



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 199

## Fertilité et cancers

### THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/06/2018

PAR

M<sup>me</sup> : **Soukaina KHATEM**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

### MOTS-CLES :

Traitements anticancéreux – gonadotoxicité – oncofertilité– préservation  
de la fertilité–cryoconservation du tissu ovarien

### JURY

Mr.	<b>A.SOUMANI</b> Professeur de Gynécologie–obstétrique	PRESIDENT
Mr.	<b>K.HAROU</b> Professeur de Gynécologie–obstétrique	RAPPORTEUR
Mr.	<b>I.TAZI</b> Professeur d'hématologie clinique	} JUGE
Mme.	<b>M.KHOUCHANI</b> Professeur de radiothérapie	
Mr.	<b>Y.AIT BENKADDOUR</b> Professeur de Gynécologie–obstétrique	
Mr.	<b>A.BELBACHIR</b> Professeur d'anatomie–pathologique	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إني تبنت إليك و إني من المسلمين"  
صدق الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*



# *Liste des Professeurs*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. BadieAzzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr.Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Specialise	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie–chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-reanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirumaxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl Mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie

ARSALANE Adil	ChirurgieThoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologiemédicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgiegénérale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgiegénérale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgiegénérale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo-phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie- Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



# *DEDICACES*



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;  
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les  
personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser  
vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et  
gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 

الله

*Louange à Dieu tout puissant,*

*Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*A Mon très cher père AbdelMalek  
A Ma très chère mère lalla latifa*

*Vous m'avez donné la vie, le plus précieux de tous les cadeaux,  
Au delà de l'éducation que vous m'avez prodiguée, vous avez toujours su  
me soutenir et m'épauler avec amour et savoir faire.*

*Vos prières pour moi ont été un grand soutien moral tout au long de mes  
études.*

*Vous êtes pour moi un exemple de bonté, sacrifice, droiture, amour et  
honnêteté.*

*Voilà le jour que vous avez attendu impatiemment. Aucun mot, aucune  
dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération  
et l'amour éternel que je vous porte.*

*Que cette thèse fruit de votre dévouement et vos sacrifices, vous soit tout  
particulièrement dédiée.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue  
vie et bonheur.*

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي  
كَمَا رَحِمْتَ ربي صغیرا

سورة، الاسراء، 24





***A MON CHER MARI YASSINE***

*Toi qui a vécu les dessous de  
la préparation à la thèse et qui m'a soutenu  
et aidé pour la finalisation de ce travail ; pour tout le bonheur, la  
complicité et l'amour que tu m'apportes au quotidien ; pour tes sacrifices,  
ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement ;  
pour avoir souvent illuminé mes journées par ta seule  
Présence ; pour tout ce que nous partageons, ce que nous construisons et  
ce qui nous reste encore à construire...je te remercie.  
Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein  
et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et  
fidèle.*

***A MON DOUBLE, MON FRÈRE JUMEAU ZOUHAIK***

*On se connaît depuis toujours toi et moi, on a partagé le même ventre mais pas la  
même poche Je ne peux t'exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour  
et de respect envers toi, tu étais pour moi toujours un bon frère mais aussi un bon  
ami.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.  
Et j'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux  
à coté de ton adorable épouse ILHAM et notre princesse ISSRAË.*

***A mes chers beaux-parents***

***Madame AICHA et Monsieur HICHAM***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,  
votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Allah vous  
garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos  
vœux les plus chers.*



***A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE MATERNELLE  
LALLA KHADIJA***

*Aucun mot ne saurait exprimer l'ampleur du vide et du chagrin que tu as laissé depuis que tu nous as quitté, je te remercie pour l'amour exceptionnel et l'intérêt unique que tu m'a porté depuis ma naissance et tout au long de mes études et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Puisse Dieu tout puissant assurer le repos de ton âme dans sa sainte miséricorde.*

***A mon cher grand-père ABDESSALAM,***

*Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés car tu as orné mon enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffisent pour plus d'une vie! Tes yeux pétillants plein d'amour et de tendresse me remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon être.*

***A mes chères belles sœurs,***

***TATIMA, LATIFA, NEZHA, NAIMA, JAMILA, RADIA, BATOUL,  
leurs époux et leurs enfants  
AMON BEAU Frère SIMOHAMED,  
son épouse et leurs enfants***

*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*



*A mon amie et consœur*  
**Dr. KHAOULA KHALIL,**

*Tu es l'incarnation de la meilleure amie que tout le monde cherche.  
Heureusement pour moi, je suis parmi les personnes qui ont pu te trouver! Je ne  
saurai te remercier pour ton aide, très précieuse d'ailleurs, tes encouragements, ta  
patience et ton soutien.*

*Nous avons vécu et partagé tellement d'évènements ensemble. Que tu fais partie  
intégrante de ma vie quotidienne, Fait qui me ravie et m'honore.*

*J'ai la certitude que tu seras un moyen de guérison et de consolation de  
tes patients, car je sais à quel point tu es un bon médecin et une honnête  
personne. Que Dieu te garde en vie et en bonne santé pour notre bonheur à tous.*

**A TOUTE LA FAMILLE KHATEM  
A LA FAMILLE SARIH  
A LA FAMILLE AITENNAJAR  
A LA FAMILLE BENNIS  
A LA FAMILLE KHALIL**

***A la mémoire de mes grands parents paternels***

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit un  
témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus  
affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

***A mes amies qui me rendent la vie plus belle par leur présence:***

**FATIMA-EZZAHRA ET ZINEB**

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et  
l'affection que je porte pour vous, Merci pour votre amour, votre gentillesse et vos  
conseils. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble, votre*

*Soutien, vos encouragements et votre serviabilité. Nos joies partagées ont été  
augmentées, nos peines partagées ont été diminuées. Que Dieu vous protège et vous  
procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.*



*A mes amis et confrères*

*KAOUTAR, OUALID, DJEINABA, RANYA, SOUKAINA, GHITA,  
HASNA, HIND, SAFAA, ASMAE, LAMIA, HAJAR, YASSINE...*

*En souvenir de notre amitié et des moments agréables  
que nous avons passés ensemble.*

*Vous avez toujours été d'un grand soutien, et ce depuis le premier jour. Puisse Allah  
vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos  
vœux les plus chers.*

*A ma très chère Professeur et amie FADOUA EL MANSSOURI*

*J'ai une chance inestimable de vous avoir connue. Tous les mots ne sauraient  
exprimer la gratitude, et la reconnaissance sincère que j'ai pour vous, vous m'avez  
donné de bons conseils et vous avez toujours été à l'écoute. En témoignage de mon  
amour et mon respect je vous dédie cette thèse. Que ce travail traduise toute mon  
affection et mes souhaits de bonheur, de sante et de longue vie.*

*A mon maître Pr. RAIS HANANE*

*Nous avons eu le privilège d'être une de vos élèves.*

*Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord  
et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts  
talents pédagogiques.*

*Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre  
sérieux ont toujours suscité notre profond respect.*

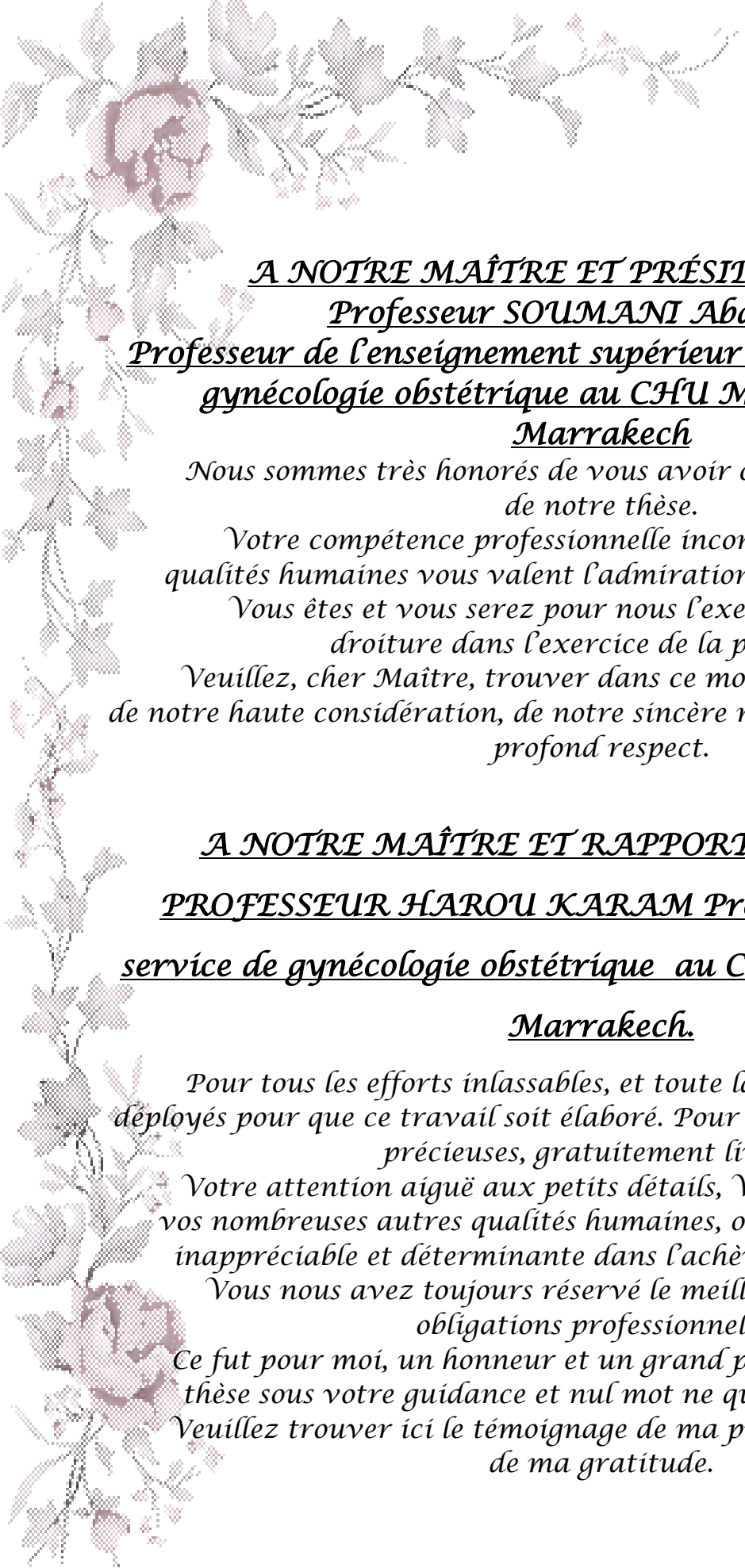
*Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde  
gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.*

*À tous ceux que j'ai omis de citer*



# *Remerciement*





*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE*  
*Professeur SOUMANI Abderraouf*  
*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de*  
*gynécologie obstétrique au CHU Mohammed VI de*  
*Marrakech*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect De tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE LE*  
*PROFESSEUR HAROU KARAM Professeur Agrégé du*  
*service de gynécologie obstétrique au CHU Mohammed VI à*  
*Marrakech.*

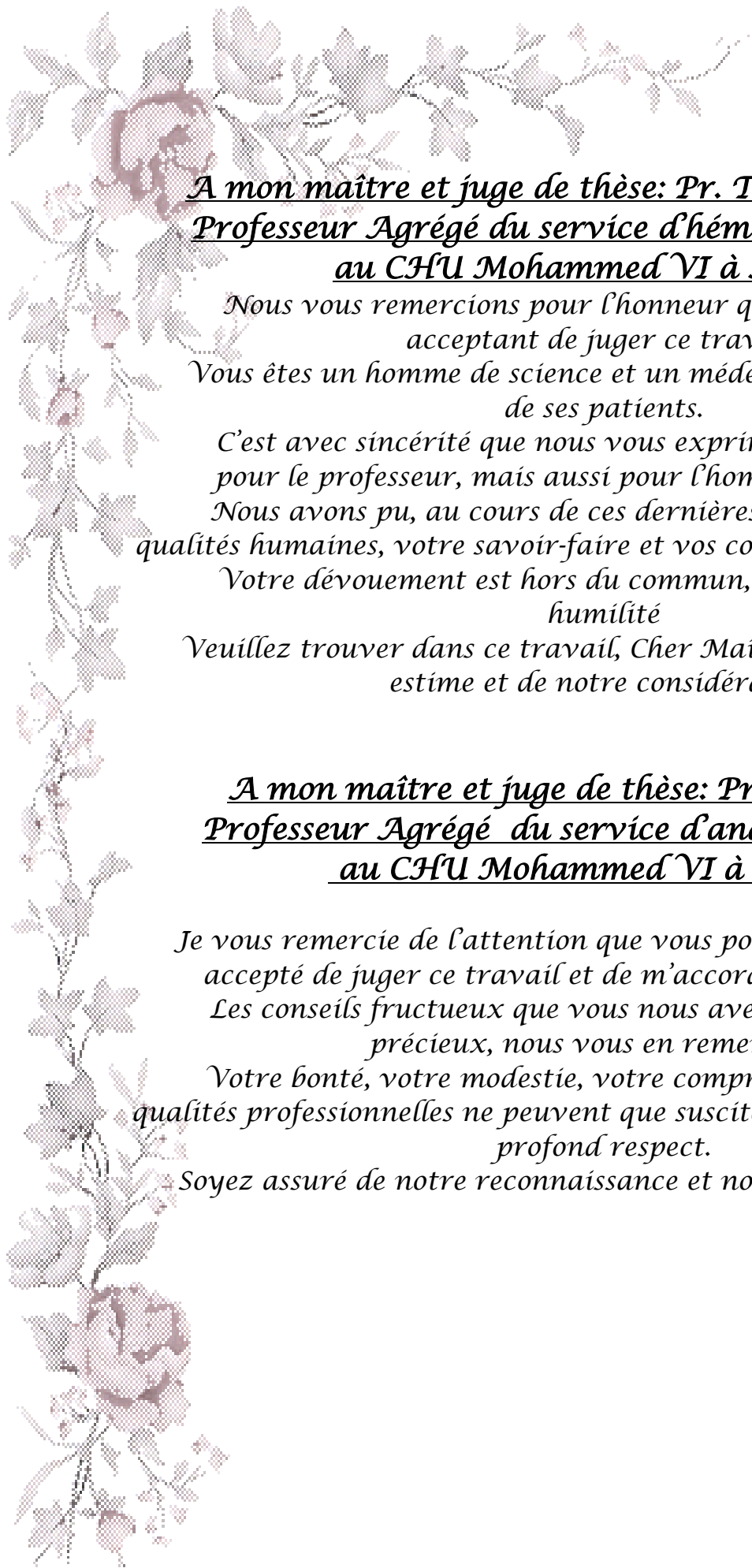
*Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées.*

*Votre attention aiguë aux petits détails, Votre rigueur fort utile et vos nombreuses autres qualités humaines, ont apporté une valeur inappréciable et déterminante dans l'achèvement de ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude.*



*A mon maître et juge de thèse: Pr. TAZI Mohamed Ilyass*  
*Professeur Agrégé du service d'hématologie- clinique*  
*au CHU Mohammed VI à Marrakech.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien être de ses patients.*

*C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.*

*Nous avons pu, au cours de ces dernières années, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.*

*Votre dévouement est hors du commun, il n'a d'égal que votre humilité*

*Veillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération*

*A mon maître et juge de thèse: Pr. Belbachir ANAS*  
*Professeur Agrégé du service d'anatomie-pathologique*  
*au CHU Mohammed VI à Marrakech.*

*Je vous remercie de l'attention que vous portez à cette thèse, d'avoir accepté de juger ce travail et de m'accorder de votre temps.*

*Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profonde admiration.*

*A mon maître et juge de thèse: Pr. KHOUCANI  
MOUNA Professeur Agrégé et chef de service d'oncologie-  
radiothérapie au CHU Mohammed VI à Marrakech.*

*J'ai pour vous, cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent  
votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse  
sans limite.*

*Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude,  
veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre  
indéfectible attachement. En reconnaissance des efforts que vous avez  
fournis en collaborant pour la réalisation de ce travail avec autant de  
simplicité que de sympathie.*

*Veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.*

*A mon maître et juge de thèse: Pr. AIT BENKADOUR  
YASSIR Professeur Agrégé du service de gynécologie  
obstétrique au CHU Mohammed VI à Marrakech.*

*C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury  
de notre thèse.*

*C'est pour moi l'occasion de vous témoigner respect et considération.  
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Au cours de mes études, j'ai pu apprécier vos qualités de pédagogue  
et votre humanisme envers les étudiants, cela m'a longtemps inspiré et  
notamment dans l'élaboration de ce travail.*

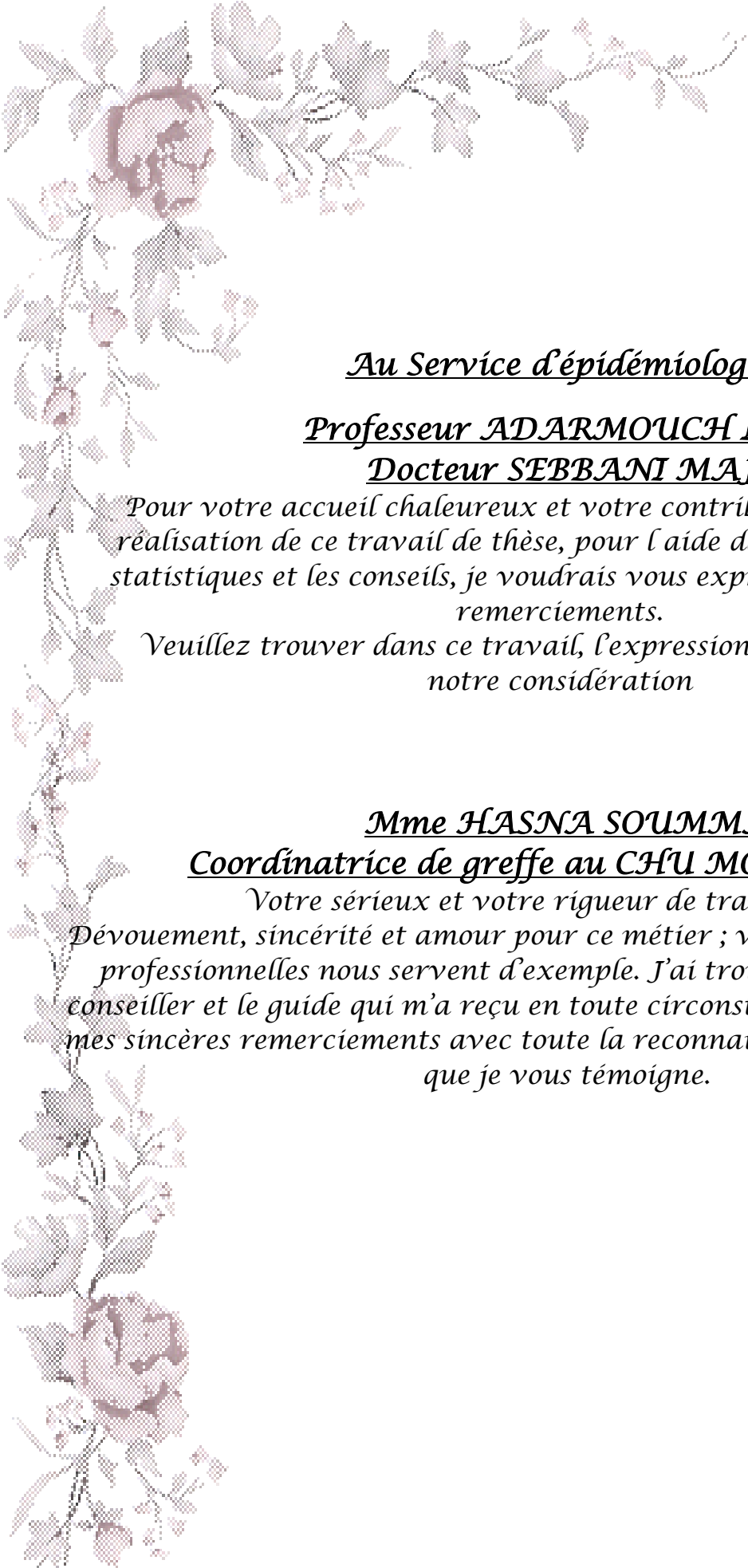
*Puissiez-vous trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

*A notre maître Professeur ABOULFALAH Abderrahim  
Professeur de l'enseignement supérieur du service de  
gynécologie- obstétrique au CHU Mohammed VI à  
Marrakech.*

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir  
siéger parmi notre honorable assistance.*

*En acceptant notre invitation, vous nous accordez un très grand  
honneur.*

*Veuillez accepter l'expression de nos considérations les plus  
distinguées.*



*Au Service d'épidémiologie*

*Professeur ADARMOUCH LATIFA*

*Docteur SEBBANI MAJDA*

*Pour votre accueil chaleureux et votre contribution inestimable à la réalisation de ce travail de thèse, pour l'aide dans les traitements statistiques et les conseils, je voudrais vous exprimer mes profonds remerciements.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre estime et de notre considération*

*Mme HASNA SOUMMANE*

*Coordinatrice de greffe au CHU MOHAMMED VI*

*Votre sérieux et votre rigueur de travail, votre Dévouement, sincérité et amour pour ce métier ; vos qualités humaines et professionnelles nous servent d'exemple. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance. Veillez accepter mes sincères remerciements avec toute la reconnaissance et l'appréciation que je vous témoigne.*



*Au docteur Leïla Benyouness*

*Nous vous sommes reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.*

*Au personnel du service de gynécologie, du service d'hématologie et du service d'oncologie du CHU Mohammed VI, et particulièrement à Dr Benmoussa Amine et Mme Karima Lemri*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis.*

*Vous avez toujours été présents. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

*A toute personne, qui de près ou de loin, m'a aidée à la réalisation de ce travail.*



# *Liste des Abréviations*



<b>ADN</b>	Acide du noyau.
<b>AMP</b>	Assistance médicale à la procréation.
<b>AMH</b>	Hormone Anti-Müllérienne.
<b>ANAM</b>	Agence Nationale de l'Assurance Maladie.
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology.
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine.
<b>BRCA</b>	Breat cancer
<b>CCSS</b>	Childhood Cancer Survivor Study.
<b>CFA</b>	Compte des Follicules Antraux.
<b>CGP</b>	Cellules Germinales Primordiales
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire.
<b>CMO</b>	Consortium Marocain d'oncofertilité.
<b>CSH</b>	Cellules Souches Hématopoïétiques.
<b>CTO</b>	Cryoconservation du tissu ovarien.
<b>DMSO</b>	Diméthylsulphoxide.
<b>EG</b>	Ethylène Glycol.
<b>ESC</b>	Embryonic Stem Cells
<b>FIV</b>	Fécondation in vitro.
<b>FSH</b>	Hormone folliculo-stimulante.
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Releasing Hormone.
<b>HPV</b>	Human Papilloma Virus
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporel.
<b>IOP</b>	Insuffisance Ovarienne Précoce
<b>IPSC</b>	Induced Pluripotent Stem Cells.
<b>LAM</b>	Leucémie aigue myeloïde.
<b>LH</b>	lymphomes de Hodgkin.
<b>LNH</b>	Lymphome non hodgkinien.
<b>MCD</b>	Mutations Constitutionnelles Délétères.
<b>MDH</b>	Maladie de Hodgkin
<b>MIV</b>	Maturation In Vitro
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la Santé.
<b>OSC</b>	Cellules souches ovariennes.
<b>PF</b>	Préservation de la fertilité.
<b>PFF</b>	Préservation de la fertilité féminine.
<b>PROH</b>	Propanediol
<b>PUTV</b>	Per Uréthrale Trans Vésicale.
<b>RCP</b>	Réunions de Concertation Multidisciplinaire
<b>SHO</b>	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
<b>TGFβ</b>	Transforming Growth Factor beta.
<b>TV</b>	Trans-Vaginale.



