-P. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril* 2008;90(5):1616-25.
- [13] Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(4):766-73.
- [14] Thewes B, Meiser B, Rickard J, Friedlander M. The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. *Psychooncology* 2003;12(5):500-11.
- [15] Corney RH, Swinglehurst AJ. Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. *Psychooncology* 2014;23(1):20-6.
- [16] Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(3):246-51.
- [17] King JW, Davies MC, Roche N, Abraham JM, Jones AL. Fertility preservation in women undergoing treatment for breast cancer in the UK: a questionnaire study. *The Oncologist* 2012;17(7):910-6.
- [18] Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindvogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008;8:56.
- [19] Woodruff TK. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res* 2007;138:3-11.
- [20] Jatoi I, Anderson WF, Jeong J-H, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2301-4.
- [21] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
- [22] Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011;47(1):74-83.
- [23] Azim HA, Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(2):287-98.
- [24] Lo Russo G, Spinelli GP, Tomao S, Rossi B, Frati L, Panici PB, et al. Breast cancer risk after exposure to fertility drugs. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(2):149-57.
- [25] Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Pauzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149(2):175-7.
- [26] Moffat R, de Geyter C, Myrick ME, Schmid SM, Sattmann C, Tschudin S, et al. Young women with breast cancer: how many are actually candidates for fertility preservation? *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(6):1521-7.
- [27] Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2013;100(6):1681-1685.e1.
- [28] Fatum M, McVeigh E, Child T. The case for aromatase inhibitors use in oncofertility patients. Should aromatase inhibitors be combined with gonadotropin treatment in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation prior to chemotherapy? A debate. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16(4):235-40.
- [29] Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3404-11.
- [30] Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96(12):1808-16.
- [31] Shien T, Nakatsuka M, Doihara H. Fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2013.
- [32] Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl. 1):S68-80.
- [33] Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012;106(6):1053-61.
- [34] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012;118(6):1710-7.
- [35] Wunder D, Perey L, Réseau Romand Cancer et Fertilité, Achdari C, Ambrosetti A, Bellavia M, et al. Fertility preservation in cancer patients. Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13645.
- [36] Jona K, Gerber A. MyOncofertility.org: a web-based patient education resource supporting decision-making under severe emotional and cognitive overload. *Cancer Treat Res* 2010;156:345-61.