*Plan*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>6</b>
<b>I. Première partie: Etat des lieux (Etude rétrospective sur dossiers)</b>	<b>7</b>
<b>II. Deuxième partie : Etude qualitative au profil des patientes en rémission traitées pour cancers hématologiques</b>	<b>8</b>
<b>III. Troisième partie : Enquête de connaissance des techniques de préservation de la fertilité en milieu médical</b>	<b>11</b>
<b>IV. Analyse statistique</b>	<b>12</b>
<b>V. Considérations éthiques</b>	<b>12</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>16</b>
<b>Première partie : Etat des lieux</b>	<b>17</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>18</b>
1. Fréquence	18
2. Répartition selon l'âge	20
3. Répartition de la localisation des cancers selon la tranche d'âge	20
4. Répartition selon l'origine géographique	21
5. Répartition selon la couverture sociale	21
6. Répartition selon le Niveau socio-économique	22
<b>II. Caractéristiques des patientes</b>	<b>22</b>
1. Situation maritale	22
2. La parité	23
<b>III. Profil pathologique des patientes</b>	<b>23</b>
1. Circonstance de découverte :	23
2. Délai entre confirmation diagnostique et prise en charge thérapeutique	24
3. Traitements reçus	24
<b>Deuxième partie : Etude qualitative au profil des patientes en rémission, traitées pour cancers hématologiques</b>	<b>27</b>
<b>I. La parité</b>	<b>28</b>
<b>II. Date du dernier accouchement</b>	<b>28</b>
<b>III. Désir d'avoir un enfant après traitement anticancéreux</b>	<b>29</b>
<b>IV. évaluation de la fertilité</b>	<b>29</b>
1. Evaluation clinique	29
2. Evaluation para-clinique	31
<b>V. Information par rapport au risque d'infertilité et moyen de préservation de la fertilité</b>	<b>32</b>
1. Le risque d'infertilité	32
2. Les moyens de préservation de la fertilité	32
<b>Troisième partie : Enquête de connaissance des techniques de préservation de la fertilité en milieu médical</b>	<b>33</b>
<b>I. Caractéristiques de la population</b>	<b>34</b>
1. Spécialité	34
2. Le sexe	35
3. Année de formation	35
<b>II. Pratique courante</b>	<b>36</b>
1. Discussion du caractère gonadotoxique des traitements avec les patientes	36

2. Importance de la préservation de la fertilité féminine	37
3. L'abord de la préservation de la fertilité en consultation d'annonce	37
4. L'abord de la préservation de la fertilité par les patientes	38
5. L'attitude des médecins vis-à-vis des patientes qui souhaitent une préservation de la fertilité	38
6. Limites à l'abord de la question de préservation de la fertilité	39
<b>III. Connaissance des moyens de préservation de la fertilité</b>	<b>40</b>
<b>IV. La formation des médecins en oncofertilité</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>41</b>
<b>I. Généralités</b>	<b>42</b>
1. La folliculogenèse chez la femme	42
2. Évaluation de la réserve ovarienne	48
3. Les femmes infertiles et cancer	50
4. Les principaux cancers de la femme en âge de procréer	53
5. Impact des différents traitements anticancéreux sur la fonction ovarienne	58
6. Les techniques de préservation de la fertilité féminine	64
<b>II. Forces et faiblesses du travail</b>	<b>110</b>
1. Force du travail	110
2. Limite du travail	111
<b>III. Etat des lieux: Etude rétrospective sur dossiers</b>	<b>112</b>
1. Fréquence	112
2. l'âge	113
3. Les cancers selon la tranche d'âge	114
4. Couverture sociale et niveau socio-économique	115
5. Le statut marital	116
6. Délai entre diagnostic et traitement	116
7. Les traitements anticancéreux	118
<b>IV. Le feed back des patientes</b>	<b>123</b>
1. La parité et le désir d'avoir un enfant	123
2. Evaluation de la fertilité après rémission	124
3. Discordance entre le désir des patientes et l'attitude des médecins	128
<b>V. Le point de vue des médecins</b>	<b>129</b>
1. Pratique courante	129
2. Les connaissances	133
<b>VI. L'oncofertilité au Maroc</b>	<b>134</b>
1. L'état des lieux	134
2. Le cadre juridique de la préservation de la fertilité au Maroc	136
<b>Proposition de projet : Ovarian tissue transplantation in oncological patients (OTTOP project)</b>	<b>137</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>138</b>
<b>II. Les services adhérents au projet</b>	<b>138</b>
<b>III. Protocole du projet</b>	<b>139</b>
1. Protocole de recrutement et d'annonce	139
2. Protocole de la procédure chirurgicale	141
3. Protocole de cryoconservation du tissu ovarien	145

4. Le circuit des patientes	155
5. Considérations éthiques	158
6. Financement	163
7. Les brochures d'information	163
<b>CONCLUSION</b>	<b>165</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>167</b>
<b>RESUMES</b>	<b>183</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>187</b>



# *Introduction*



Le cancer est considéré depuis toujours comme une priorité de santé publique dans le monde. En France, le cancer a touché 365 500 nouveaux patients en 2011 (158 500 femmes et 207 000 hommes). Parmi eux, environ 10 % sont en âge de procréer, et 5 % sont des enfants [1].

Par ailleurs, la survie des patients s'améliore du fait de la précocité et de la précision des diagnostics, de l'intensification des traitements et du recours plus fréquent à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ce qui a conduit à prendre en compte la qualité de vie des patients au-delà de la guérison [2]. Il est donc devenu indispensable de pallier les effets secondaires à long terme des thérapeutiques. Parmi ces effets secondaires, ceux, sur la fertilité sont connus [1].

Les effets de la chirurgie, de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie faites au cours de l'adolescence ou au cours de la vie reproductive peuvent conduire, chez les patientes survivantes, à une impossibilité de mener à bien leur projet parental [3]. En effet, la prévalence de l'infertilité chez les jeunes adultes, survivant au cancer, est significativement élevée et ce, à cause de la pathologie maligne elle-même d'un côté [4], et des effets secondaires des modalités de traitement d'un autre côté [5].

Toutefois, malgré la lourdeur de la pathologie, ces patientes éprouvent le désir de concevoir un enfant après avoir été diagnostiquées pour un cancer, et 70% estiment que cette expérience les rendra de meilleurs parents dans le futur. Cette motivation les rend optimistes et focalisées sur l'avenir [6].

Dans ces conditions, parallèlement à l'augmentation des taux de survie après cancer, s'est développée une prise de conscience de l'intérêt de la préservation de la fertilité. Ces progrès ont conduit la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) à émettre des recommandations, destinées aux cliniciens devant conseiller les patientes en âge de procréer, atteintes de cancer, afin de les informer sur les techniques utilisables pour la préservation de leur fertilité future [3].

Les moyens de prévenir la toxicité des traitements pour améliorer les chances de préserver la fertilité existent. Encore inenvisageables il y a peu, parfois sujets tabous, on parle dorénavant librement de ces techniques qui sont un espoir pour les malades et les projettent ainsi vers un avenir de guérison. Parmi les différents moyens de préservation de la fertilité la cryoconservation du tissu ovarien avec décongélation ultérieure et re-transplantation de tissu après cancer en rémission constitue une nouvelle méthode prometteuse [7,8].

Notre travail à pour but de :

- **Objectifs principaux :**

- 1) Réaliser un état des lieux, au CHU Mohammed VI, des caractéristiques des jeunes patientes atteintes de cancers et détailler leurs prises en charge thérapeutiques dans le cadre d'une étude rétrospective.
- 2) Réaliser une étude qualitative auprès des patientes dans le cadre du suivi de leur fertilité après un traitement anticancéreux.
- 3) Evaluer les pratiques et l'intérêt des praticiens concernant la fertilité de leurs patientes.

- Objectifs secondaires :

- 4) Discuter l'impact des différents traitements anticancéreux sur la fertilité chez les femmes en âge de procréer et pouvoir ainsi préciser les traitements les plus gonadotoxiques.
- 5) Discuter les différentes techniques de préservation de la fertilité.
- 6) dégager des pistes d'amélioration des pratiques.
- 7) Proposer un projet de recherche avec rédaction de protocole dans le cadre de l'oncofertilité concernant : La cryoconservation du tissu ovarien.



## *Matériels et Méthodes*



Ce travail est divisé en 3 parties : La première partie est une étude rétrospective sur des dossiers médicaux d'hématologie et d'oncologie. La deuxième partie est sous forme d'une étude qualitative au profil des patientes suivies en hématologie. Et la troisième partie consiste en une enquête de connaissance des techniques de préservation de la fertilité en milieu médical.

Nous allons développer les 3 parties une à une séparément.

### **I. Première partie : Etat des lieux (Etude rétrospective sur dossiers)**

#### **1. Type d'étude :**

C'est une étude rétrospective descriptive à propos de série de cas, elle porte sur une période de deux ans allant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015. Nous avons colligé les dossiers de 273 patientes. (Figure 1)

#### **2. Population étudiée :**

##### **2.1 Critères d'inclusion :**

La population d'étude est constituée de femmes en âge de procréer, âgées de plus de 15ans et de moins de 45 ans, ayant eu un traitement anticancéreux pour des pathologies oncologiques (gynécologiques et extra-gynécologiques) et des hémopathies malignes.

##### **2.2 Critères d'exclusion :**

Nous avons exclus les patientes ménopausées au moment du diagnostic, les patientes ayant déjà une infertilité primaire, les patientes n'ayant pas terminé leurs traitements anticancéreux et les patientes décédées.

Nous avons aussi exclu toutes les patientes dont les dossiers étaient incomplets, et les patientes perdues de vue.

### **3. Recueil des données :**

L'étude est basée sur l'exploitation de dossiers médicaux, au sein de 2 services : service d'hématologie et d'oncologie, du CHU Mohamed VI de Marrakech

### **4. Variables étudiées :**

La collecte de données s'est faite à partir de dossiers archivés aux services d'hématologie et d'oncologie du CHU Mohamed VI, à travers une fiche d'exploitation (voir annexe 1), contenant les données suivantes :

- ❖ Données épidémiologiques: âge, origine géographique, couverture sociale et niveau socio-économique.
- ❖ Caractéristiques des patientes : situation maritale, la parité.
- ❖ La pathologie tumorale : type, circonstance de découverte, délai entre confirmation du diagnostique et la prise en charge thérapeutique.
- ❖ Traitements anticancéreux : la durée totale du traitement et les différents protocoles utilisés.

## **II. Deuxième partie : Etude qualitative au profil des patientes en rémission, traitées pour cancers hématologiques :**

### **1. Type d'étude :**

C'est une étude qualitative, basée sur les dossiers archivés au service d'hématologie du CHU Mohammed VI, de patientes en rémission, traitées pour des hémopathies malignes durant la période allant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015. Nous avons colligé les

dossiers de 76 patientes, 39 patientes ont répondu à nos appels téléphoniques et 9 parmi elles sont venues en consultation de gynécologie. (Figure 2)

### **2. Population étudiée :**

#### **2.1 Critères d'inclusion :**

La population d'étude est constituée de femmes en âge de procréer, âgées de plus de 15ans et de moins de 45 ans, en rémission, après traitement pour cancers hématologiques

#### **2.2 Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les patientes non répondantes aux appels téléphoniques et les patientes décédées.

### **3. Recueil des données :**

L'étude est sous forme d'un questionnaire oral, posé aux patientes via un entretien téléphonique, analysant des données cliniques à travers un interrogatoire, ces données concernent la fertilité après traitement anticancéreux.

Les patientes répondantes étaient invitées à se présenter en consultation gynécologique pour suivi médical (Les patientes ayant repris leurs cycles étaient convoquées au 3ème jour du cycle, les autres patientes étaient accueillies sur rendez-vous). Après information et explication aux patientes, un consentement (Voir annexe 2) leur a été remis lors de la consultation.

Au cours de la consultation, les patientes ont bénéficié d'un bilan clinique et para-clinique (bilan de réserve ovarienne par la réalisation d'une échographie pour compte des follicules antraux et dosage d'AMH). La consultation s'est déroulée au service de gynécologie-obstétrique du CHU Mohammed VI.

A la fin de la consultation médicale, un entretien qualitatif a été réalisé par la même investigatrice. Les questions étaient préparées à l'avance, proposées par objectivité de la même manière. Le temps accordé à chaque patiente était le même.

(Voir annexe 3)

#### **4. Variables étudiées :**

Pour les patientes répondantes à l'appel téléphonique, nous avons recueilli les données suivantes:

- Caractéristiques épidémiologiques : parité, date du dernier accouchement et désir d'avoir un enfant post-traitement anticancéreux.
- Caractéristiques cliniques par interrogatoire : reprise du cycle menstruel, présence ou non d'aménorrhée post traitement anticancéreux et les signes cliniques d'insuffisance ovarienne prématurée.
- Interrogation sur l'éventuelle information reçue avant le traitement anticancéreux.

Pour les patientes recueillies en consultation gynécologique, nous avons relevé les données de l'évaluation para-clinique : Bilan de la réserve ovarienne (Compte des follicules antraux et AMH).

### **III. Troisième partie : Enquête de connaissance des techniques de préservation de la fertilité en milieu médical**

#### **1. Type d'étude :**

Cette étude est sous forme d'une enquête visant à analyser les connaissances et la motivation actuelle des médecins impliqués dans la prise en charge des cancers. L'enquête a été réalisée sur une période de 2 mois, allant du 1 février 2018 au 31 mars 2018.

#### **2. Population étudiée :**

Les praticiens sélectionnés correspondaient aux médecins résidents en formation du CHU Mohammed VI : chirurgiens gynécologues, hématologues médicaux, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, amenés à prendre en charge les patientes atteintes de cancer.

Le nombre total des médecins répondants à notre questionnaire est de 66. ([Figure 3](#))

#### **3. Recueil des données :**

L'enquête était faite via un questionnaire écrit, invitant les praticiens à répondre de façon anonyme. L'enquêtrice s'est déplacée au sein de 4 services du CHU Mohammed VI : Service de gynécologie, d'hématologie, d'oncologie et de radiothérapie.

Le questionnaire était sous forme de questions fermées avec possibilités de réponses : oui/non/parfois, ou questions à choix multiples (voir annexes 4).

#### **4. Variables étudiées:**

- ❖ La population : le sexe, la spécialité et l'année de formation des médecins participants.

- ❖ Les pratiques courantes des praticiens et les modalités de la prise en charge des patientes : l'information que les médecins dispensaient à leurs patientes concernant les risques de stérilité après les traitements du cancer, l'importance de la fertilité pour les femmes cancéreuses et les possibilités de préservation de fertilité.
- ❖ Les connaissances concernant les techniques de préservation de la fertilité, ainsi que des questions sur la formation des médecins résidents en oncofertilité.

### **IV. Analyse statistique :**

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel « Microsoft Office Excel 2013 ».

### **V. Considérations éthiques :**

➤ **Première partie :**

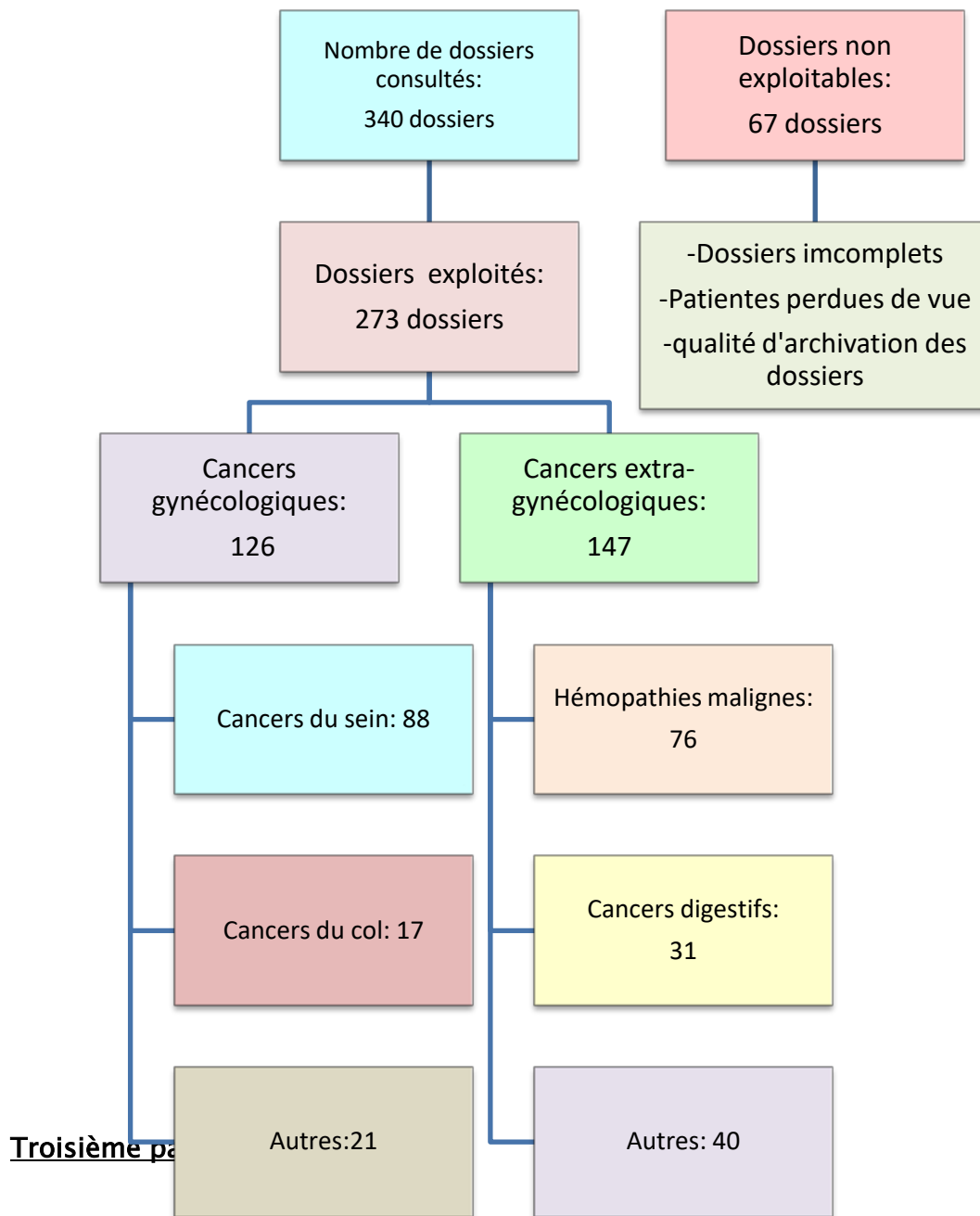
Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.

➤ **Deuxième partie:**

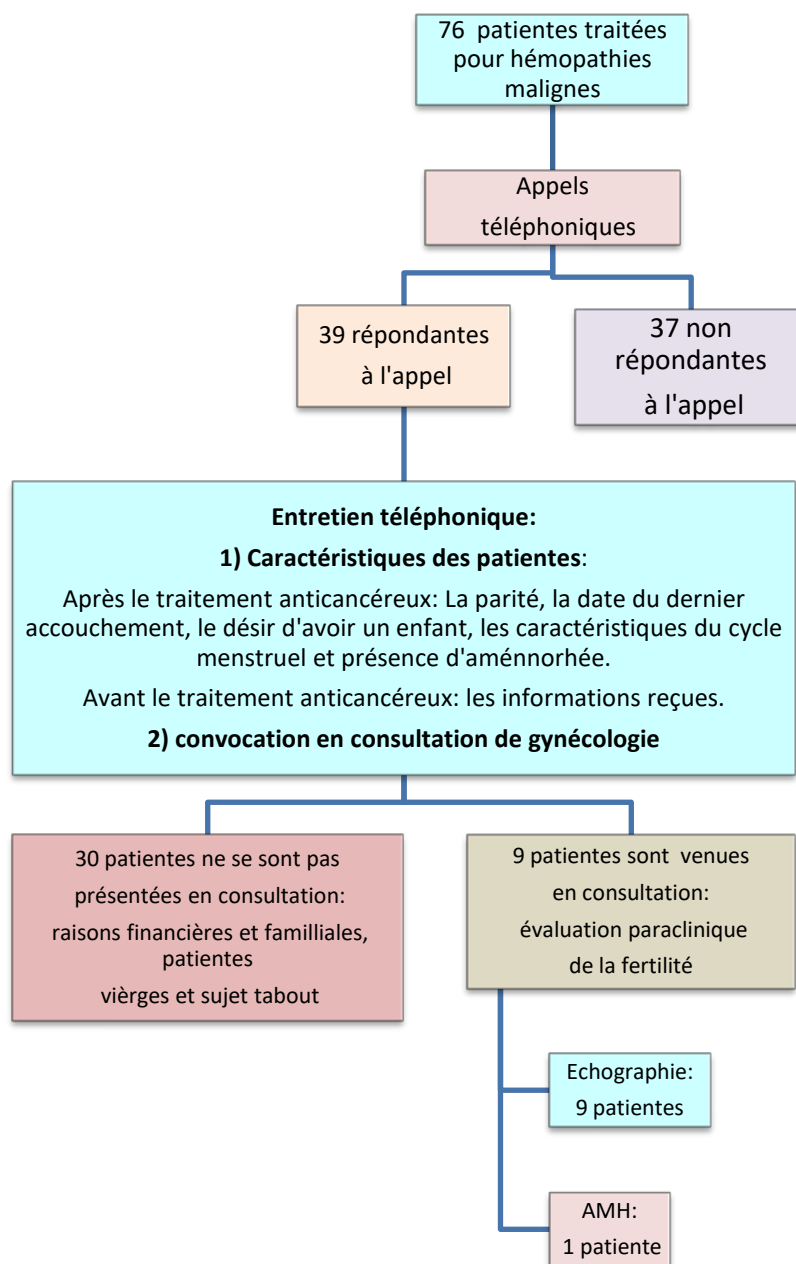
Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations, après consentement.



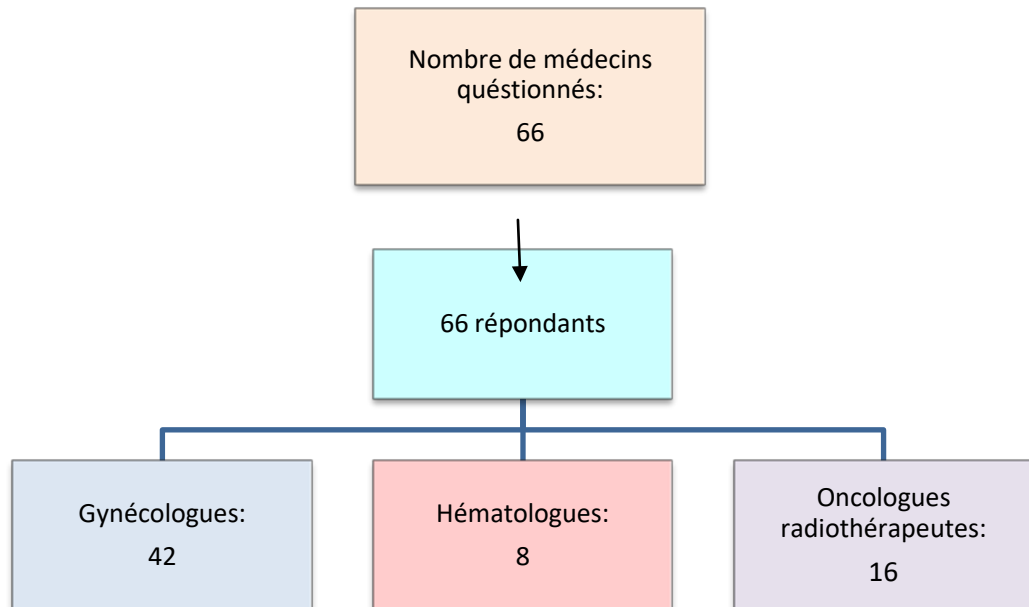
Les praticiens répondaient au questionnaire de façon anonyme et confidentielle.



**Figure 1 : Etat des lieux (Etude rétrospective sur dossiers)**



**Figure 2: Etude qualitative au profil des patientes en rémission, traitées pour cancers hématoLOGIQUES**



**Figure 3: Enquête de connaissance des techniques de préservation de la fertilité en milieu médical**



# *Résultats*



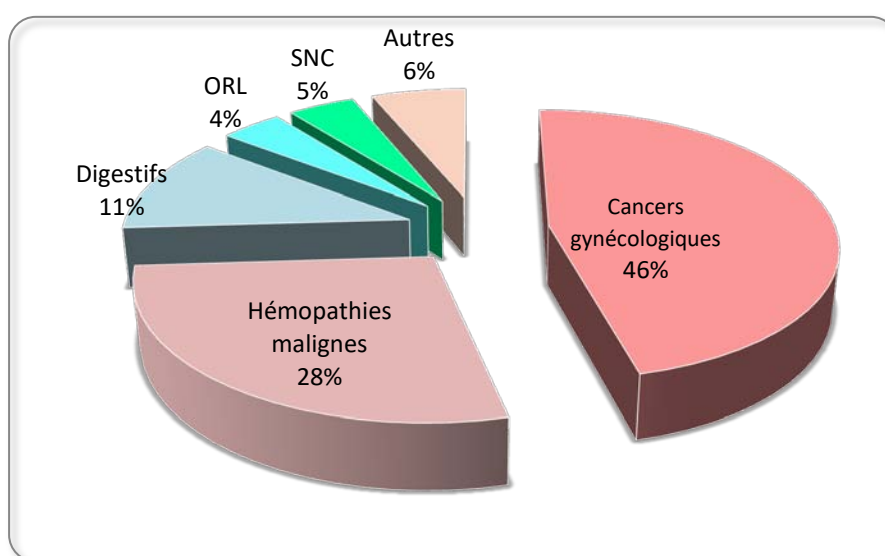
**Première partie : Etat des lieux**

## **I. Données épidémiologiques :**

### **1. Fréquence :**

Sur une période de 2 ans, allant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015, nous avons colligé les dossiers de 273 patientes. (Voir chapitre matériel et méthode : Figure 1)

Les cancers gynécologiques sont au premier rang avec 126 cas (46.15%), suivis par les hémopathies malignes avec 76 cas (27.83%). (Figure 4) (Tableaux I-II-III-IV)



**Figure 4 : Répartition des cancers selon la classification**

## Fertilité et cancers

---

**Tableau I : Nombre de patientes traitées pour cancers gynécologiques**

Cancers gynécologiques	Nombre	Pourcentage
Sein	88	32.23%
Col	17	6.22%
Ovaire	12	4.39%
Maladie trophoblastique	6	2.19%
Endomètre	2	0.73%
Vulve	1	0.36%

**Tableau II : Nombre de patientes traitées pour hémopathies malignes**

Hémopathies malignes	Nombre	Pourcentage
Lymphome de hodgkin	30	10.98%
Lymphome non hodgkinien	23	8.42%
Leucémie aigue myéloïde	15	5.49%
Leucémie myéloïde chronique	3	1.09%
Myélome multiple	4	1.46%
Lymphome lymphoblastique	1	0.36%

**Tableau III : Nombre de patientes traitées cancers digestifs**

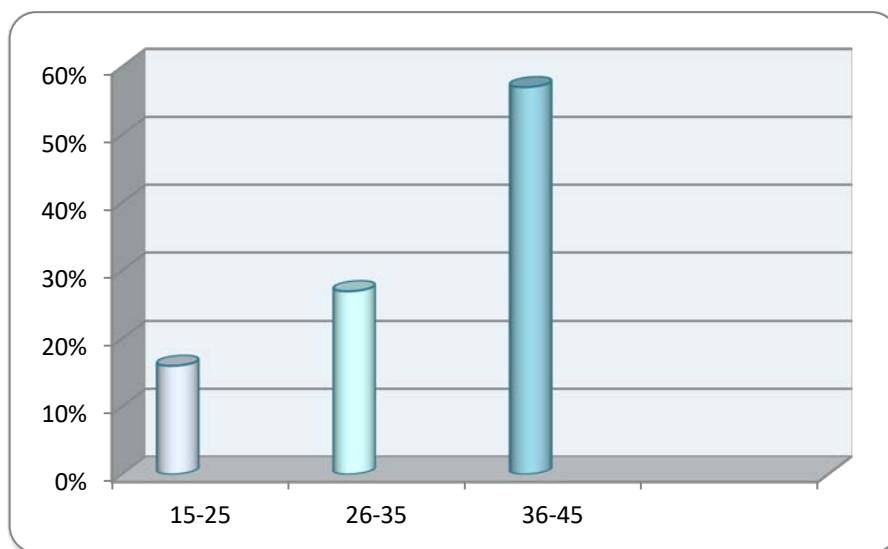
Cancers digestifs	Nombre	Pourcentage
Colon	8	2.93%
Rectum	7	2.56%
Estomac	6	2.19%
Sigmoïde	4	1.46%
Œsophage	2	0.73%

**Tableau IV : Nombre de patientes traitées pour cancers divers**

Cancers	Nombre	Pourcentage
ORL	11	4.02
SNC	12	4.39%
Parties molles	7	2.56%
Osseux	6	2.19%
Urologiques	4	1.46%

## 2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patientes est de 31 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 45ans. On note une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 36 à 45 ans. (Figure 5)



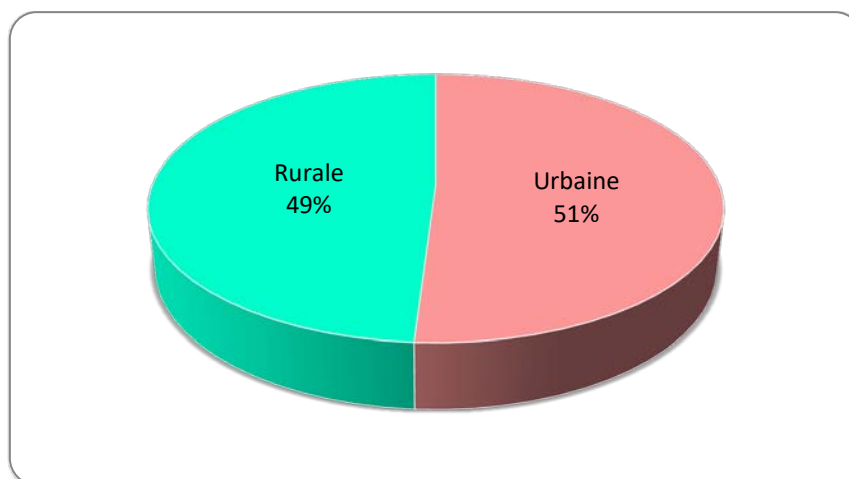
**Figure 5 : Répartition des cancers en fonction de l'âge**

## 3. Répartition de la localisation des cancers selon la tranche d'âge

- ✚ Age entre 15–25 ans : les hémopathies malignes prennent la 1ère place avec 35 patientes (12.82%), suivies des cancers gynécologiques et digestifs (11.35%).
- ✚ Age entre 26–35 ans : les cancers gynécologiques viennent en 1ère position, 34cas (12.45%) suivis de près par les hémopathies malignes 28 cas (10.25%).
- ✚ Age entre 36 –45 ans : grande prédominance des cancers gynécologiques avec 66 cas (24.17%), suivis des cancers digestifs 17 cas (6.22%).

#### 4. Répartition selon l'origine géographique :

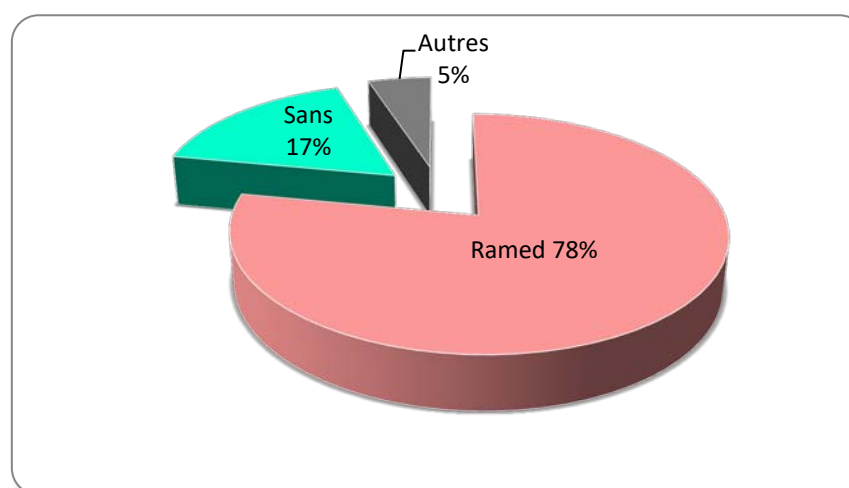
139 soit (51%) des patientes sont d'origine urbaine, contre 134 soit (49%) d'origine rurale. (Figure 6)



**Figure 6 : Répartition des patientes selon l'origine géographique**

#### 5. Répartition selon la couverture sociale :

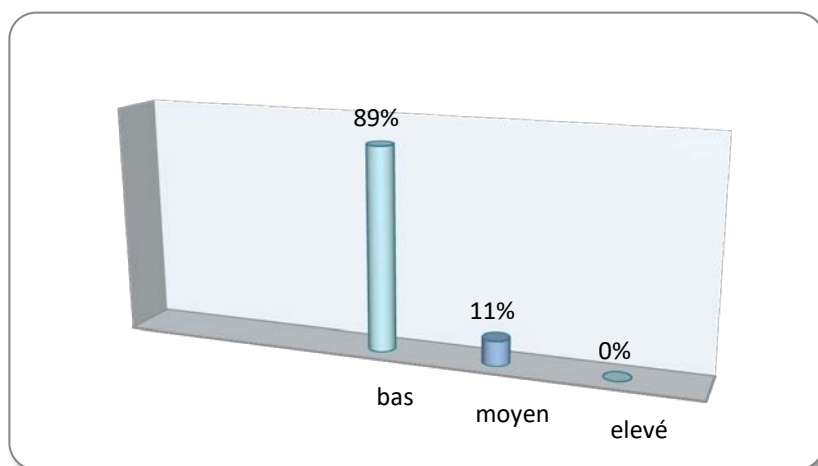
Les patientes ayant le Ramed sont de l'ordre de 212 soit (78%), alors que les patientes sans couverture sociale constituent 47 soit (17%). (Figure 7)



**Figure 7 : Répartition des patientes selon la couverture sociale**

## 6. Répartition selon le Niveau socio-économique :

Presque la quasi-totalité des femmes ont un niveau socio-économique qui est bas (89%). (Figure 8)

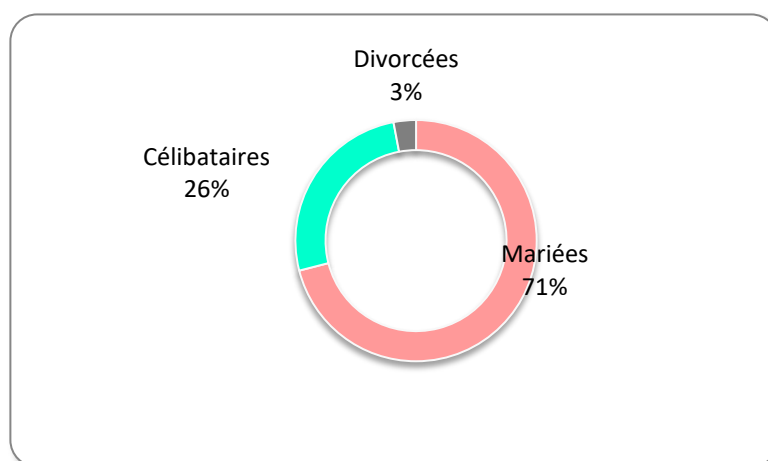


**Figure 8 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique**

## II. Caractéristiques des patientes :

### 1. Situation maritale :

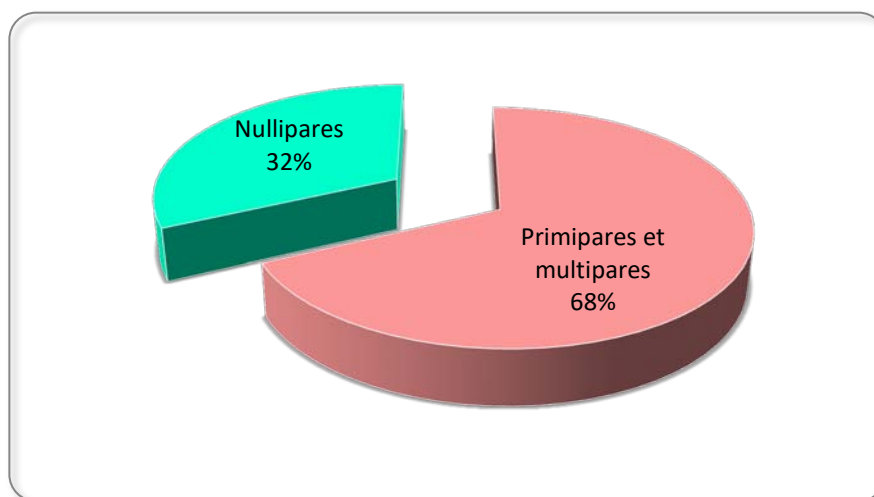
Les patientes mariées constituent 194 soit (71%), contre 79 patientes, soit (29%), célibataires et divorcées. (Figure 9)



**Figure 9 : Répartition des patientes selon le statut marital**

## 2. La parité:

185 patientes soit (68%) de notre étude avaient déjà au moins un enfant au moment du diagnostic. (Figure 10)

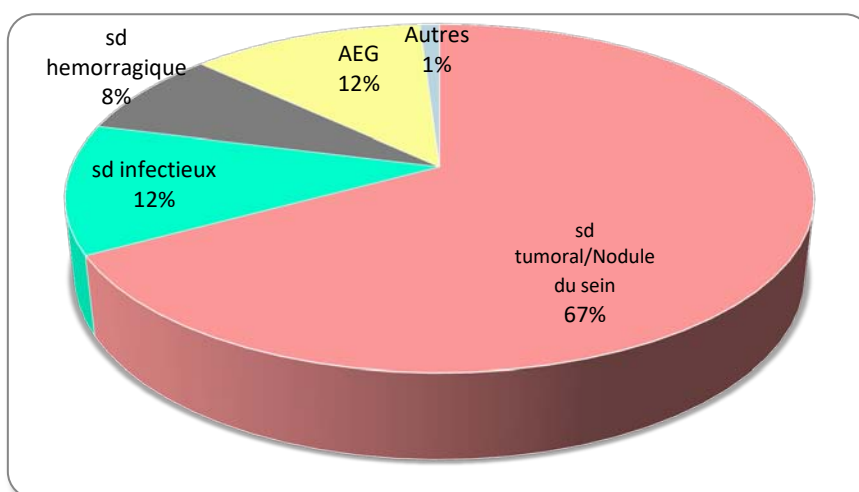


**Figure 10 : Répartition des patientes selon la parité**

## III. Profil pathologique des patientes :

### 1. Circonstances de découverte :

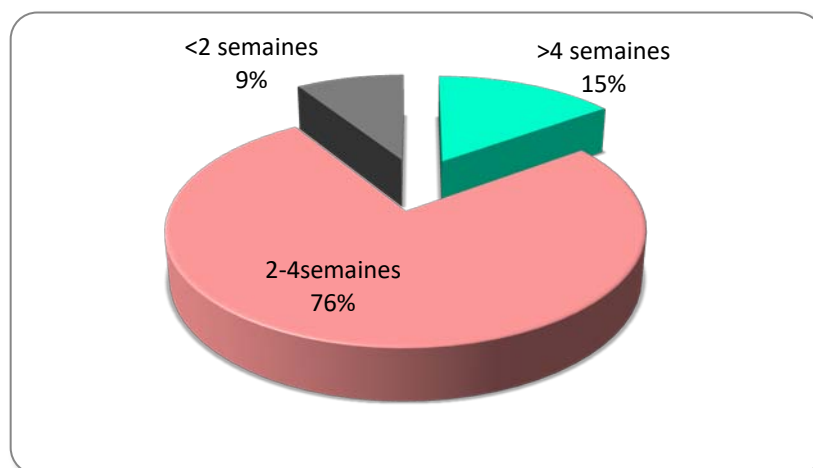
Le syndrome tumoral et le nodule du sein ont été retrouvés chez (67%) des patientes. (Figure 11)



**Figure 11 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte**

## 2. Délai entre confirmation diagnostique et prise en charge thérapeutique :

Le délai entre confirmation diagnostique et prise en charge le plus retrouvé à (76%) est de 2 à 4 semaines. (Figure 12)

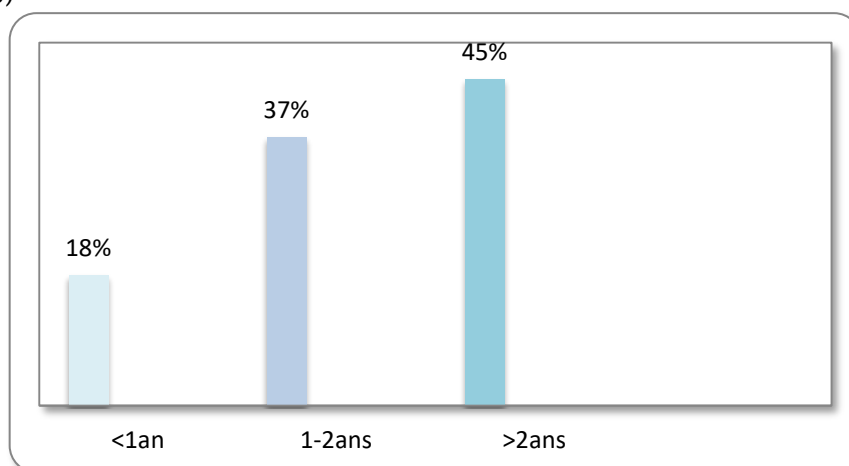


**Figure 12 : Répartition selon le délai entre confirmation diagnostique et prise en charge thérapeutique**

## 3. Traitements reçus :

### 3.1 Durée totale du traitement :

La majorité des patientes 123 soit (45%) ont des périodes de traitement de plus de 2ans. (Figure 13)



**Figure 13 : Répartition en fonction de la durée totale du traitement**

**3.2 traitements :****3.2-1 Chimiothérapie : (Tableau V)****Tableau V : Répartition des patientes selon les molécules de chimiothérapie**

<b>Substance</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
FEC100	47	17.21%
Cyclophosphamide	12	4.39%
Ifosfamid	8	2.93%
ABVD	25	9.15%
BEACOPP	6	2.19%
-Protocole autogreffe (BEAM)	4	1.46%
Protocole autogreffe (Melphalan)	2	0.73%
AC60	38	13.91%
Cisplatine	46	16.84%
Carboplatine	16	5.86%
BEP	3	1.09%
Epirubicine	4	1.46%
Adriamycine	31	11.35%
5FU	42	15.38%
Méthotrexate	7	2.56%
Actinomycine	1	0.36%
R-CHOP	23	8.42%
COP	6	2.19%
Docetaxel	74	27.10%
Paclitaxel	17	6.22%
Trastuzumab	11	4.02%
Bevacizumab	11	4.02%
Oxaliplatine	43	15.75%
Irinotécan	4	1.46%
Etoposide	7	2.56%
Vincristine	7	2.56%
Cytarabine	33	12.08%
Kidrolase	1	0.36%
purinethol	1	0.36%
Thalidomide	6	2.19%
Velcade	2	0.73%
Imatinib	3	1.09%
Tasigna	2	0.73%
Hydrea	1	0.36%
Navelbine	1	0.36%

3.2-2 Radiothérapie : (Tableau VI)

Tableau VI : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie

Radiothérapie	Nombre	Pourcentage
Pelvis et paramètres	25	9.05%
Autres	89	32.6%

3.2-3 Hormonaux thérapie : (Tableau VII)

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'hormonothérapie

Hormonothérapie	Nombre	Pourcentage
Tamoxifène	51	18.68%
Zoladex	8	2.93%

3.2-4 Chirurgie : (Tableau VIII)

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le type de chirurgie

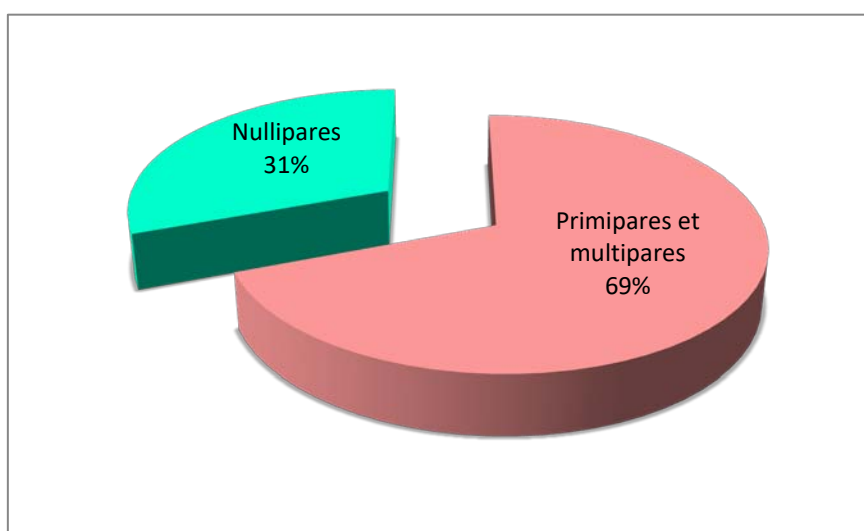
Acte chirurgical	Nombre	Pourcentage
Colpo-hystérectomie élargie (HTSCA)	7	2.56%
Hystérectomie totale	3	1.09%
Ovariectomie bilatérale	1	0.36%
Annexectomie bilatérale	3	1.09%
Autres	111	40.65%

**Deuxième partie : Etude qualitative au profil des  
patientes en rémission, traitées pour cancers  
hématologiques**

Parmi les 76 dossiers colligés au service d'hématologie, seulement 39 patientes soit (51.31%) ont répondu aux appels téléphoniques, 9 patientes soit (23.07%) sont venues en consultation gynécologique et une seule patiente soit (2.56%) a réalisé un dosage de l'AMH. (Voir chapitre matériel et méthode : Figure 2)

### **I. La parité :**

27 patientes soit (69.24%) avaient déjà au moins 1 enfant, alors que 12 patientes (30.76%) étaient nullipares. (Figure 14)



**Figure 14 : Répartition des patientes selon la parité**

### **II. Date du dernier accouchement :**

Parmi les 27 patientes qui ont un enfant, soit (11.11%) l'ont eu après avoir terminé le traitement anticancéreux.

### III. Désir d'avoir un enfant après traitement anticancéreux:

37 patientes soit (94.87%) ont exprimé leur volonté d'avoir un enfant après rémission, contre 2 patientes soit (5.12%) n'ont pas voulu avoir d'enfant après traitement anticancéreux (Les 2 patientes avaient déjà plus de 2 enfants chacune). (Figure 15)

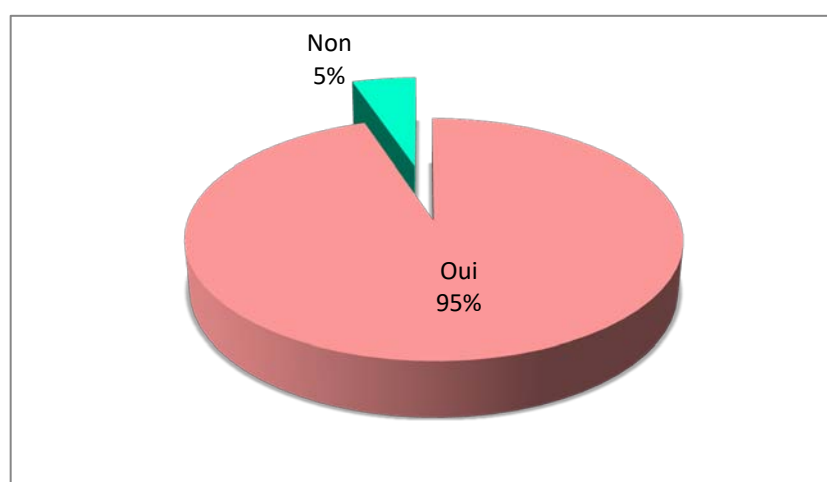


Figure 15 : Répartition des patientes selon le désir d'avoir un enfant après traitement anticancéreux

### IV. évaluation de la fertilité :

#### 1. Evaluation clinique :

##### 1.1. Régularité du cycle menstruel : (Tableau IX-X)

Toutes les patientes de notre série avaient un cycle régulier avant le diagnostic de la maladie cancéreuse.

**Tableau IX : Cycle ovarien des patientes au cours du traitement anticancéreux**

Au cours du traitement	Aménorrhée	Cycle régulier	Cycle irrégulier
Nombre de patientes	27	4	8
%	69.23 %	10.25%	20.51%

**Tableau X : Cycle ovarien des patientes après la fin du traitement anticancéreux**

Après la fin du traitement	Aménorrhée	Reprise d'un cycle régulier	Reprise d'un cycle irrégulier
Patientes	4	22	13
%	10.25%	56.41%	33.33%

**1.2. Délai de reprise du cycle après aménorrhée :**

Le délai de reprise en moyenne est de 6 mois avec des extrêmes allant de 2 à 13 mois.

**1.3. Signe clinique d'insuffisance ovarienne :**

Une sécheresse vaginale et les bouffées de chaleurs ont été présentes chez nos patientes avec les pourcentages suivants : (Tableau XI)

**Tableau XI : Répartition des patientes selon les signes cliniques d'insuffisance ovarienne**

	Sécheresse vaginale	Bouffées de chaleur
Patientes	9	5
%	23.07%	12.82%

## 2. Evaluation para-clinique :

### 2.1. AMH:

L'AMH a été faite chez une seule patiente âgée de 25ans, n'ayant pas repris un cycle menstruel après traitement anticancéreux, chez qui on a retrouvé une valeur de 0.4 ng/ml.

### 2.2. Evaluation échographique: compte folliculaire :

9 patientes soit (23.07%) ont pu bénéficier d'une échographie endovaginale, la moyenne des follicules retrouvée est de 4,3 avec des extrêmes allant de 0 à 17 follicules. (Tableau XII).

**Tableau XII : Répartition des patientes selon l'âge, la pathologie, le compte folliculaire et l'AMH**

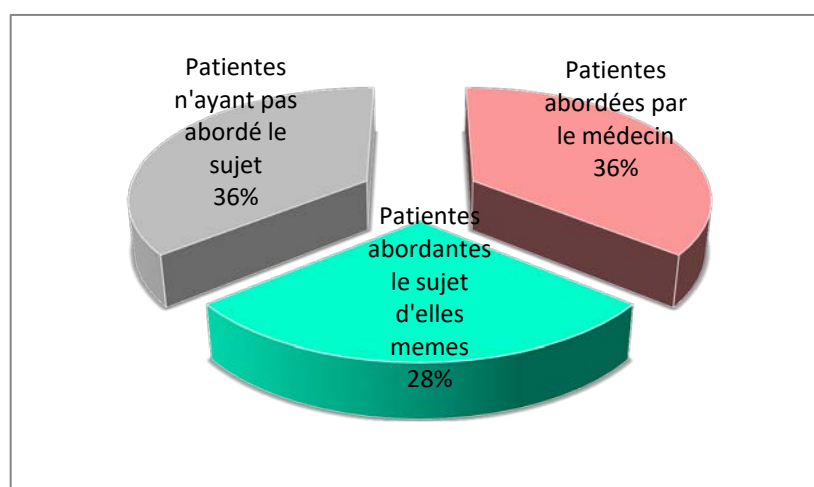
<b>Patientes</b>	<b>âge</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Compte folliculaire</b>	<b>AMH</b>
1	21	LH	4	non fait
2	30	LH	4	non fait
3	22	LNH	5	non fait
4	33	LAM	2	non fait
5	38	LH	3	non fait
6	35	LNH	0	non fait
7	25	LH	1	non fait
8	25	LH	17	non fait
9	25	LNH	3	0,4ng/ml

**V. Information par rapport au risque d'infertilité et moyen de préservation de la fertilité :**

**1. Le risque d'infertilité :**

25 patientes répondantes aux appels, soit (64.10 %) ont discuté du risque d'infertilité avec leurs médecins : 14 soit (35.9%) étaient abordées par leurs médecins contre 11 soit (28.20) qui ont abordés d'elles mêmes le sujet. (Figure 16)

14 patientes soit (35.89%) n'ont pas discuté du sujet avec leurs médecins.



**Figure 16: Discussion des patientes du risque d'infertilité avec les médecins**

**2. Les moyens de préservation de la fertilité :**

Les 39 patientes répondantes aux appels téléphoniques soit (100%) ont confirmé n'avoir pas été informées sur les différents moyens de préservation de la fertilité.

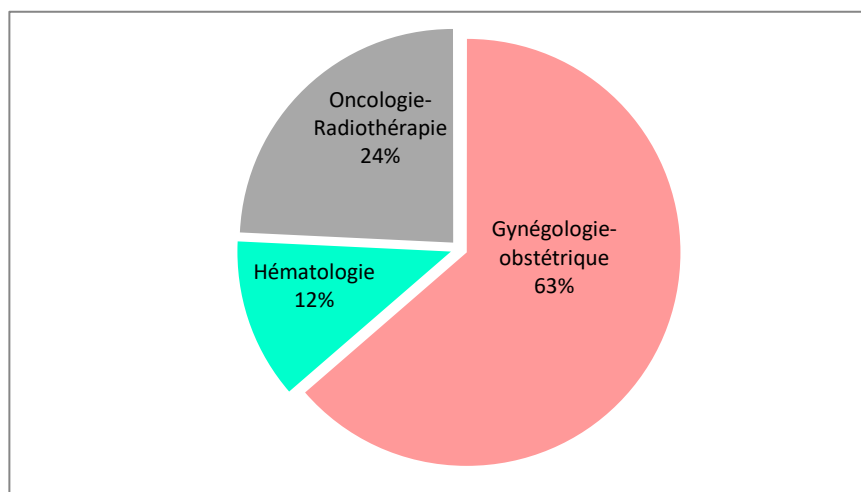
**Troisième partie : Enquête de connaissance des  
techniques de préservation de la fertilité en  
milieu médical**

## I. Caractéristiques de la population :

### 1. Spécialité :

Le nombre total des médecins répondants à notre questionnaire est de 66. (Voir chapitre matériel et méthode : Figure 3)

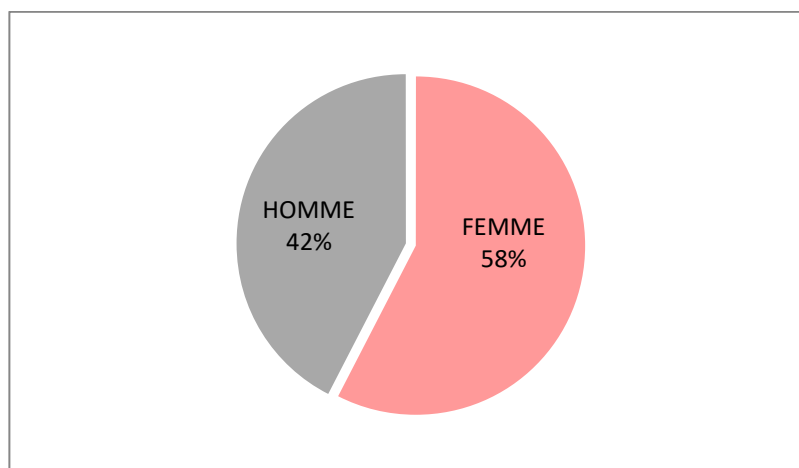
42 médecins répondants à notre questionnaire étaient des gynécologues soit (63.64%), 16 médecins soit (24.24%) étaient oncologues et radiothérapeutes, tandis que 8 médecins soit (12.12%) étaient hématologues. (Figure 17)



**Figure 17 : Répartition des médecins selon la spécialité**

## 2. Le sexe :

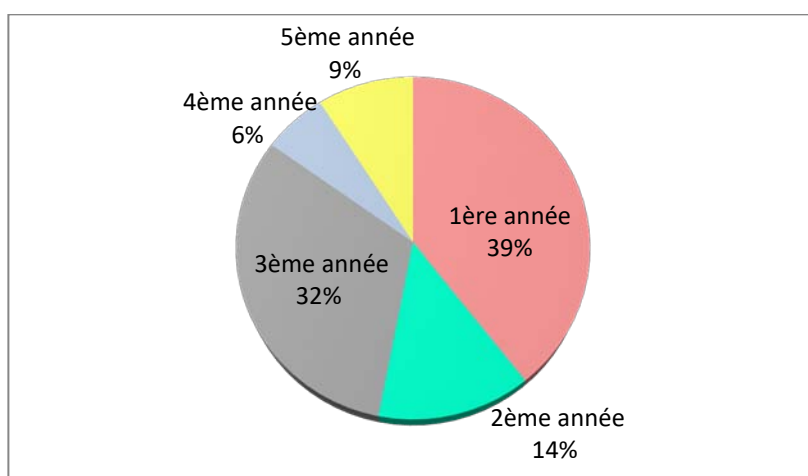
Les femmes participantes à notre étude sont au nombre de 38 soit (57.58%), contre 28 hommes, soit (42.42%). (Figure 18)



**Figure 18 : Répartition des médecins selon le sexe**

## 3. Année de formation :

26 médecins soit 39.39% étaient en 1ère année de formation, 9 médecins soit (13.64%) étaient en 2ème année, 21 médecins soit (31.81%) étaient en 3ème année, 4 médecins soit (6.07%) étaient en 4ème année et 6 médecins soit (9.09%) étaient en 5ème année. (Figure 19)

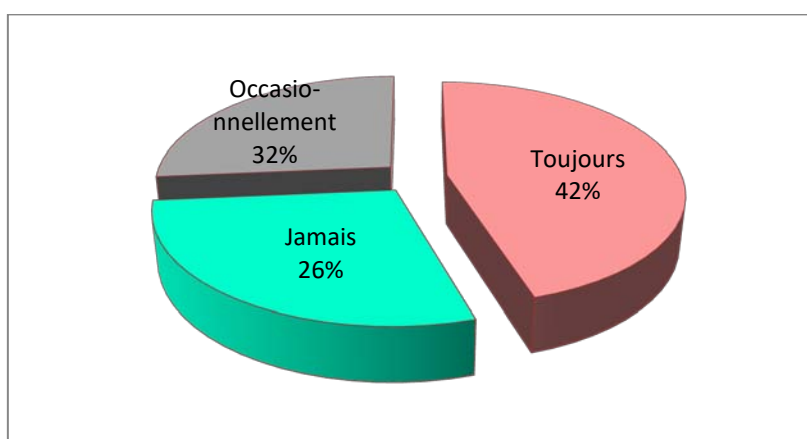


**Figure 19 : Répartition des médecins selon l'année de formation**

## II. Pratique courante :

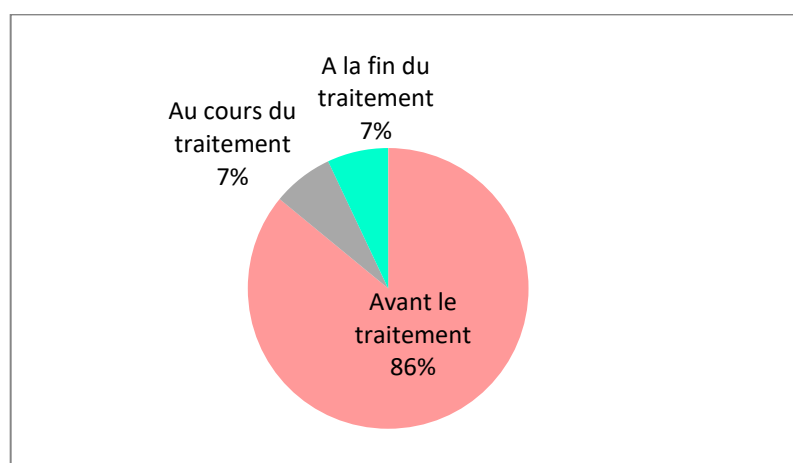
### 1. Discussion du caractère gonadotoxique des traitements avec les patientes :

42% des médecins abordent toujours le sujet de la gonadotoxicité des traitements anticancéreux, contre (26%) qui ne l'abordent jamais. Cependant (32%) abordent occasionnellement le sujet. (Figure 20)



**Figure 20 : Discussion des médecins avec les patientes**

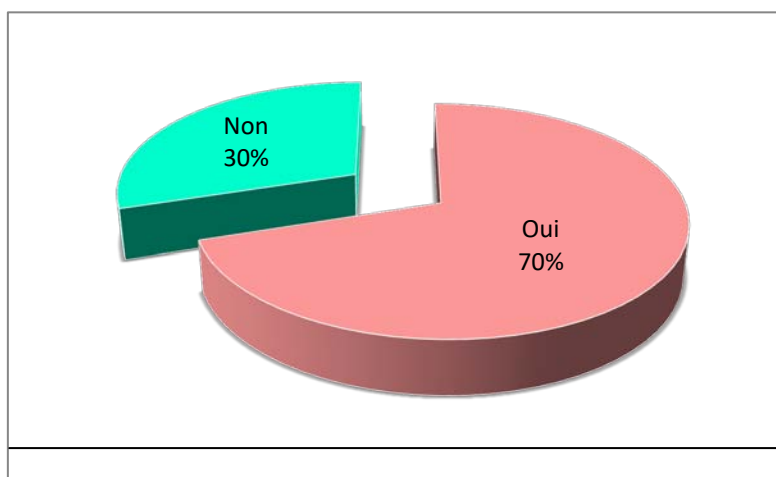
85.96% discutent du risque d'infertilité avec les patientes avant le traitement anticancéreux. 14% l'ont abordé au cours ou à la fin du traitement. (Figure 21)



**Figure 21 : le moment idéal de préservation de la fertilité féminine**

## 2. Importance de la préservation de la fertilité féminine:

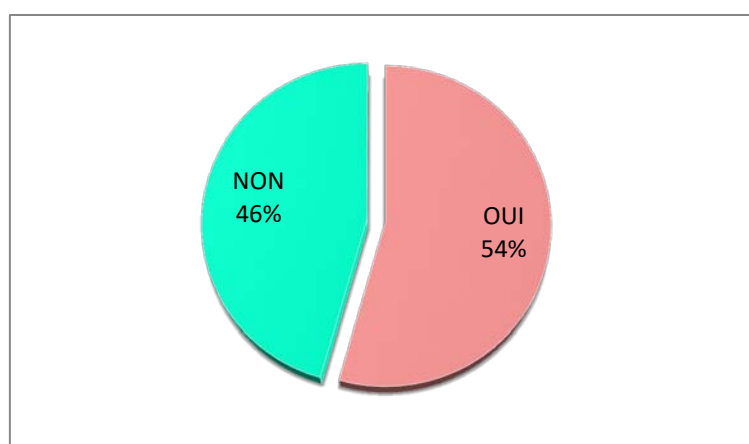
46 praticiens soit (70%) estiment que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer (). (Figure 22)



**Figure 22 : l'importance de la fertilité pour les femmes cancéreuses selon les médecins**

## 3. L'abord de la préservation de la fertilité en consultation d'annonce:

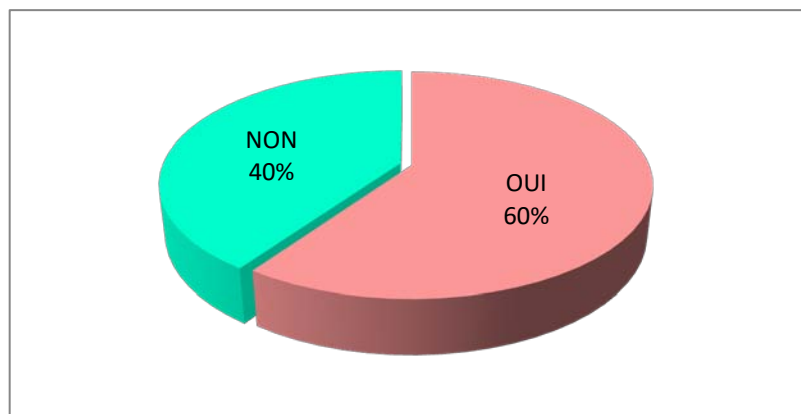
La plupart des médecins discutent des possibilités de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce (35 soit 54%), contre 31 soit (46%) qui ne le font pas. (Figure 23)



**Figure 23: L'abord de la préservation de fertilité en consultation d'annonce**

#### 4. L'abord de la préservation de la fertilité par les patientes :

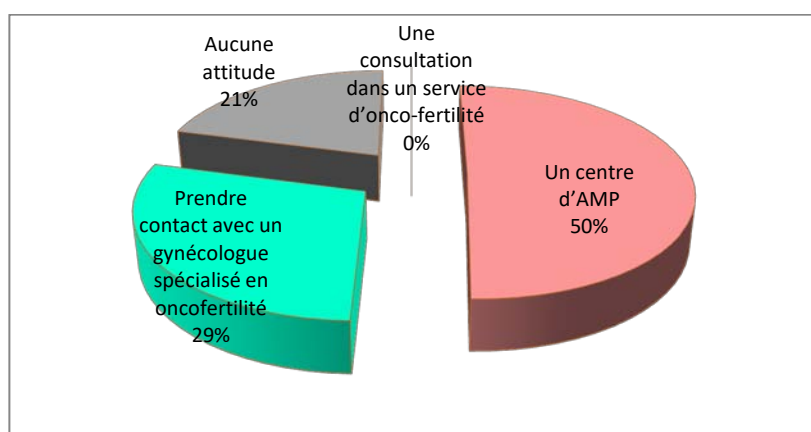
40 médecins ont répondu que les patientes abordent d'elles mêmes le sujet de préservation de la fertilité avec eux (soit 60%). (Figure 24)



**Figure 24 : L'abord de la préservation de la fertilité par les patientes**

#### 5. L'attitude des médecins vis-à-vis des patientes qui souhaitent une préservation de la fertilité :

79% des médecins oncologues et hématologues adressent les patientes chez un gynécologue spécialisé en oncofertilité ou un centre d'AMP, alors que (21%) n'avaient aucune attitude. (Figure 25)

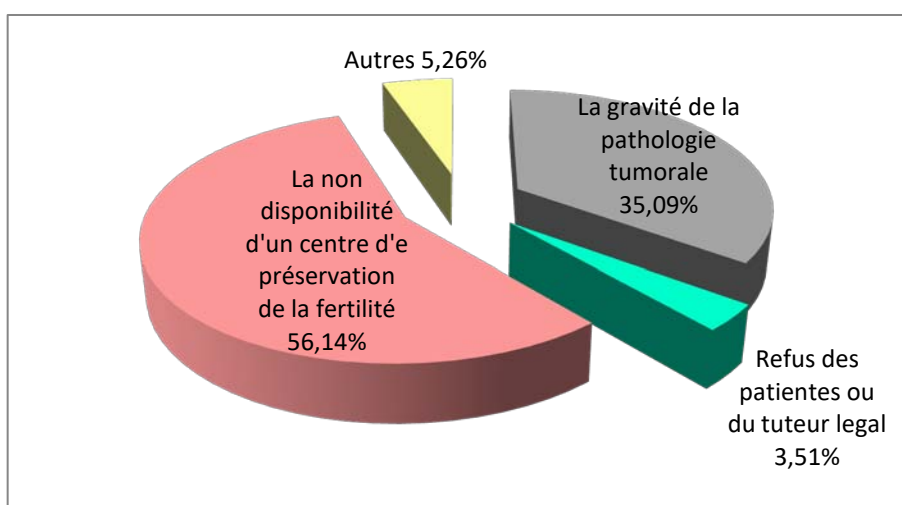


**Figure 25 : Répartition selon l'attitude des médecins oncologues et hématologues**

89% des médecins gynécologues adressent leurs patientes chez un gynécologue spécialisé en oncofertilité, alors que (11%) n'avaient aucune attitude.

### 6. Limites à l'abord de la question de préservation de la fertilité :

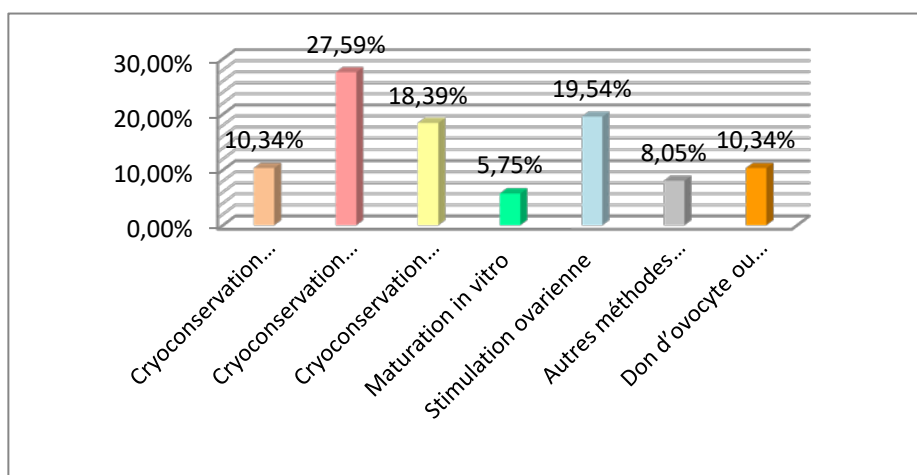
56.14% des médecins n'ont pas proposé la préservation de fertilité pour non disponibilité d'un centre de préservation de la fertilité et (35.09%) ne l'ont pas fait pour la gravité de la maladie. (Figure 26)



**Figure 26 : Répartition selon les limites de préservation de la fertilité en pratique**

### III. Connaissance des moyens de préservation de la fertilité :

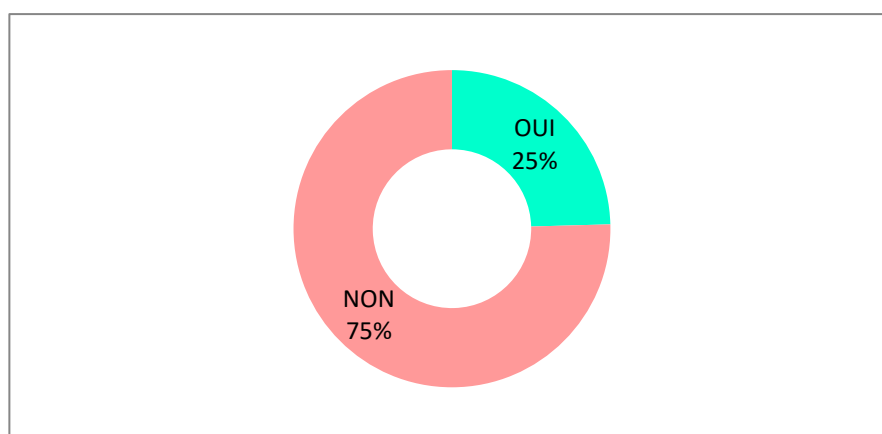
Les deux méthodes les plus connues par les médecins en formation sont la cryoconservation ovocytaire (27,59%) et la stimulation ovarienne (19,54%). (Figure 27)



**Figure 27: Répartition des connaissances des moyens de préservation de la fertilité**

### IV. La formation des médecins en oncofertilité :

49 des médecins soit (75%) n'ont bénéficié d'aucune formation sur les techniques de préservation de la fertilité, et 100% des médecins ont répondu vouloir suivre cette formation au future. (Figure 28)



**Figure 28 : Répartition des médecins ayant eu une formation sur l'oncofertilité**



# *Discussion*



## I. Généralités :

### 1. La folliculogenèse chez la femme:

#### 1.1 Rappels embryologiques :

L'ovogenèse représente l'ensemble des processus permettant la formation, la croissance et la maturation du gamète femelle. Le développement de l'ovaire commence par la mise en place, au niveau de la crête génitale, d'une gonade indifférenciée constituée de cellules sexuelles (cellules germinales primordiales (CGP) ou gonocytes primordiaux) associées à des cellules somatiques.

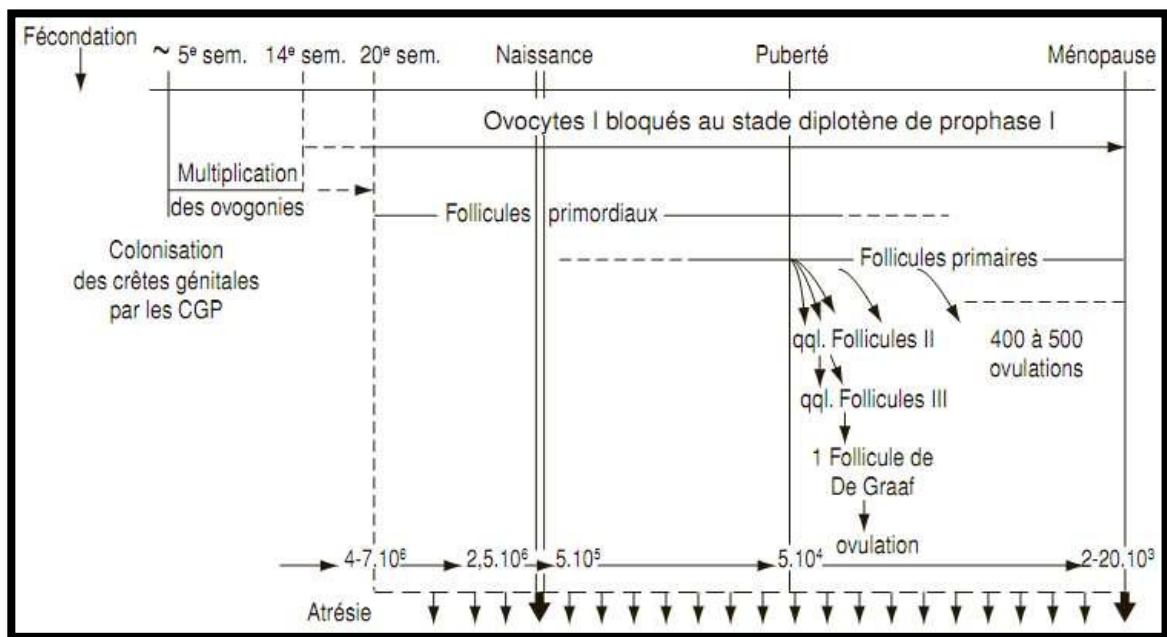
Les CGP migrent, lors de la quatrième et la cinquième semaine de développement embryonnaire de la région du diverticule allantoïdien, le long du mésentère dorsal, pour coloniser les crêtes génitales [9].

Les CGP se divisent par mitose pour donner des ovogonies. L'ovaire se différencie morphologiquement à partir de la huitième semaine. Les ovogonies se répartissent en périphérie (future région corticale). Leur nombre maximal est atteint à la 20ème semaine, il est de six à sept millions. A partir de la 12ème semaine de grossesse, des ovogonies vont entrer en méiose et devenir des ovocytes [10]. Ils vont se bloquer au stade diplotène de la prophase de la première division de méiose (et ce jusqu'à la reprise éventuelle de la méiose qui se produira juste avant l'ovulation) pour donner des ovocytes de premier ordre. Ces ovocytes s'associent à des cellules somatiques, dès la 16ème semaine pour former des follicules primordiaux. L'ovocyte mesure de 20 à 50  $\mu\text{m}$  et renferme une vésicule germinative. Entre le 5ème mois de grossesse et la naissance, beaucoup d'ovocytes de premier ordre vont dégénérer par phénomène d'apoptose. A la naissance, leur nombre est estimé entre 0,7 et deux millions pour les deux ovaires. Ce processus de diminution du nombre de follicules primordiaux se poursuivra après la naissance et l'on estime que le

nombre de follicules est de l'ordre de 300 000 à 400000 au moment de la puberté [11].

Pendant la période d'activité génitale de la femme, seuls 400 à 500 d'entre eux poursuivront leur développement pour arriver à un follicule ovulatoire (Figure 29).

La réserve ovarienne correspond, à un temps donné de la vie de la femme, au nombre total de follicules primordiaux présents au niveau des ovaires.



**Figure 29: Evolution des cellules germinales et des follicules au cours de la vie de la femme. D'après Le Moigne et Foucrier [12]**

### 1.2 Folliculogénèse et ovogénèse:

La folliculogénèse (Figure 30) correspond aux différentes étapes de développement du follicule primordial quiescent, depuis sa formation au cours de la vie fœtale jusqu'au stade de follicule mature préovulatoire (d'un diamètre supérieur à 20 mm) [13], pour ceux qui auront la possibilité d'un développement complet. La majorité des follicules primordiaux quiescents

## Fertilité et cancers

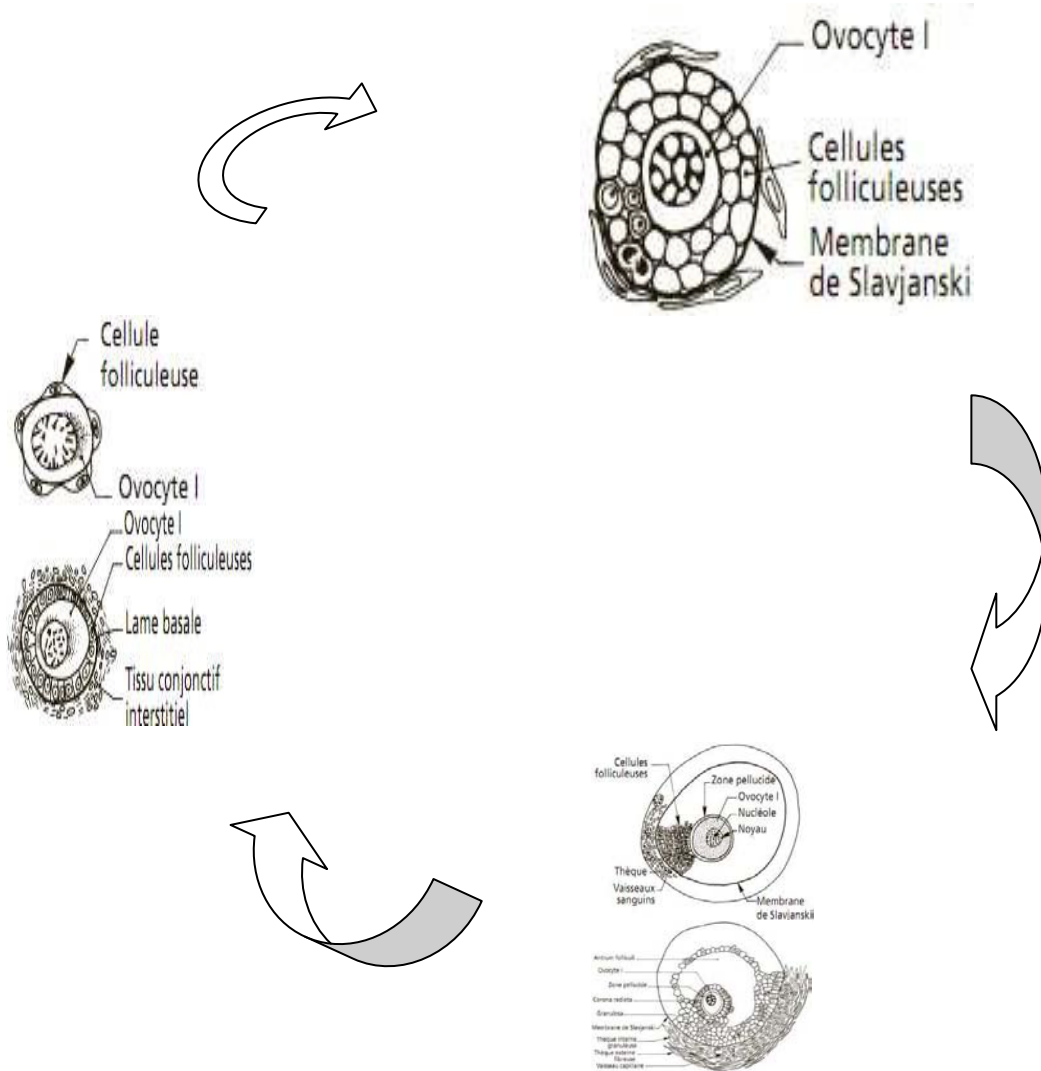
---

vont rentrer en croissance, c'est un phénomène continu de la période fœtale à la ménopause. Mais la majorité de ces follicules arrêteront leur développement et rentreront dans un processus d'atréisie par apoptose.

La folliculogénèse se décrit essentiellement sur un plan morphologique :

- ✓ les follicules primordiaux sont constitués d'un ovocyte primaire entouré par une fine couche de cellules folliculeuses aplaties.
- ✓ les follicules primaires se différencient des follicules primordiaux par la mise en place d'une couche de cellules plus nombreuses et cubiques. Une membrane basale apparaît en périphérie (Membrane de Slavjanski), elle sépare le follicule du reste du stroma ovarien.
- ✓ les follicules secondaires ou préantraux se caractérisent par un accroissement de la taille de l'ovocyte (60 à 80  $\mu\text{m}$  de diamètre) et la présence de à plusieurs couches de cellules folliculeuses cubiques. C'est à ce stade qu'apparaît entre l'ovocyte et les cellules folliculeuses une enveloppe glycoprotéique : la zone pellucide. A la fin de la croissance du follicule secondaire, les couches les plus internes de cellules folliculeuses (disposées de manière radiaire autour de l'ovocyte) forment la corona radiata tandis que les couches externes prennent le nom de granulosa.
- ✓ Les cellules folliculeuses sont limitées extérieurement par la membrane de Slavjanski, les cellules du stroma ovarien prolifèrent pour constituer la thèque. La région en relation avec les cellules de la granulosa va donner la thèque interne vascularisée qui aura des capacités de stéroïdogénèse (production d'androgènes), la thèque externe formera un tissu conjonctif fibreux. les follicules antraux. Les cellules de la granulosa élaborent des sécrétions qui forment des petites cavités qui vont fusionner en une cavité unique ou antrum et qui renferme le liquide folliculaire. Ces cellules produiront des œstrogènes. La croissance du follicule (s'il n'est pas soumis à un processus d'atréisie) s'effectue par augmentation du nombre de cellules et du volume de

l'antrum, cette croissance pourra le conduire au stade de follicule pré-ovulatoire dit follicule de De Graaf. L'ovocyte y est présent dans le cumulus oophorus, il est entouré de cellules folliculeuses dont les cellules de la corona radiata qui possèdent des prolongements traversant la zone pellucide et rentrant en contact avec la membrane plasmique ovocytaire. Le cumulus oophorus flotte dans le liquide folliculaire, il est rattaché à la paroi périphérique des cellules de la granulosa. La durée totale de la folliculogénèse est de 4 à 5 mois [11].



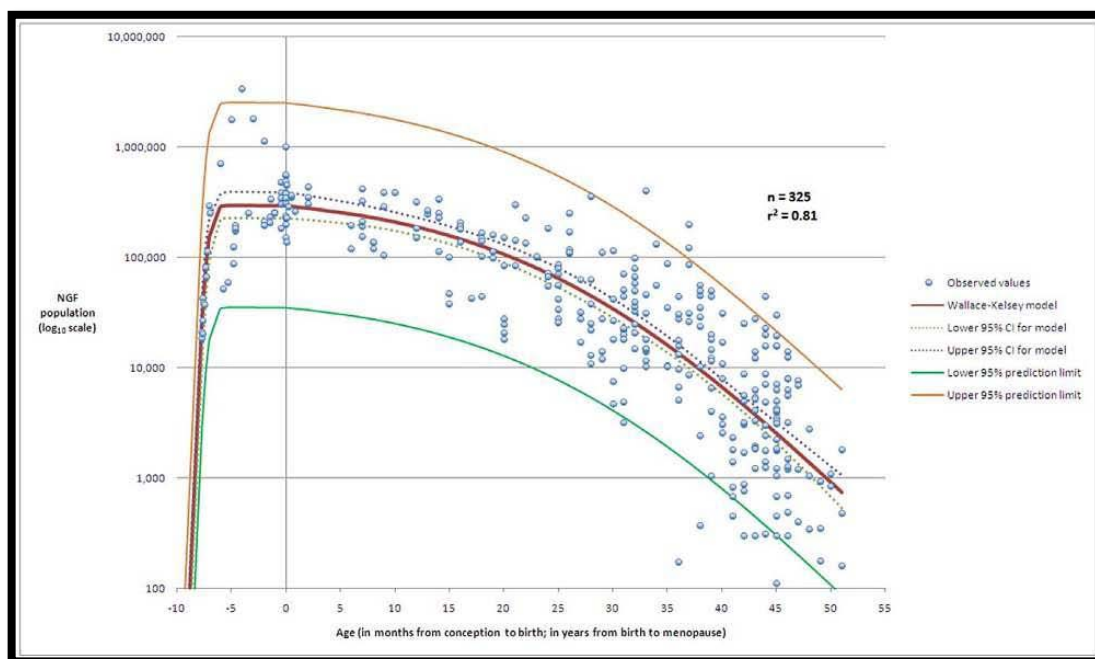
**Figure 30 : Les différentes étapes de croissance des follicules [14].**

Si la folliculogénèse s'accompagne d'une augmentation du volume de l'ovocyte, ce n'est qu'avant l'ovulation, sous l'effet des hormones hypophysaires (notamment la LH) que va se produire la maturation de l'ovocyte associant une maturation cytoplasmique finale et une reprise de la méiose. Celle-ci se traduit par l'achèvement de la première division de la méiose (avec disparition de la vésicule germinative et émission du premier globule polaire). Puis la seconde division de la méiose s'initie mais s'arrête au stade de métaphase II.

L'ovulation se produit classiquement au 14<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel. Sous l'action conjointe de phénomènes mécaniques, vasculaires, hormonaux et enzymatiques, la paroi du follicule préovulatoire va céder et le complexe cumulo ovocytaire (correspondant à la rupture du cumulus proliger) va être expulsé avec le liquide folliculaire. Après l'ovulation, le follicule ovulatoire subira une transformation en corps jaune. La fécondation par la pénétration d'un spermatozoïde dans l'ovocyte permettra à ce dernier, par un processus complexe dit d'activation ovocytaire, de terminer sa seconde division de méiose. S'il n'y a pas de fécondation, l'ovocyte dégénérera. A la fin du cycle ovarien, en l'absence de fécondation et d'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine, le corps jaune évoluera pour ne laisser qu'une trace cicatricielle ou corpus albicans.

### **1.3 Diminution de la réserve ovarienne au cours du temps :**

Le capital folliculaire ovarien est constitué par le stock de cellules germinales présentes dans les follicules primordiaux et formé durant la vie intra-utérine. Cette réserve folliculaire va ensuite diminuer progressivement tout au cours de la vie par des phénomènes d'atrésie et d'apoptose [14] (Figure 29). Des modèles mathématiques récents montrent qu'il existe une corrélation entre la diminution de la réserve folliculaire et l'âge [15,16]. Il resterait moins de 1000 follicules au moment de la ménopause (Figure 31).



**Figure 31 : Evolution de la réserve ovarienne folliculaire au cours de la vie d'une femme.**

**D'après Wallace et al. [16]**

L'axe des abscisses représente l'âge : en mois de la conception à la naissance, puis en années de la naissance à la ménopause. L'axe des ordonnées représente le nombre de follicules de réserve (échelle logarithmique). Ce modèle présente un coefficient de corrélation  $r = 0,81$  ( $n = 325$ ). L'intervalle de confiance et de prévision à 95% du modèle sont également représentés sur le graphique.

Néanmoins, la théorie d'un stock définitif de follicules établi à la naissance est actuellement remise en question par la notion de cellules souches germinales présentes chez l'adulte. Ces cellules ont été mises en évidence chez la souris [17,18] et plus récemment chez l'Homme [19]. Elles pourraient trouver un intérêt dans les traitements de l'infertilité par insuffisance ovarienne. Toutefois, les travaux de Tilly et al [20] n'ont pas fait la démonstration que les ovocytes, qui pouvaient dériver de ces cellules souches ovariennes, puissent être

fécondés et soient à l'origine de la conception de fœtus viables et normaux. Si ces travaux préliminaires bousculent les données établies, de nombreuses recherches seront nécessaires pour évaluer le potentiel de ces cellules souches ovariennes.

## **2. Évaluation de la réserve ovarienne :**

### **2.1 Évaluation clinique :**

- **Les cycles :**

Mauvais indicateur de la fertilité. Au moins 40 % des patientes de plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anticancéreux présentent une infertilité [21]. On observe une réduction significative de la réserve ovarienne après chimiothérapie, y compris après récupération de cycles menstruels réguliers [21]. Le retour d'une activité menstruelle ne donne pas d'indication sur la réserve ovarienne et le risque de ménopause précoce [22]. Ainsi, il existe des patientes réglées infertiles, et des patientes avec des cycles irréguliers qui développeront une grossesse.

- **Les signes de ménopause :**

Dépistés en pratique courante par les bouffées de chaleur. Il s'agit d'un bon indicateur d'une fertilité immédiatement altérée, mais ce tableau peut être réversible à distance de la chimiothérapie.

- **autres :**

Les éléments intrinsèques ou extrinsèques pouvant interagir avec la fertilité, tels le poids de la patiente (IMC), le tabagisme.

### 2.2 Evaluation para-clinique :

#### a) Evaluation biologique :

L'hormone anti-müllérienne (AMH) est une glycoprotéine appartenant à la famille des Transforming Growth Factor beta (TGF $\beta$ ), qui joue un rôle dans la croissance et la différenciation tissulaire. Elle est produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces. Sa sécrétion est indépendante des gonadotrophines. Son taux reflète le nombre de follicules antraux et pré-antraux ovariens. Son dosage est utilisé pour prédire la réponse ovarienne lors des FIV, prédire l'âge de la ménopause, et pour ce qui nous concerne évaluer les dommages iatrogènes sur la réserve ovarienne [23].

Les valeurs normales d'AMH se situent entre 10 et 45 pmol/l. Un taux compris entre 5 et 10 pmol/l présage d'une réserve ovarienne douteuse, et un taux <5pmol/l témoigne d'une réserve ovarienne altérée [24].

La valeur prédictive de l'AMH sur la fonction ovarienne post-chimiothérapie est reconnue [25]. Il apparaît actuellement que l'AMH pré-thérapeutique permet de prédire l'activité ovarienne après traitement, de manière plus fiable que la FSH ou l'inhibine B [26].

#### b) Evaluation échographique:

L'évaluation échographique se fait par le compte des follicules antraux (CFA). Réalisée au 3ème jour du cycle, elle permet une évaluation directe de la réserve ovarienne, le nombre de follicules entrant en croissance étant le plus souvent stable d'un cycle à l'autre chez la femme jeune [27].

On considère qu'un nombre de follicules antraux supérieur à 7 est le témoin d'une réserve ovarienne normale, entre 5 et 7 d'une réserve ovarienne douteuse, et inférieur à 5 d'un stock altéré [27].

### **3. Les femmes infertiles et cancer :**

Les mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 sont responsables chez la femme de cancers mammaires et ovariens qui surviennent fréquemment dans le jeune âge : à ce titre, existent des interactions fortes entre les risques cancérologiques et les événements de la vie reproductive [28].

#### **3.1 Le risque de cancer chez les femmes infertiles:**

Les syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire [29] sont dus à des mutations constitutionnelles délétères (MCD) de gènes de prédisposition, à transmission autosomique dominante et pénétrance variable : 2 gènes ont été identifiés, breast cancer 1 et breast cancer 2 (BRCA1&2), et sont en cause dans 5 à 10 % des cancers du sein, et 10 % des cancers de l'ovaire. Parmi les syndromes de prédisposition héréditaire rencontrés en gynécologie, ce syndrome interagit avec les phénomènes qui concourent à la reproduction des femmes atteintes, en raison de la physiopathologie des cancers liés à cette MCD (défaut de réparation de l'ADN après mitoses estrogéno-induites), du jeune âge de survenue des cancers souvent traités par une chimiothérapie gonadotoxique, et du risque de baisse intrinsèque de la fertilité [29].

Dans la population générale, on estime qu'un individu sur 300 à 800 est porteur d'une mutation de ces gènes. Ces derniers ont aussi un rôle majeur en reproduction en raison de leur participation dans les étapes de la gamétogénèse et de l'embryogénèse précoce, et de leur impact sur la réparation des télomères. Une courte étude récente (14 patientes porteuses d'une mutation) retrouve, uniquement chez les patientes porteuses d'une MCD BRCA1, des stigmates d'insuffisance ovarienne prématurée avec significativement plus de

mauvaises répondeuses en FIV et un recueil ovocytaire moins satisfaisant chez les patientes indemnes de mutation) [29].

Toute fois, l'âge de la ménopause est significativement plus précoce chez les patientes porteuses de MCD, notamment chez les fumeuses. On retrouve de plus, chez les patientes porteuses d'une MCD, une plus grande susceptibilité ovarienne à la chimiothérapie, responsable d'une plus grande proportion d'aménorrhée. Une altération plus précoce dans le temps des fonctions de réparation de l'ADN ovocytaire chez les patientes porteuses d'une MCD n'ayant qu'un seul allèle fonctionnel, pourrait rendre compte de l'épuisement prématuré de la réserve ovocytaire, ainsi que de la fragilité accrue des ovocytes vis-à-vis du tabac et des cytotoxiques, en particulier après 35 ans [29].

### **3.2 Traitement de l'infertilité et cancer :**

À ce titre, le risque carcinologique des traitements de l'infertilité sur le sein (avec les modifications des taux d'estrogènes et de progestérone qu'ils provoquent), et sur l'ovaire (par le biais des « super-ovulations ») a été étudié. Chez les patientes indemnes de mutation, la majorité des études conclut à l'absence de sur-risque mammaire et ovarien, à l'exception des tumeurs borderline, voire à une diminution du risque en l'absence de grossesse obtenue, y compris après 20 ans ou 30 ans de suivi [29].

Chez les patientes porteuses d'une MCD, l'Hereditary Breast Cancer Clinical Study n'a pas retrouvé que l'infertilité est un facteur de risque, ni surtout que les traitements de celle-ci conduisent au cancer mammaire : globalement tous traitements confondus, sans distinction entre les inductions par citrate de clomifène, par gonadotrophines chorioniques humaines, ou les inductions dans le cadre d'une fécondation in vitro. Aucune étude n'a pour l'instant étudié l'impact ovarien de ces traitements [29].

**3.3 Préservation de la fertilité et cancer :**

La question de la préservation de la fertilité est d'actualité en raison de l'apparition de nouvelles techniques (la cryopréservation d'ovocytes matures ou non, à la greffe ovarienne), et concerne tout particulièrement les patientes porteuses d'une MCD BRCA. Compte tenu du risque de cancer ovarien, les cryocongelations de tissu ovarien avec réimplantation ortho- ou hétérotopique sont peu recommandées, et les techniques de recueil ovocytaire avec maturation in vivo lors d'un cycle de FIV et cryopréservation d'embryons ou d'ovocytes matures sont préférées. À ce titre, afin de limiter l'hyperestrogénie liée à ces stimulations, et donc son potentiel impact mammaire chez les femmes ayant été traitées d'un cancer du sein (et même si la majorité des tumeurs mammaires survenant chez les patientes mutées ne surexpriment pas de récepteurs aux estrogènes), des protocoles courts utilisant une stimulation par Letrozole, FSH et antagonistes de la GnRH, déclenchement par analogues de la GnRH peuvent être utilisés, avec des résultats équivalents aux protocoles classiques [29].

Tableau récapitulatif des risques potentiels de cancer ovarien et mammaire chez les patientes porteuses d'une MCD BRCA1&2 en comparaison de la population générale						
	BRCA1 Sein	BRCA1 Ovaire	BRCA2 Sein	BRCA2 Ovaire	Population générale Sein	Population générale Ovaire
Fausse Couche	=	(?)	↘ après 2 épisodes	(?)	=	(?)
Grossesse à terme	↘	↘	↗ ou =	↗ ou =	↘ après 40 ans	↘
Allaitement maternel	↘	= (?)	↘ ou =	= (?)	↘	↘
Traitements de l'infertilité	=	=	= (?)	= (?)	=	=

**Figure 32: les risques potentiels de cancer ovarien et mammaire chez les porteuses d'une MCD [29]**

Les progrès médicaux permettent aujourd'hui de mieux connaître l'impact des MCD BRCA1&2 sur les événements de la vie reproductive (figure 32). Le développement des consultations spécialisées d'oncogénétique devrait aider les couples dont l'un des membres

est porteur d'une MCD, en sachant la difficulté d'établir un pronostic individualisé travaillant en lien étroit avec des unités de gynécologie obstétrique et reproduction humaine [29].

#### **4. Les principaux cancers de la femme en âge de procréer :**

Le fardeau du cancer, aussi bien sur les professionnels que sur le système de santé, est considérable et en croissance rapide. En effet, le nombre global des cancers a doublé durant les trente dernières années du siècle passé, et on estime que ce nombre va doubler encore entre l'an 2000 et 2020 et presque tripler d'ici l'an 2030 [30].

La situation au Maroc est aussi problématique. Il y a environ 30 000 nouveaux cas de cancer par an. Le cancer est responsable de 7,2% des cas de décès. Le coût de prise en charge du cancer est très élevé et la situation est d'autant plus préoccupante que plus des deux tiers de la population n'ont aucune couverture médicale [30].

##### **4.1 Les cancers gynécologiques :**

###### **4.1.1 Cancer du sein :**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 53.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2011 [31]. Bien que l'âge médian du diagnostic soit de 61 ans, il est également le cancer le plus courant chez les femmes jeunes. Selon différentes sources [32,33], il était détecté dans 7-13% des cas chez des femmes de moins de 40 ans en âge de procréer (environ 6300 nouveaux cas/an chez les femmes de moins de 40 ans). Sa mortalité diminue de 1,3% chaque année depuis 1993 grâce aux nouveaux traitements et à un meilleur dépistage. Selon l'Institut National du Cancer [34], la survie à cinq ans du cancer du sein est supérieure à 80% ; il est considéré comme un cancer « de bon pronostic ».

Cependant, le cancer du sein touchant les femmes jeunes est de moins bon pronostic que chez les femmes ménopausées [35]. Ceci tient à un dépistage souvent plus tardif et à des formes plus agressives chez les femmes jeunes.

L'ablation chirurgicale est le traitement de référence pour les cancers du sein in-situ. Pour les cancers invasifs, la chirurgie peut être associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. En cas de cancer invasif, l'ablation de la tumeur et des ganglions axillaires est indiquée. Une mastectomie peut être pratiquée si la taille tumorale est importante ( $\geq 3$ cm, ou selon sa proportion par rapport au volume du sein) [36].

L'hormonothérapie est administrée en cas de tumeurs hormonosensibles (RH+), soit dans environ 2/3 des cancers du sein [37].

Les classes de molécules de chimiothérapie utilisées sont: les anthracyclines, les alkylants, les taxanes et les anti-métabolites de type antipyrimidiques. Ces molécules sont généralement administrées en bi- ou trithérapie par cures de plusieurs semaines [32].

En cas de traitement conservateur (privilégié chez les femmes jeunes pour des raisons esthétiques), le traitement par radiothérapie est systématique [36].

### **4.1.2 Cancer du col utérin :**

Dans le monde, le cancer du col est le cancer le plus fréquent chez les femmes après le cancer du sein (480.000 nouveaux cas par an avec 23.000 décès), soit 10% des cancers féminins. En France, 3700 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec 1600 décès. La fréquence de ce cancer est plus élevée chez les femmes entre 40 et 44 ans, et la mortalité augmente avec l'âge. Le cancer du col survient après des modifications tissulaires appelées dysplasies, qui proviennent dans la majorité des cas d'une infection à l'Human Papilloma

Virus (HPV). Le développement récent de vaccins contre le cancer du col devrait contribuer à diminuer son incidence [38].

Le traitement standard pour le cancer du col reste chirurgical par colpohystérectomie, empêchant la possibilité d'une future grossesse. Une simple conisation peut être pratiquée dans certains stades précoces. L'ablation du col de l'utérus associé à un cerclage permanent de la cavité utérine, appelée trachélectomie, est une alternative possible aux stades précoces et est considérée en soi comme une méthode de préservation de la fertilité. La chirurgie peut être associée à la radiothérapie et à la chimiothérapie. La molécule de référence dans la plupart des tumeurs cervicales est le cisplatine, agent alkylant d'effet gonadotoxique modéré. La radiothérapie est également indiquée et peut être soit externe soit interne (curiethérapie) [38].

### **4.1.3 Autres cancers gynécologiques :**

Le cancer de l'ovaire et de l'endomètre concernent principalement les femmes ménopausées. Le cancer ovarien a une incidence de 4000 nouveaux cas par an en France. C'est le cancer gynécologique qui a le plus mauvais pronostic, avec une survie à cinq ans inférieure à 40% [34]. Les cancers ovariens borderline et les cancers ovariens précoces ont pourtant un bon pronostic : 75% des cas de stade 1 ont un taux de survie à long terme de presque 100% et les stades 1A, grades 1-2 des cancers épithéliaux ont un taux de survie à 5 ans de 90-95%. Le traitement dans ces cas consiste en une ovariectomie unilatérale, permettant une grossesse après cancer chez les femmes non ménopausées [39].

Le cancer de l'endomètre est diagnostiqué chez environ 5000 femmes par an en France. Il touche rarement les femmes jeunes : 1 à 5 % des cancers de l'endomètre surviennent avant 40 ans, soit moins de 100 cas par an en France [40]. Le traitement standard est une hystérectomie totale. Dans certains cas, des progestatifs à haute dose

peuvent être administrés. Une hystérectomie systématique est toutefois proposée une fois que la patiente aura le nombre d'enfants désiré [39].

### **4.2 Cancers extra-gynécologiques:**

#### **4.2-1 Cancer colorectal :**

En 2011, 19.000 nouveaux cas de cancer colorectal étaient diagnostiqués chez des femmes, à un âge moyen de 70 ans. La survie globale à 5 ans est de 57% pour les femmes. Il reste néanmoins un cancer fréquent chez les patientes en âge de procréer. La prise en charge du cancer colorectal peut comprendre la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. En cas de radiothérapie (généralement 50–65 Gy pour ce type de cancer, ce qui est suffisant pour induire une insuffisance ovarienne), les ovaires peuvent être transposés en dehors du champ d'irradiation. Il est estimé que la transposition est efficace dans 89% des cas pour permettre de maintenir la fonction ovarienne. Dans ce cas, la continuité des trompes peut être conservée, ce qui permet la possibilité d'une grossesse naturelle sans nouvelle intervention chirurgicale [41].

Concernant les chimiothérapies susceptibles d'être utilisées, l'oxaliplatine (alkylant) est considérée à risque « modéré » pour la fonction ovarienne et le 5-Fluoro-uracil (5FU, antipyrimidique) comme à faible risque. Cependant, il est recommandé de proposer une cryopréservation d'ovocytes ou une éventuelle cryopréservation de tissu ovarien lors d'usage des alkylants surtout si une radiothérapie est associée [41].

#### **4.2-2 Cancers hématologiques :**

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes.

Elles résultent d'une prolifération des cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies chroniques d'évolution lente) ou immatures (entraînant les hémopathies aiguës d'évolution rapide) [28].

La classification des hémopathies malignes tient compte de plusieurs aspects non seulement cytologiques et évolutifs mais aussi du site initial de leur développement.

En effet, les principales variétés de néoplasies hématopoïétiques, telles qu'elles ont été proposées par la classification de l'OMS 2001, sont : les néoplasies myéloïdes ; les néoplasies lymphoïdes ; les néoplasies histiocytaires et à cellules dendritiques et les mastoses [42,43].

Tous cancers hématologiques confondus, le taux de survie à cinq ans des femmes jeunes (<45 ans) est supérieur à 53% [34]. La leucémie myéloïde aiguë est la plus fréquente des leucémies chez l'adulte selon l'HAS [44], touchant 3 pour 100.000 français par an.

Concernant la maladie de Hodgkin, environ 90% des cas sont diagnostiquées chez des femmes en âge de procréer [40]. Le traitement de ce type de lymphome pose généralement un risque limité d'infertilité. Cependant, certains protocoles comme le BEACOPP, utilisé dans les formes avancées de maladie de Hodgkin présentent un risque d'infertilité à long terme de 50%.

### **4.2-3 Autres cancers :**

Les cancers thyroïdiens sont principalement traités par la chirurgie et en cas d'extension par de l'iode radioactif 131. Le pronostic est globalement bon (95% survie) et le recours à la chimiothérapie et à la radiothérapie rare. La contraception est recommandée pendant un an chez les femmes ayant reçu de l'iode 131. En dehors de l'équilibre hormonal

thyroïdien, l'impact sur la fertilité semble limité sauf en cas de traitement par iode 131 à forte dose (>800 mCi induit une infertilité permanente dans 60% des cas).

Les mélanomes atteignent plutôt une population jeune. Les formes métastatiques restent associées à un mauvais pronostic bien que de nouvelles molécules semblent émerger. Les chimiothérapies utilisées ont une gonadotoxicité connue [45].

### **5. Impact des différents traitements anticancéreux sur la fonction ovarienne :**

#### **5.1 L'insuffisance ovarienne précoce:**

Plusieurs termes sont utilisés dans la littérature pour qualifier l'apparition de la ménopause précoce par insuffisance ou arrêt de la fonction exocrine de l'ovaire, incluant insuffisance ovarienne prématurée (ou premature ovarian failure) et insuffisance ovarienne précoce (ou primary ovarian insufficiency). Le terme d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) est plus précis et permet d'englober un plus large éventail d'altérations de la fonction ovarienne [46]. Les conditions suivantes doivent être présentes pour pouvoir parler d'IOP chez une femme en âge de procréer [47] : la présence d'une aménorrhée depuis quatre mois ou plus chez une femme de moins de 40 ans, la détection d'un niveau élevé de FSH (dans une gamme de valeurs habituellement observées lors de la ménopause) à deux reprises et à quelques semaines d'intervalle. Chez une fille prépubère, l'IOP pourra se traduire par une aménorrhée primaire. Les causes présumées d'IOP sont : les causes ovariennes primaires (maladies auto-immunes, syndrome de Turner, les causes génétiques (associées aux gènes FMR1 et FOXO3A), ou encore la chirurgie ovarienne amputant le capital folliculaire (comme une ovariectomie).

L'utilisation de traitements gonadotoxiques reste la principale cause pouvant mener à une IOP. Ils sont à base de chimiothérapie et/ou de radiothérapie et destinés au traitement de pathologies néoplasiques ou non. Le risque d'IOP sera fonction de la pathologie, du type de

traitement, de son intensité et de l'âge de la patiente au moment de l'administration du traitement [1].

5.2 Impact de la chimiothérapie sur la fertilité féminine

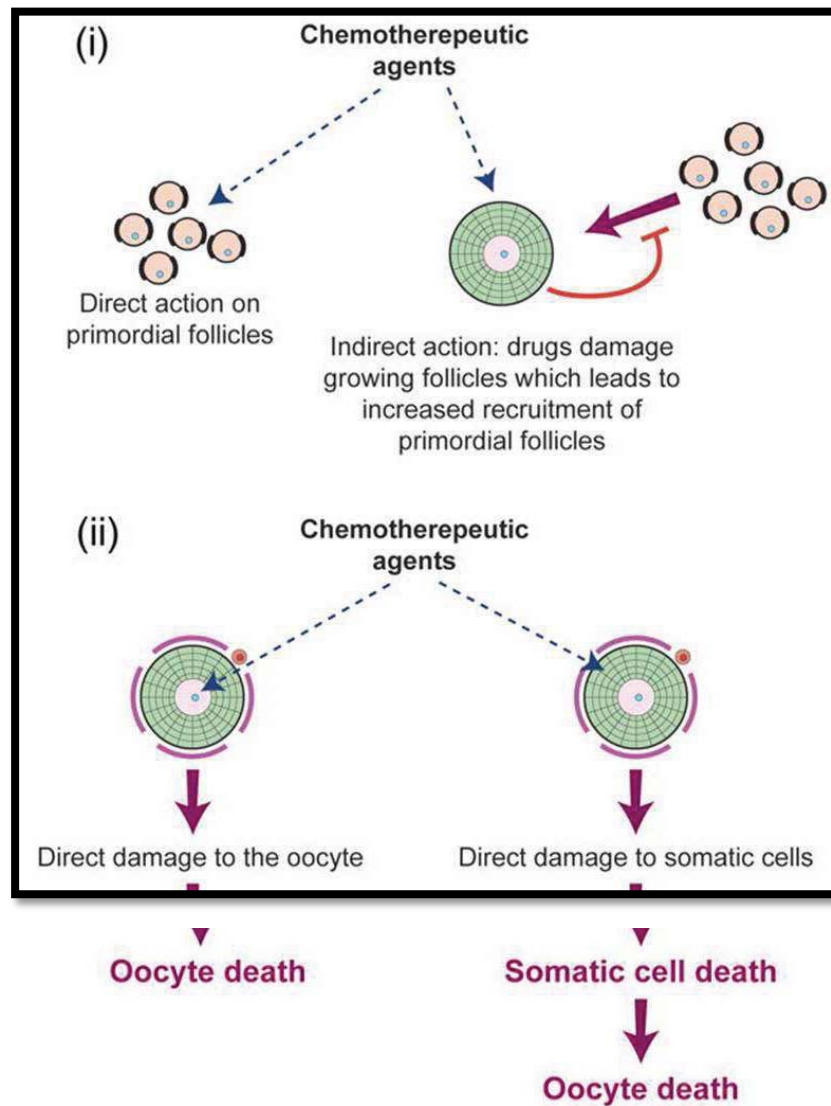


Figure 33 : Cibles potentielles des traitements chimiothérapeutiques dans l'ovaire[48].

L'insuffisance ovarienne prématurée et l'infertilité sont principalement liées à la destruction folliculaire. Toutefois les mécanismes d'action des agents chimiothérapeutiques sur l'ovaire sont méconnus. Deux hypothèses ont été proposées :

i. La déplétion du stock de follicules primordiaux dans l'ovaire pourrait être la conséquence d'une action directe des agents cytotoxiques sur les follicules primordiaux et/ou la conséquence d'une augmentation du recrutement des follicules de réserve suite à la destruction des follicules en croissance.

ii. La mort ovocytaire peut être le résultat d'une activation de l'apoptose ovocytaire par les agents chimiothérapeutiques et/ou les conséquences d'une dégradation par les agents chimiothérapeutiques des cellules somatiques mitotiquement actives dans les follicules ayant initié leur croissance. (D'après Morgan et al. 2012)

Le risque de développer une IOP après un traitement de chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs. L'effet de la chimiothérapie sur la gamétogénèse est important et tient à la grande sensibilité des cellules germinales à ces agents (Figure 33).

Certaines molécules sont plus gonadotoxiques que d'autres. Les agents alkylants à forte dose sont les plus toxiques et ce quel que soit l'âge de la patiente. Par exemple, le busulfan, une des molécules largement utilisées dans les conditionnements prégreffe de cellules souches hématopoïétiques, est très toxique même chez des patientes très jeunes [1]. Les agents alkylants (comme le cyclophosphamide) sont associés à un risque élevé de toxicité ovarienne. En 2000, l'équipe de Meirou a montré qu'une chimiothérapie à base d'agents alkylants entraîne une insuffisance ovarienne précoce chez 42% des patientes traitées [49]. La combinaison de plusieurs drogues chimiothérapeutiques augmente le risque de toxicité : on estime que le risque d'IOP de patientes traitées par cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile s'élève à 70% [50]. Les traitements à base d'agents alkylants entraînent une diminution significative du pool de follicules primordiaux [51].

Les alkylants agissent de façon dose dépendante, la prise en compte de la dose totale en fonction de l'âge de la patiente est primordiale pour apprécier les chances de grossesse naturelle après traitement. À l'inverse, d'autres traitements n'ont pratiquement pas d'impact sur la fonction ovarienne, comme par exemple l'association ABVD (Adriamycine, bléomycine, vinblastine, décarbazine) donnée dans la maladie de Hodgkin [1]. L'âge de la patiente au moment du traitement est déterminant : plus la femme est âgée, plus le risque de développer une IOP est élevé (l'IOP peut survenir pendant ou juste après le traitement) [1]. Cet effet-âge peut s'expliquer par le fait que plus la femme est âgée, plus sa réserve en follicules primordiaux est faible [50].

Une chimiothérapie gonadotoxique peut avoir deux effets différents sur la fonction ovarienne (court terme et long terme). Le premier concerne l'aménorrhée chimio-induite, qui survient pendant ou peu après la chimiothérapie (court terme). Elle est secondaire à la destruction de la population des follicules en croissance. Toutefois, si suffisamment de follicules primordiaux de la réserve ovarienne sont encore présents à la fin du traitement, ceux-ci pourront réapprovisionner le pool des follicules en croissance. Le second effet (long terme) concerne la réserve ovarienne avec la perte de follicules primordiaux pouvant entraîner une IOP. Suivant le nombre de follicules primordiaux détruits, l'IOP pourra apparaître plus ou moins précocement. Si la perte des follicules primordiaux est complète, l'IOP surviendra dès que les doses définitivement gonadotoxiques du traitement auront été atteintes. Ces deux effets ont été décrits dans une étude prospective publiée en 2006 [52] : bien que 84% des femmes ayant subi un traitement associant doxorubicine et cyclophosphamide aient développé une aménorrhée chimio-induite durant le traitement, une reprise progressive des cycles menstruels a été observée au cours des neuf premiers mois post-chimiothérapique chez 50% des patientes.

### **5.3 Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine**

Comme la chimiothérapie, la radiothérapie augmente l'atrésie des follicules primordiaux. L'âge, la dose et les champs d'irradiation sont des facteurs qui modulent cette toxicité. À dose égale d'irradiation, la fonction ovarienne sera d'autant plus préservée que l'âge de la patiente est jeune, comme pour la chimiothérapie [53].

La radiothérapie est utilisée pour le traitement de nombreuses tumeurs, seule ou en association avec une chimiothérapie et/ ou une chirurgie. Les effets indésirables de la radiothérapie sur la fonction de reproduction de la femme peuvent se manifester à plusieurs niveaux notamment au niveau hypothalamo–hypophysaire, ovarien et utérin [54].

#### **5.3-1 Radiosensibilité hypothalamo-hypophysaire**

Les tumeurs du système nerveux central de l'enfant et de l'adolescent constituent la seconde cause de tumeurs solides de cette tranche d'âge. L'irradiation craniale, fréquemment utilisée dans leur traitement, peut entraîner des perturbations de l'axe hypothalamo–hypophyso–gonadique. Ainsi, une baisse des gonadotrophines plasmatiques a été mise en évidence après une irradiation craniale de 35–45 Gy. Chez ces patientes, pouvant présenter un retard pubertaire d'origine centrale, le traitement de l'infertilité nécessite l'administration de gonadotrophines exogènes [54].

#### **5.3-2 Radiosensibilité ovarienne**

La perte ovocytaire postradique a été montrée dans le modèle statistique de Faddy–Gosden, comme étant proportionnelle à l'importance du pool ovocytaire initial [55]. Ainsi, la dose effective stérilisante est de 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans [54]. La transposition ovarienne consiste en un déplacement de l'ovaire en dehors du champ d'irradiation, afin de prévenir les effets indésirables de la radiothérapie sur la fonction gonadique. Elle est le plus souvent réalisée par voie laparoscopique et permet une préservation de la fonction ovarienne chez 60 % des patientes [54].

### **5.3-3 Radiosensibilité utérine**

La radiothérapie entraîne une toxicité utérine propre, responsable de risques obstétricaux et d'infertilité (augmentation des risques de fausse couche spontanée, de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance, d'accouchement prématuré, de mortalité périnatale, de placenta accreta et percreta et de rupture utérine) [53]. Ces risques sont liés à une réduction du volume utérin qui persiste à l'âge adulte, à une altération des capacités de distension de l'utérus liée à une fibrose myométriale, à une altération de la vascularisation utérine et à des lésions endométriales. Le degré d'atteinte utérine dépend de la dose totale, des champs d'irradiation et de l'âge au moment de l'irradiation. Contrairement à la toxicité ovarienne de la radiothérapie, l'utérus serait plus vulnérable en pré-pubère. Ces risques sont décrits par certains auteurs y compris pour de faibles doses d'irradiation : dès 0,5 Gy pour l'accouchement prématuré et dès 2,5 Gy pour le petit poids de naissance [53].

### **5.4 Impact de l'hormonothérapie sur la fertilité féminine :**

L'hormonothérapie est utilisée comme traitement adjuvant dans les cancers hormonodépendants, tels que les cancers du sein chez les femmes non ménopausées. Le Tamoxifène, qui est un anti-oestrogène (agoniste compétitif des récepteurs à oestrogènes) est le plus utilisé. Ce médicament a un effet plutôt stimulant sur la fonction ovarienne et cumule un risque tératogène [34]. Sa durée d'administration est traditionnellement de 5 ans, voir depuis 2010 de 10 ans [56], et ce délai, repoussant d'autant le projet de grossesse. On comprend, dès lors que dans une population de femmes non ménopausées, ce délai soit un facteur de risque de diminution de la fertilité.

### **5.5 Impact de la chirurgie pelvienne sur la fertilité féminine :**

Les techniques chirurgicales incluant un geste de résection ovarienne (totale ou partielle) et les chirurgies pelviennes conservatrices de l'utérus (trachélectomie, conisation) sont des facteurs de diminution de la fertilité ultérieure et/ou d'altération du pronostic obstétrical [57].

## **6 Les techniques de préservation de la fertilité féminine :**

### **6.1 But :**

Avoir un enfant et fonder une famille font partie de la qualité de vie espérée par les patientes après leur guérison. La possibilité de mener un projet parental devient alors une préoccupation essentielle chez ces patientes, chez leurs familles et bien évidemment chez les équipes médicales.

Plusieurs techniques de préservation de la fertilité sont de nos jours disponibles et ont des taux de réussite très satisfaisants. Ces techniques sont aussi sujet de plusieurs consensus et recommandations dictés selon plusieurs paramètres incluant l'âge, le sexe, la maladie, le pronostic, la durée de congélation et les modalités de traitement prévues [58].

6.2 Moyens :

La figure 34 résume les principales indications des techniques de préservation de la fertilité féminine.

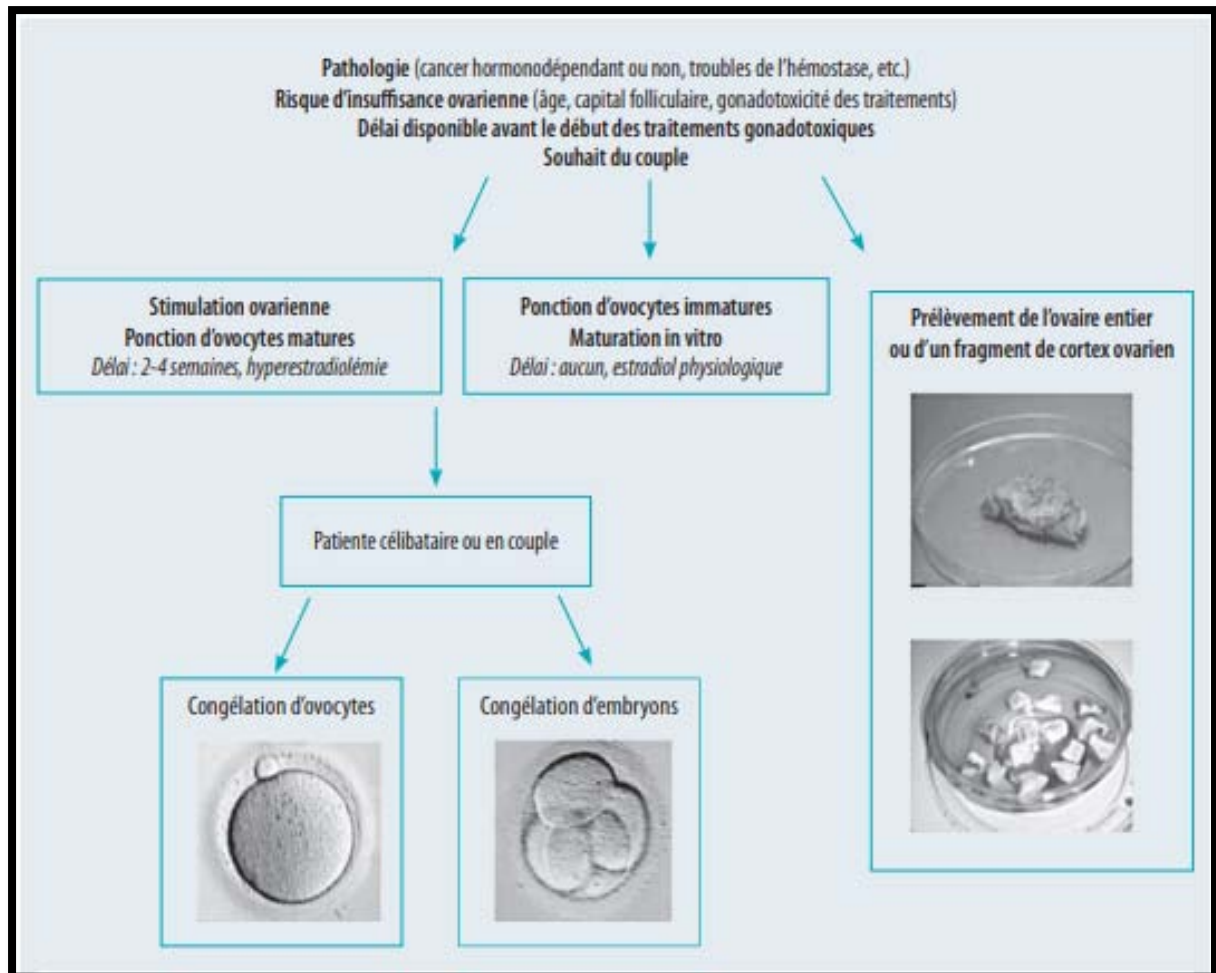


Figure 34 : Préservation de fertilité : arbre décisionnel [59]

a) Traitement hormonal supprimeur

L'objectif d'un traitement hormonal supprimeur est de bloquer l'ovulation.

La contraception orale oestroprogestative et les progestatifs ne semblent pas avoir d'effet protecteur selon Blumenfeld and von Wolff [60].

Le rôle des analogues de la GnRH (gonadotropin releasing hormone) en cours de traitement anticancéreux est de limiter le recrutement folliculaire en bloquant les sécrétions de LH et FSH et ainsi protéger le stock folliculaire [60].

Chez la femme, les différentes méthodes d'investigation de l'effet des analogues de la GnRH sur la fonction gonadique font débat et les conclusions des études cliniques sont contradictoires (Badawy et al., 2009; Blumenfeld et al., 2008; Munster et al., 2012; Oktay and Sonmezer, 2008, 2009; Tomao et al., 2012). A ce jour, aucune étude prospective et randomisée non contestée ne valide la prescription d'agonistes de la GnRH avant l'administration d'une chimiothérapie (Sonmezer and Oktay, 2004) [61].

Son administration n'est à ce jour pas recommandée [62].

### **b) La transposition ovarienne**

La transposition ovarienne est une intervention chirurgicale qui consiste à déplacer l'ovaire tout en gardant au moins l'un de ses pédicules vasculaires.

L'ovaire est fixé au niveau de la paroi abdominale (oophoropexie). En cas d'irradiation pelvienne, il est fixé dans la gouttière pariéto-colique. La transposition peut également se faire latéralement chez une femme devant subir une irradiation de l'hémipelvis (sarcomes) ou au milieu dans le Douglas (lymphomes de Hodgkin). Elle peut facilement être réalisée par laparoscopie [63].

La préservation de la fonction ovarienne par transposition avant radiothérapie pelvienne peut être indiquée chez toutes les femmes en âge de procréer qui vont avoir ce type de traitement. Les principales indications de transposition sont les tumeurs touchant l'adulte comme les cancers du col de l'utérus ou du rectum [64], pathologies qui ne sont pas courantes chez les enfants. Toutefois, cette technique de préservation de la fertilité doit être

## **Fertilité et cancers**

---

considérée pour toute tumeur de l'enfant nécessitant un traitement par radiothérapie impliquant la région pelvienne : rhabdomyosarcome du vagin, de l'utérus ou encore sarcome d'Ewing [65]. La transposition ovarienne est sous utilisée : selon une étude de 2011, seulement 28% des patientes de moins de 40 ans ont recours à cette technique de préservation de la fertilité avant la radiothérapie [66].

Dans une étude faite en 2013 où 90% des patientes avaient des niveaux de FSH et œstradiol normaux, la transposition ovarienne par laparoscopie est associée à une préservation de la fonction ovarienne chez 88,6% des patientes [67]. Chez l'enfant, le taux de réussite est difficile à établir du fait du faible nombre d'études. Il semble toutefois être compris entre 60 et 80% [68].

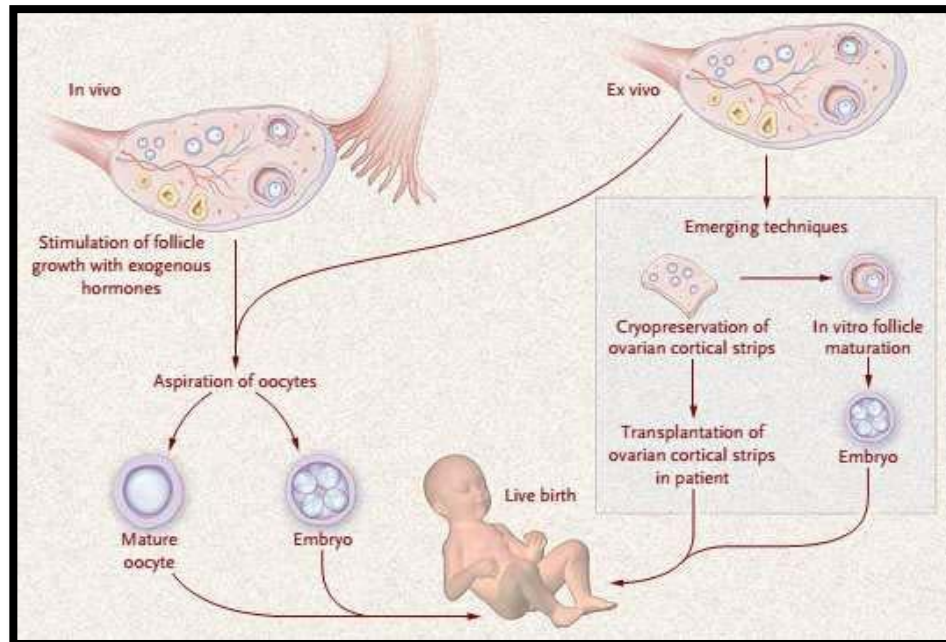
Si la transposition ovarienne ne nécessite pas de délai avant la mise en route du traitement anticancéreux, certaines complications sont néanmoins décrites telles que la formation de kystes sur les ovaires transposés, des nécroses tubaires, des douleurs ovariennes chroniques et le retour de l'ovaire dans sa position originale [69].

La transposition ovarienne hors du champ d'irradiation est le seul moyen efficace de protection contre les radiations.

### **c) Les techniques de cryoconservation utilisées pour la préservation de la fertilité :**

Dans le but de préserver la fertilité des patientes avant le début d'un traitement potentiellement gonadotoxique, différentes méthodes de cryopréservation sont possibles (Figure 35), malgré le caractère encore expérimental de certaines d'entre elles. En effet, embryons, ovocytes et tissu ovarien peuvent être congelés et stockés dans l'azote liquide jusqu'à la guérison de la patiente et son désir de fonder une famille. Actuellement, deux

protocoles de congélation sont utilisés : la technique de congélation lente et la technique de congélation ultra-rapide (ou vitrification) (Figure 35) [70].



**Figure 35: Options de cryopréservation pour filles prépubères ou adultes atteintes de cancer dans le but de préserver leur fertilité. D'après Jeruss and Woodruff [70].**

Si le début du traitement contre le cancer peut être différé, la patiente peut suivre un protocole de stimulation ovarienne pour stimuler la croissance folliculaire et avoir à disposition des ovocytes matures. Les ovocytes peuvent être fécondés ou non (cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire). S'il n'y a pas assez de temps pour pratiquer une stimulation ovarienne ou si elle est contre-indiquée pour la patiente, un ovaire peut être prélevé et conditionné en fragments pour cryopréservation.

Le principe de la cryobiologie est de conserver des tissus vivants à de très basses températures (azote liquide : - 196°C). Le froid entraîne un ralentissement des réactions enzymatiques au sein des cellules [71] : une réaction qui ne dure qu'une seconde à 30°C

de dure environ 2 années à  $-170^{\circ}\text{C}$ . Ainsi, en refroidissant la température d'un organisme biologique, les métabolismes cellulaires sont quasiment figés. L'eau, et notamment son passage de l'état liquide à l'état solide, est l'élément principal à maîtriser en cryobiologie [72]. Ce passage en phase solide se produit à partir de centres germinatifs de cristallisation (appelé phénomène de nucléation) à une température dite de surfusion. Cette nucléation est à l'origine d'un phénomène de surfusion/cristallisation favorisant la formation de cristaux de taille délétère pour la cellule [73]. La résistance au froid de certains animaux démontre qu'il est possible de survivre à de basses températures, souvent en dessous de la température de congélation de leurs liquides biologiques [74]. Ces animaux arrivent à empêcher les processus de cristallisation en synthétisant des substances « antigels » comme par exemple le glycérol, le glucose, le sorbitol [75]. Ces substances régulent les processus de cristallisation et sont appelées cryoprotecteurs. Ils permettent d'abaisser la température de solidification de l'eau intracellulaire et réduire la croissance des cristaux de glace. Cependant, certains cryoprotecteurs sont toxiques pour la cellule à forte concentration. Deux types de cryoprotecteurs sont utilisés : les cryoprotecteurs pénétrants parmi lesquels le diméthylsulphoxide (DMSO) et des alcools comme le glycérol ou le 1,2-propanediol (PROH) les cryoprotecteurs non pénétrants, à « effet déshydratant » comme les sucres (sucrose, saccharose) ou les macromolécules (sérum, BSA) [76].

La concentration en cryoprotecteurs et la vitesse de refroidissement dépendent du protocole de congélation utilisé.

### ➤ **Technique de congélation lente**

Cette technique (figure 36) a été la première à être utilisée pour conserver les gamètes et les embryons humains. Elle reste la technique standard pour la CTO : c'est sur cette

technique que la communauté scientifique a le plus de recul. Le protocole varie en fonction du type cellulaire congelé en termes de concentration de cryoprotecteur, vitesse de refroidissement et température d'induction de la nucléation. La congélation lente utilise une descente programmée de la température dans des congélateurs programmables après une exposition à des cryoprotecteurs qui conduisent à une déshydratation cellulaire et limitent la formation de cristaux intracellulaires. Elle utilise initialement de faibles concentrations de cryoprotecteurs (éthylène glycol [EG], propylène glycol [PROH], glycérol ou DMSO). L'ovocyte est exposé à des bains de concentrations croissantes en cryoprotecteur et sucrose puis monté dans une paillette haute sécurité et déposé dans l'appareil de congélation. La congélation, réalisée à l'aide d'un congélateur programmable, permet un refroidissement d'environ 2 °C/min de la température ambiante à - 7 °C. À cette température, une cristallisation est induite manuellement à distance de l'ovocyte, par apposition sur les paillettes d'une barre métallique refroidie dans l'azote liquide, procédure communément appelée seeding [3].

Par la suite, la descente de température est poursuivie à la vitesse de 0,3 °C/min jusqu'à - 35 °C. Pendant ce temps, la glace progresse, exclut les solutés et accroît la concentration des cryoprotecteurs. Le cryoprotecteur pénètre graduellement dans l'espace intracellulaire. Parallèlement, le sucrose induit une déshydratation de l'ovocyte et accroît la concentration intracellulaire en cryoprotecteur. À ce stade, deux protocoles s'opposent : la plongée directe dans l'azote liquide ou une poursuite du refroidissement en automate jusqu'à - 150 °C à une vitesse de 33,3 °C/min. Dans ce dernier cas, la durée totale de congélation est d'environ 2 heures. À la fin du programme, les paillettes sont stockées dans des bonbonnes d'azote liquide [3].

La décongélation consiste quant à elle en un réchauffement rapide à température ambiante et en l'élimination des agents cryoprotecteurs par passage en bains successifs de concentration décroissante en cryoprotecteurs (ex : sucrose et DMSO) [3].



**Figure 36 : préparation du tissu ovarien pour la congélation lente : (a) Le tissu est coupé en morceaux et inséré dans un milieu contenant les cryoprotecteurs. (b) Le tissu est roulé dans le milieu contenant les cryoprotecteurs pour permettre la pénétration et l'équilibre des cryoprotecteurs dans le tissu. (c) Le tissu est placé dans des tubes cryogéniques [77]**

### ➤ Technique de vitrification

La vitrification (figure 37) s'est rapidement imposée au détriment de l'approche traditionnelle de congélation par refroidissement lent. Rapportée pour la première fois il y a plus de 25 ans par Rall et Fahy [78], elle n'a été officiellement autorisée en France que par la loi du 7 juillet 2011, qui, si elle mentionne spécifiquement la vitrification ovocytaire, ne précise rien sur la vitrification embryonnaire qui avait de fait été actée un an auparavant par l'Agence de biomédecine [76].

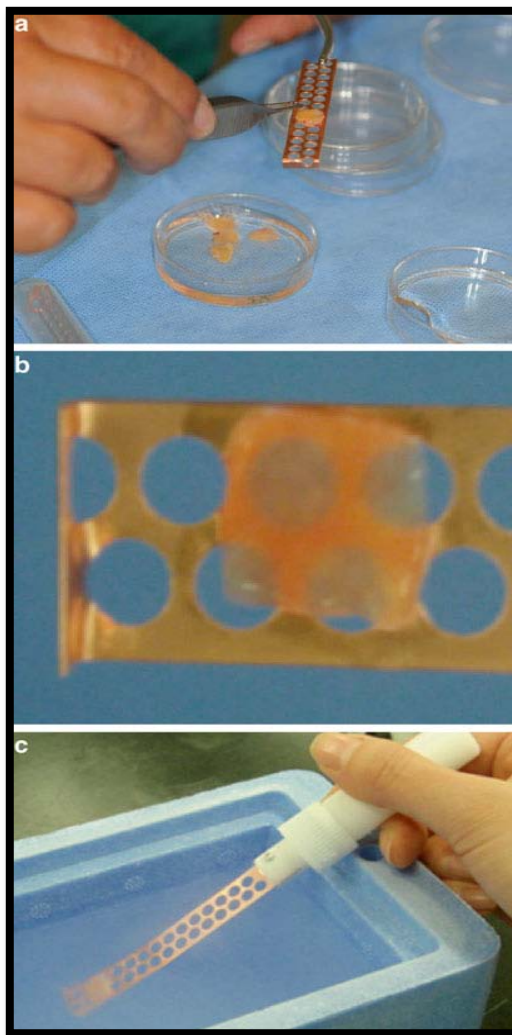
La formation de cristaux de glace dans le compartiment intracellulaire est considérée comme la première cause de mortalité cellulaire lors d'une cryopréservation. Le cristal de glace génère en effet des lésions membranaires et entraîne la destruction des structures de

la cellule. La vitrification est la solidification d'une solution par une élévation extrême de la viscosité à basse température sans formation de cristaux de glace. Ce processus est obtenu par une combinaison de concentrations élevées de cryoprotecteurs associées à des vitesses de refroidissement ultrarapides. En effet, dans les conditions autorisant la vitrification d'une solution, il existe un ralentissement des mouvements translationnels des molécules empêchant le réarrangement moléculaire ordonné en cristal de glace, comme observé lors de la congélation lente [76].

Cette technique dépend de la vitesse de refroidissement obtenue par plongée des cellules dans l'azote liquide ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) : celle-ci atteint plusieurs milliers de degrés Celsius par minute et dépend du volume, du contenant, de la conductivité thermique ou bien encore de la composition de la solution. Il est possible d'augmenter encore cette vitesse en utilisant de l'azote liquide refroidi à son point de cristallisation ( $-210^{\circ}\text{C}$ ) par l'application d'une pression négative [76].

Il existe deux types de cryoprotecteurs : les cryoprotecteurs pénétrants (ou diffusibles) et les cryoprotecteurs non pénétrants (ou non diffusibles). Ils sont caractérisés par une viscosité élevée et une forte hydrophilie [76].

La vitrification s'est maintenant imposée à travers le monde comme la méthode de congélation de référence des ovocytes et des embryons. Pour tous les stades de développement embryonnaire, il apparaît que les résultats en termes de survie et de taux de grossesse sont très supérieurs après vitrification qu'après congélation lente [76].



**Figure 37 : Préparation de tissu ovarien pour vitrification [77]**

➤ **Congélation lente versus vitrification**

La congélation lente et la vitrification diffèrent par leur principe même conduisant à la congélation des embryons, par les cryoprotecteurs utilisés mais aussi par le matériel nécessaire à leur réalisation, le temps consacré à la technique et leur coût (Tableau XIII) [79].

En effet, la congélation lente est une méthode longue et nécessitant l'acquisition et la maintenance d'un appareil de congélation avec descente en température programmée.

## **Fertilité et cancers**

---

La vitrification, quant à elle, présente l'avantage de ne pas avoir besoin de recourir à ce type d'équipement. Cependant, cette technique nécessite un savoir-faire avec une période d'apprentissage incompressible et présente une valeur ajoutée importante due essentiellement au coût des dispositifs et des kits de solutions mais aussi à la nécessité d'un nombre de cuves de stockage plus important [79].

**Tableau XIII: Principales différences entre les techniques de congélation lente et de vitrification.**

	<b>Congélation lente</b>	<b>Vitrification</b>
1ères grossesses/naissances chez l'homme	1983 Trounson 1984 Zeilmaker	1990 Gordts
Concentration en cryoprotecteurs	0,5-1,5 M	5-15M
Temps d'exposition aux cryoprotecteurs	+++	+
Système de congélation	Appareil de congélation	Azote liquide
Dispositifs	Paillettes	Dispositifs adaptés (ouverts ou fermés)
Savoir-faire	Déjà acquis	Apprentissage nécessaire
Coût	+	+++

### **d) Cryoconservation embryonnaire**

Jusqu'en 2012, la FIV avec cryopréservation embryonnaire était la seule technique de préservation de la fertilité féminine approuvée par l'ASRM (pour American Society for Reproductive Medicine). Elle est la technique la plus fiable pour la préservation de la fertilité de patientes ayant un partenaire (ou dans certains pays où le recours complémentaire à un sperme de donneur est autorisé).

## **Fertilité et cancers**

---

En France, en 2009, 35 000 embryons ont été congelés et 2394 enfants sont nés après transfert d'embryons congelés/décongelés (environ 10 % enfants nés de l'AMP). Le taux de naissances à terme se situe autour de 18 % (rapport d'activité Assistance Médicale à la Procréation 2009, Agence de la BioMédecine). La technique de vitrification embryonnaire semble avoir amélioré le taux de survie après décongélation des embryons et favoriser la qualité du développement embryonnaire sans augmentation du taux de malformation congénitale [80].

Les premières cryopréservations d'embryons pour des patientes atteintes de cancer ont été réalisées en 1996 et les premières grossesses obtenues quelques années plus tard [81].

Cette technique de préservation de la fertilité offre un meilleur taux de succès que les autres techniques, malgré les avancées dans le domaine de la vitrification ovocytaire [82].

La technique de cryopréservation d'embryons est en général la première technique de préservation de la fertilité offerte aux patientes en couple si la prise en charge le permet.

### e) **Cryoconservation ovocytaire :**

Cette méthode nécessite également une stimulation ovarienne (délai de 2 semaines). Elle est accessible à toute femme pubère, qu'elle soit en couple ou non. Les ovocytes sont préservés par vitrification. Il est ensuite réalisé une FIV. Au 31 décembre 2012, 427 patientes avaient cryopréservé des ovocytes en France en vue de préserver leur fertilité [83].

Cette technique, autorisée en France depuis juillet 2011, est recommandée par divers auteurs [84]. Sur le plan international, la vitrification ovocytaire n'est plus désormais considérée comme une technique expérimentale et est recommandée comme technique de première intention pour la préservation de la fertilité féminine [85]. La large expérience des

## **Fertilité et cancers**

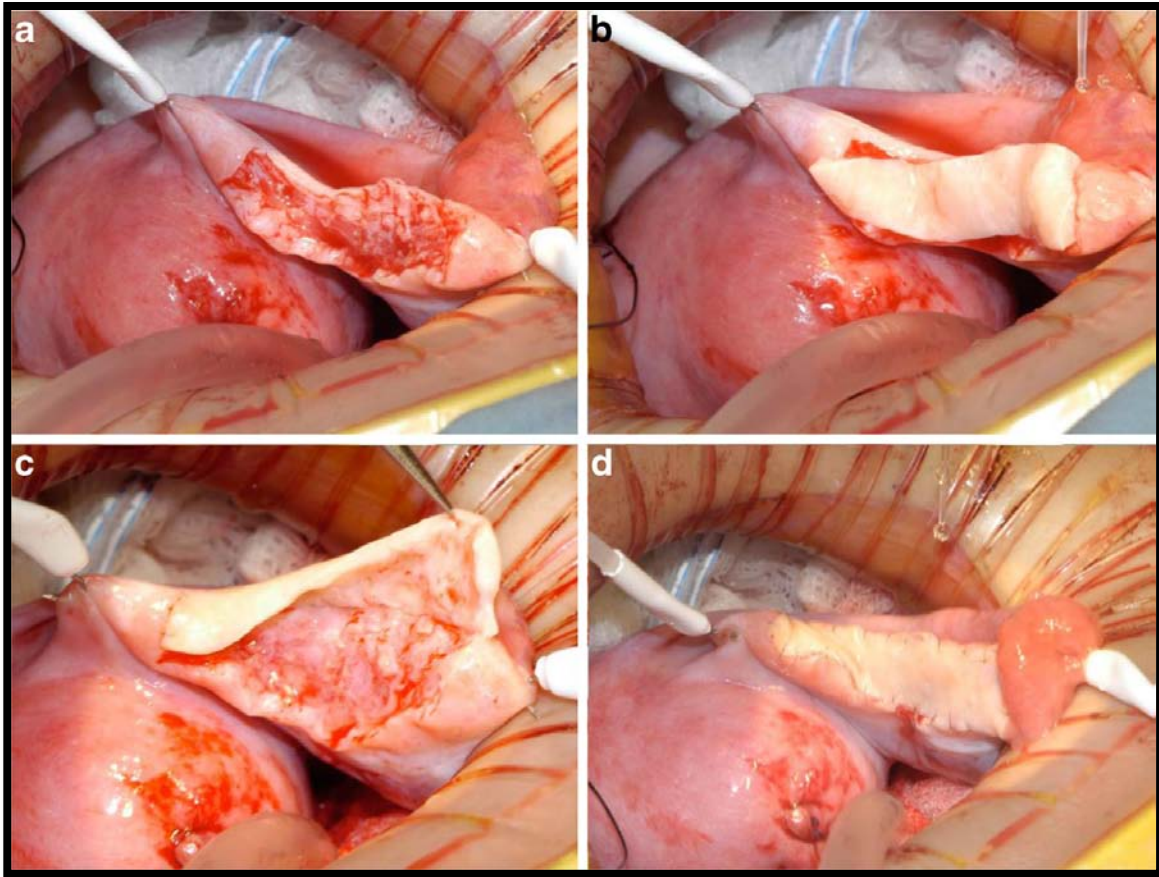
---

pays pratiquant depuis de nombreuses années la vitrification ovocytaire nous laisse espérer des chances élevées de grossesse dans le domaine de l'oncofertilité [86]. L'étude de Rienzi et al. a estimé qu'avant 38 ans, la vitrification de 8 ovocytes matures permettrait un taux de naissance vivante de 46,4 % [87]. Les résultats les plus récents rapportent des taux de survies ovocytaires de 90–95 %, et des taux de fécondations et de grossesses identiques à ceux obtenus avec des ovocytes frais [88].

La cryopréservation d'ovocytes est une des options disponibles pour préserver la fertilité des patientes. Elle ne peut être mise en œuvre que lorsque la jeune fille ou femme est pubère [57].

f) Cryoconservation de tissu ovarien

f.1 La technique de cryoconservation du tissu ovarien



**Figure 38 : Les étapes de la procédure de transplantation ovarienne entre des jumelles: (a) préparation de cortex ovarien du donneur par dissection dans une boîte de Pétri sur de la glace; (b) préparation de l'ovaire du receveur; (c) attachement de tissu cortical du donneur sur le tissu du receveur ;(d) greffe de la corticale décongelée du donneur sur le receveur [94]**

La CTO (Figure 38) est la seule technique de préservation de la fertilité disponible pour les petites filles prépubères et pour les femmes dont le début du traitement gonadotoxique ne peut être différé. Elle représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution ovarienne endocrine et exocrine.

Cette technique, malgré le fait qu'elle reste expérimentale, a prouvé son intérêt dans la préservation de la fertilité [89]. Du fait que la réserve folliculaire ovarienne est dépendante de l'âge (Figure 29), et compte tenu du temps nécessaire pour une éventuelle réutilisation du tissu cryoconservé, la limite d'âge pour pratiquer la CTO a été fixée à 35 ans par de nombreuses équipes dans le monde [90].

La quantité de tissu ovarien à cryoconserver doit être déterminée en fonction de l'âge, du protocole thérapeutique et du volume de l'ovaire (Figure 39). L'ovariectomie ou les prélèvements de cortex ovarien sont habituellement effectués par cœlioscopie, sauf si une laparotomie est indiquée dans la prise en charge de la patiente. Quand cela est possible, le prélèvement est couplé à une autre intervention. L'ovaire est immédiatement transporté au laboratoire dans un milieu approprié à +4°C, où l'ovaire est disséqué en salle blanche sous hotte à flux laminaire sur une plaque de refroidissement (Figure 40A). Le cortex ovarien est séparé de la médullaire puis est découpé en fragments d'en général 0,5 à 1 cm<sup>2</sup> de surface et de 1 mm d'épaisseur destinés à la congélation et placé dans des bains croissants de cryoprotecteurs utilisant par exemple le DMSO (cryoprotecteur pénétrant) et le sucrose (cryoprotecteur non pénétrant) [91].

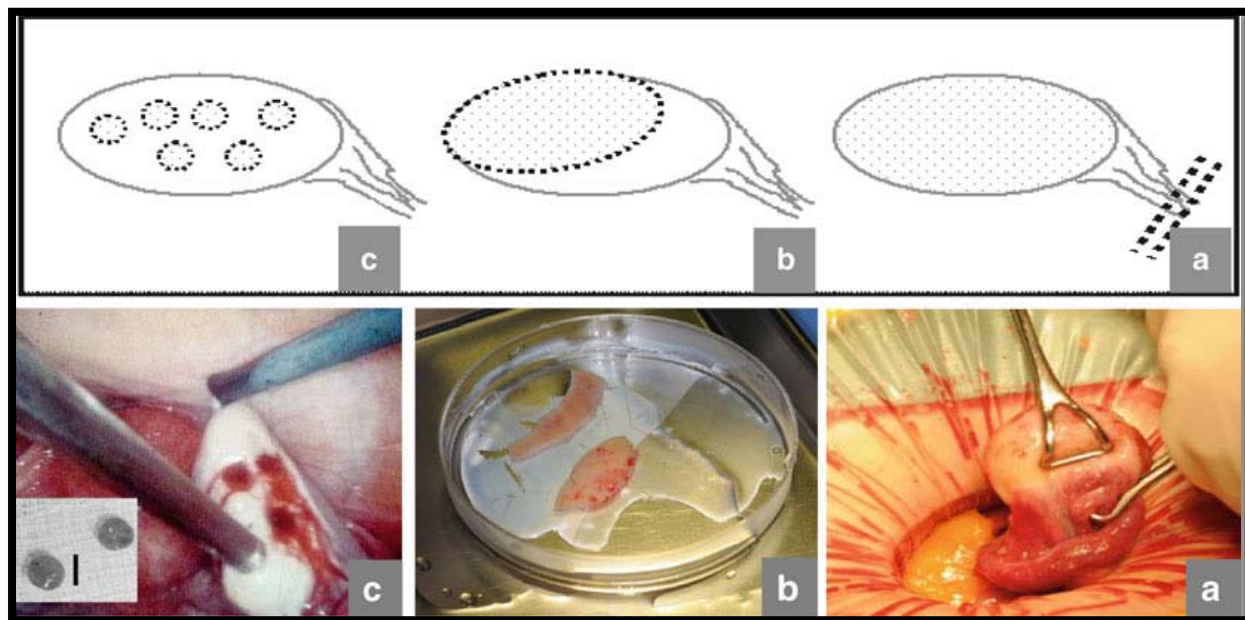
Les fragments de tissu ovarien sont congelés dans des cryotubes ou des paillettes adaptés à l'aide d'un congélateur programmable (Figure 40B) et stockés dans des cryobanques en azote liquide ou gazeux. La technique standard de congélation du cortex ovarien est un protocole de congélation lente avec seeding (Figure 40C). La vitrification a également été proposée pour congeler les fragments de tissu ovarien et les résultats sont prometteurs [92].

Lors de la décongélation, les fragments de tissu ovarien sont placés à 37°C pendant 5 minutes puis dans des bains successifs de concentration décroissante en cryoprotecteur.

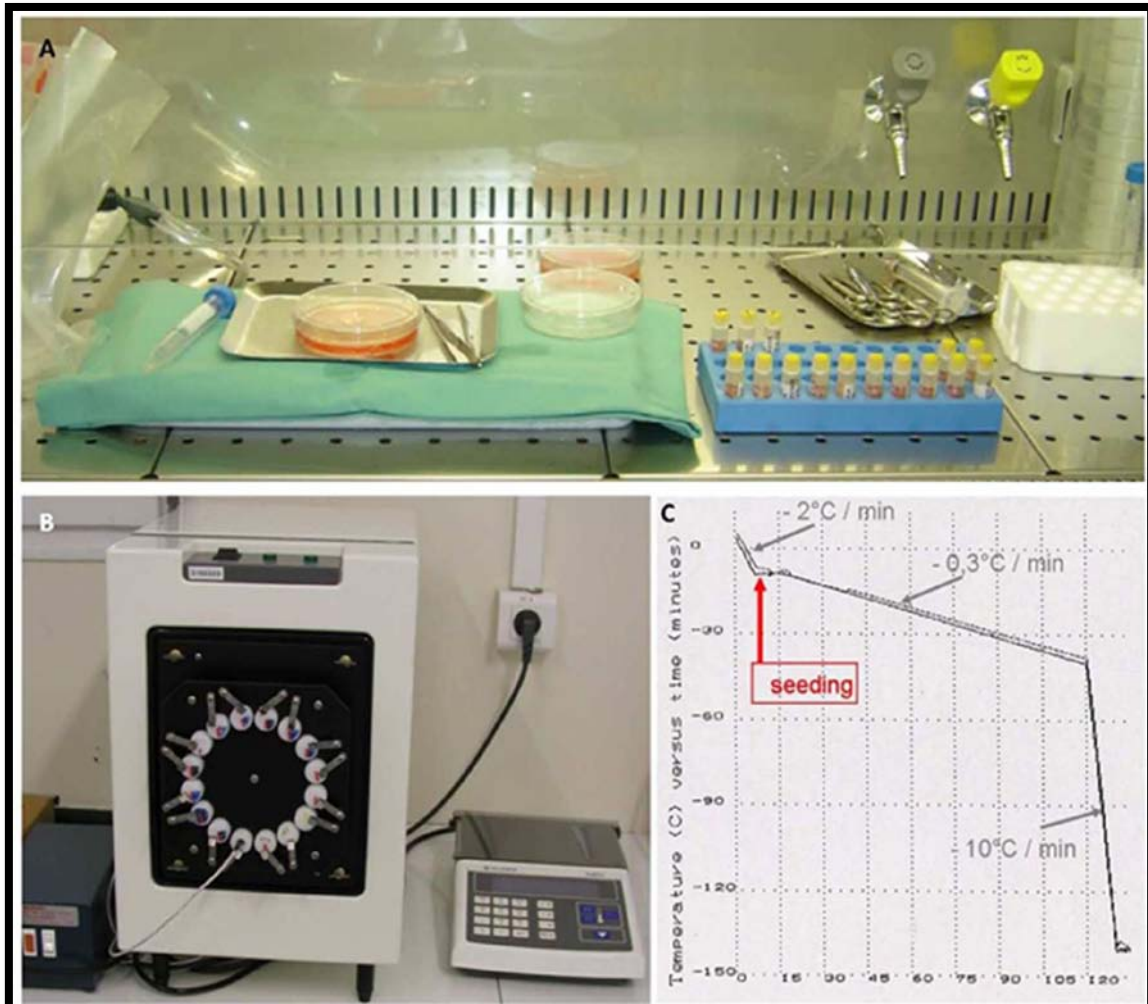
Il faut aussi tenir en compte que l'amputation du stock de follicules ne devant pas nuire aux chances de récupération spontanée de la fonction ovarienne après chimiothérapie [93].

Il n'y a pas de différence significative entre les tissus frais et vitrifiés, mais la viabilité du tissu congelé avec cryoconservation lente est moins de la moitié des tissus vitrifiés ou témoins (42%) [94]. (Figure 41)

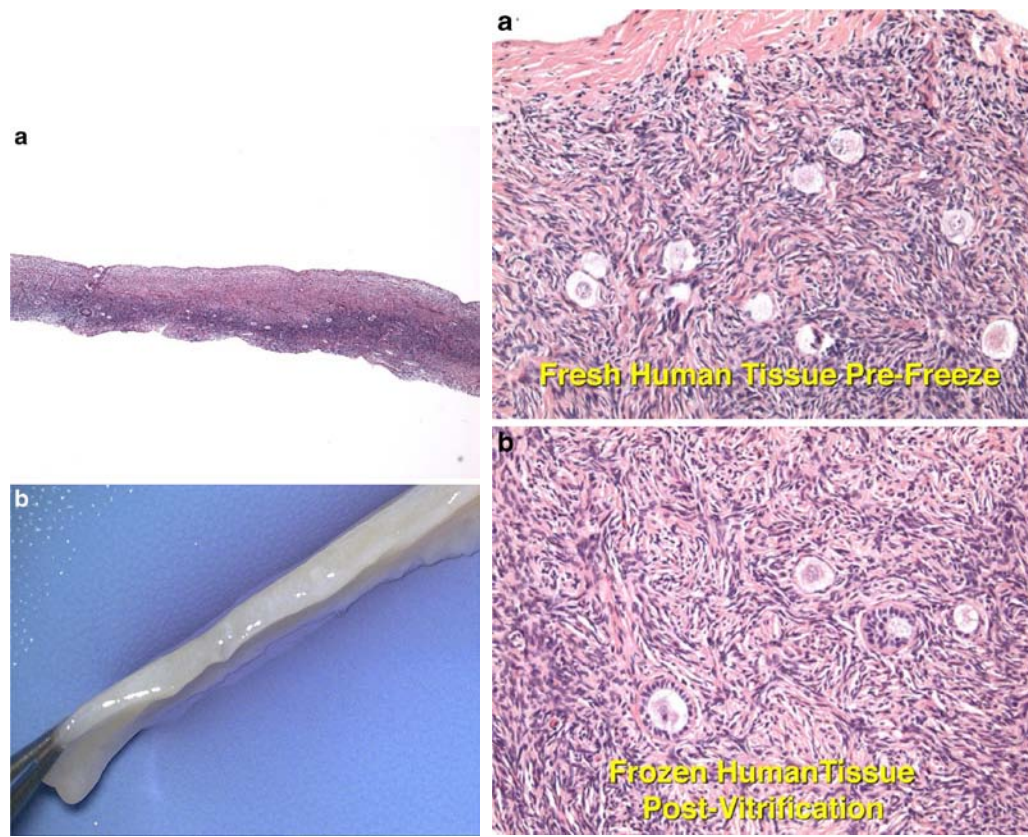
L'étude multicentrique de Donnez et al. rapporte la naissances de 12 enfants pour 60 patientes greffées, ce qui laisserait espérer un taux de naissance de 20 % par autogreffe de tissu ovarien [95]. Il n'existe malheureusement pas de registres internationaux exhaustifs pour connaître précisément le nombre de greffes et de naissances.



**Figure 39 : Différentes approches pour le prélèvement du tissu. Ovariectomie unilatérale (a),  
prélèvement partiel de la corticale  
(1 / 2-2 / 3 du cortex ovarien) (b), petites biopsies (c) [77]**



**Figure 40 : Préparation du tissu ovarien pour le protocole de congélation lente. (A) Le tissu est découpé en petits fragments puis mis au contact de la solution de congélation contenant les cryoprotecteurs. (B) Congélateur programmable. (c) Protocole de congélation lente.**



**Figure 41 : Prélèvement de la corticale avec coupe histologique, il y a pas de difference entre le tissu obtenu par décongélation lente et vitrification [94]**

#### **f.2 Techniques de réutilisation du tissu ovarien cryoconservé**

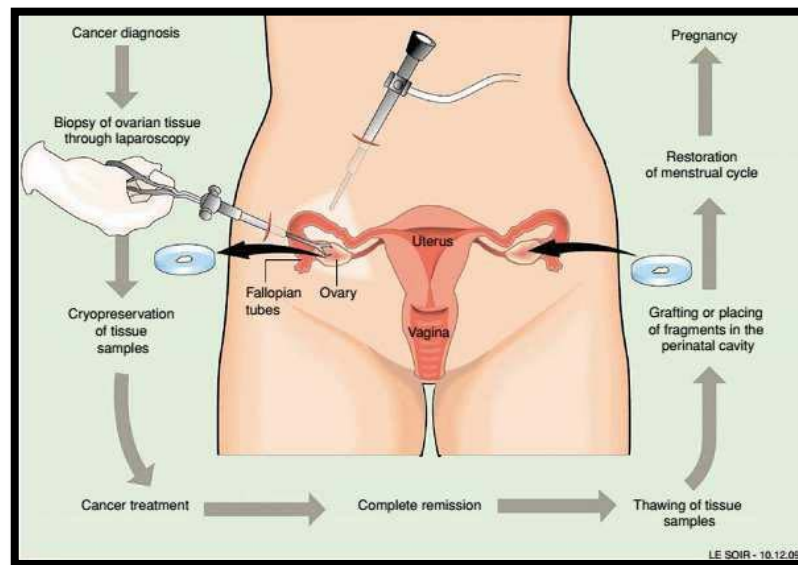
En théorie, il existe au moins trois stratégies pour permettre une folliculogénèse à partir du tissu ovarien cryoconservé : l'autogreffe de tissu ovarien, la xénotransplantation de cortex ovarien et la culture in vitro de follicules ovariens.

**f.2-3 Autotransplantation de tissu ovarien**

L'autogreffe de cortex ovarien est effectuée chez la patiente guérie de sa pathologie initiale et en IOP. La greffe peut être faite en site orthotopique ou hétérotopique.

➤ **Greffe orthotopique**

La greffe orthotopique consiste à replacer les fragments de tissu ovarien au niveau de la cavité pelvienne et permettre ainsi une reprise de la fonction ovarienne et éventuellement une grossesse si le statut féminin le permet (Figure 42).



**Figure 42 : Description des différentes étapes depuis le prélèvement ovarien pour cryopréservation jusqu'à l'autogreffe en site orthotopique et une éventuelle grossesse.**

**D'après Donnez et al. [96].**

Les fragments de cortex ovarien peuvent être greffés dans une fenêtré péritonéale (Figure 43) au niveau de la fossette ovarienne, et /ou au niveau de l'ovaire restant (Figure 44). (Figure 45).

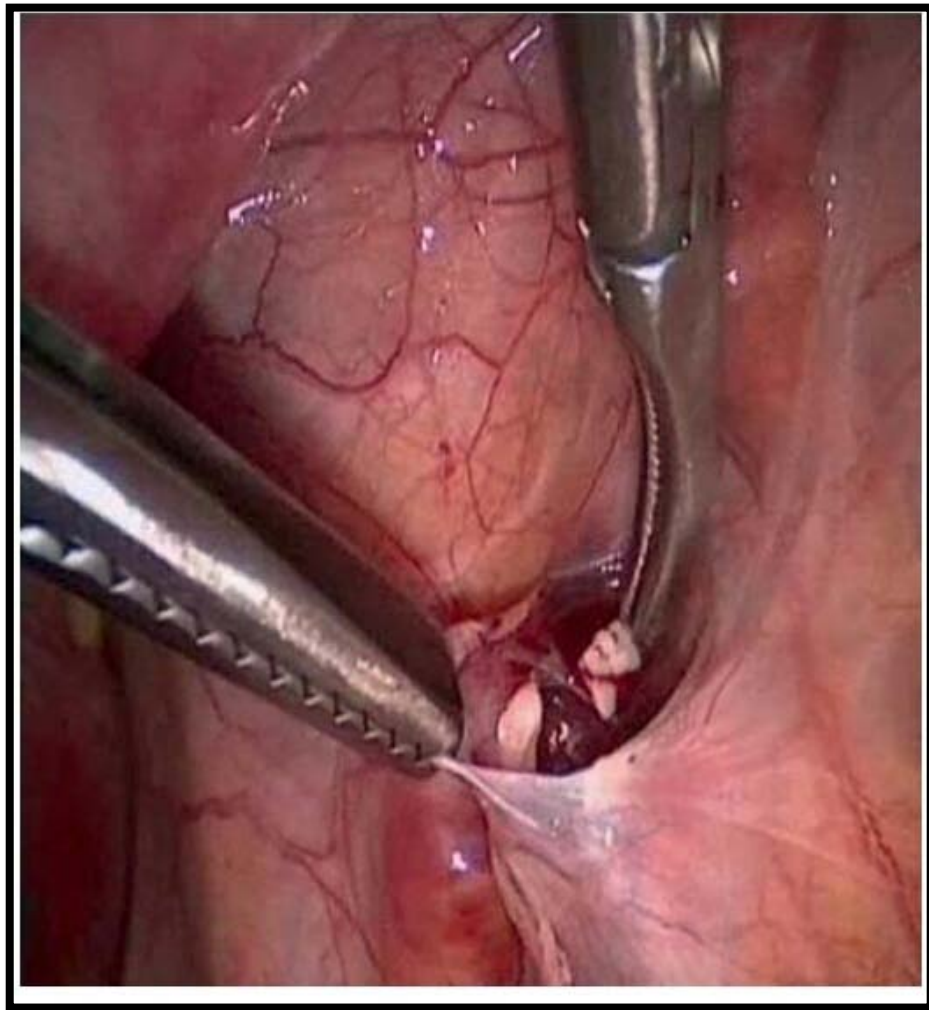
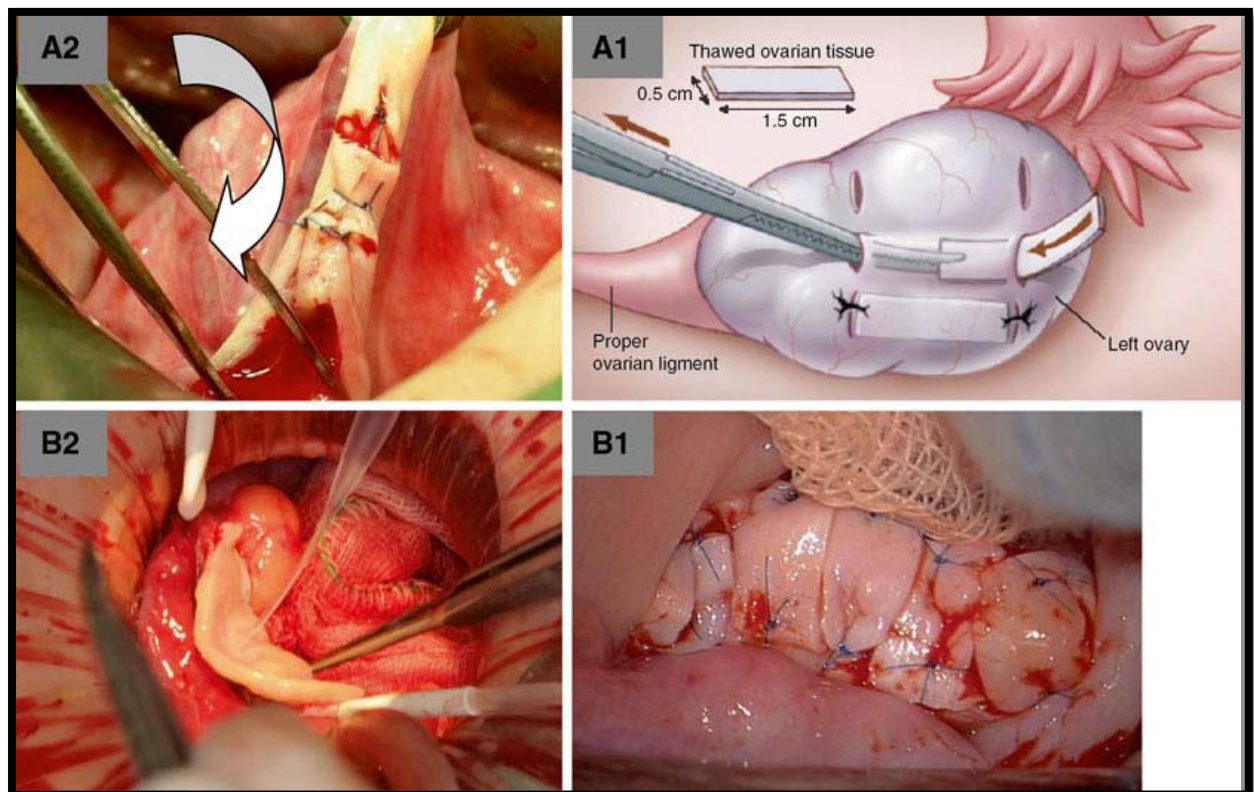
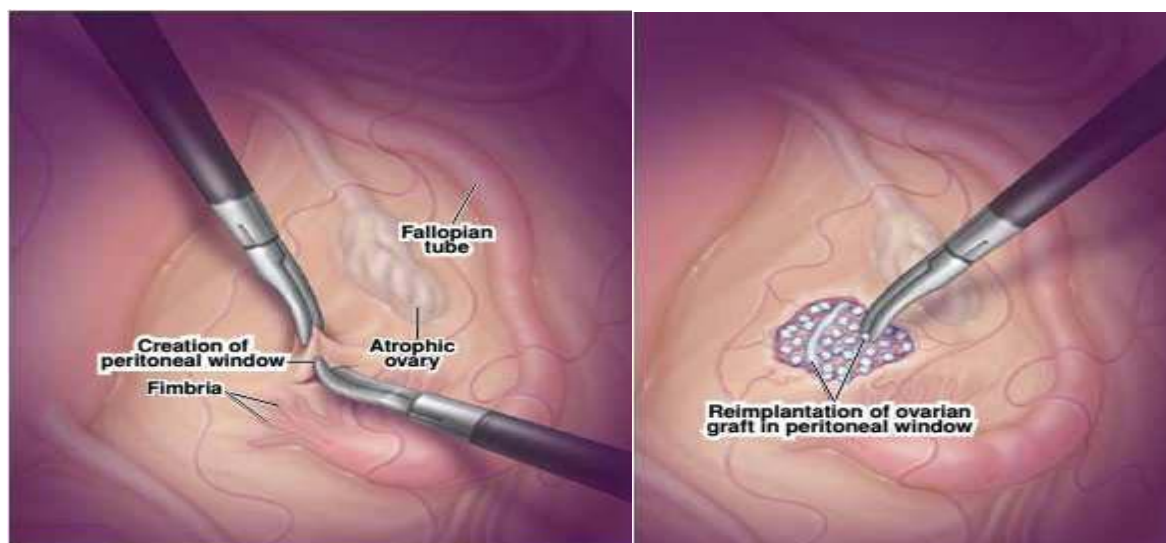


Figure 43 : Autogreffe de tissu ovarien par une fenêtre péritonéale [97]



**Figure 44 : Greffe chirurgicale orthotopique de tissu ovarien à (a) sac pariétal (laparoscopie) (b) ligament rond(laparotomie) [77]**



**Figure 45 : Transplantation de fragments de tissu ovarien cryopréservé après décongélation au sein d'une fenêtre péritonéale créée à proximité de l'ovaire restant. D'après Donnez et al. [98].**

La première naissance (Figure 46) après autogreffe de cortex ovarien a été rapportée en 2004 par l'équipe de Donnez [99]. Depuis 2004, plus d'une vingtaine de naissances ont été obtenues et publiées dans la littérature après autogreffe orthotopique de tissu ovarien cryopréservé. Ces naissances sont répertoriées dans le tableau XIV [50].

La restauration de la fonction ovarienne a lieu entre quatre et cinq mois après la greffe [100]. Le processus de folliculogenèse dure de quatre à six mois pour permettre d'obtenir un ovocyte mature fécondable, ce qui explique l'apparition des premiers follicules antraux en croissance quatre à cinq mois après la greffe. Une fonction exocrine de l'ovaire est maintenue en moyenne pendant quatre à cinq ans si la densité folliculaire est suffisante.

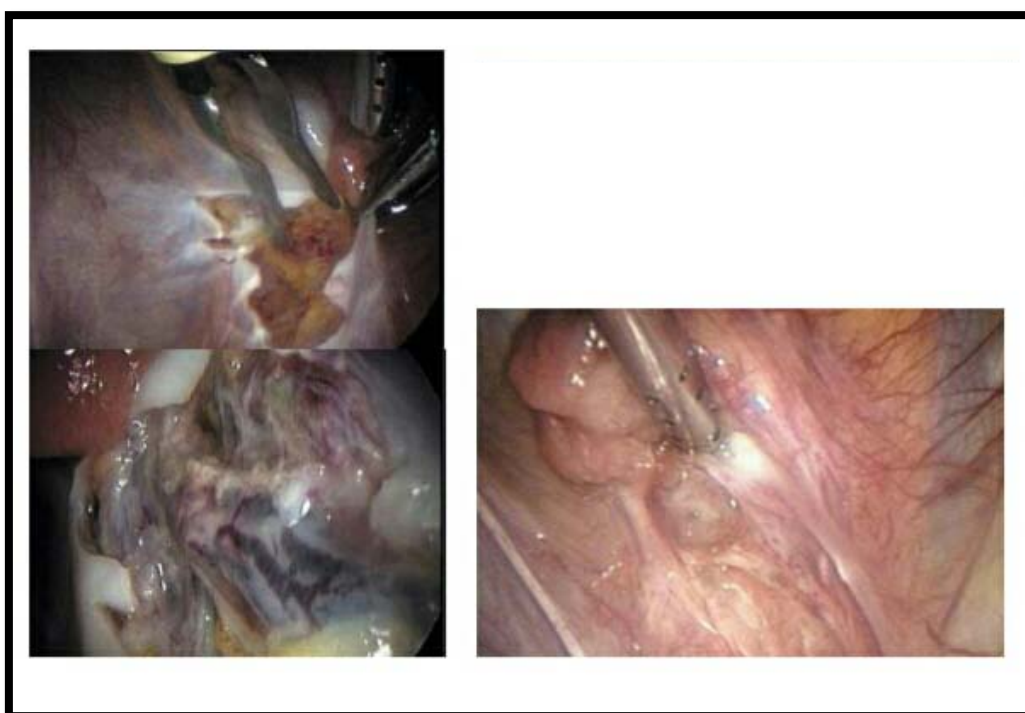
**Tableau XIV: Tableau récapitulatif des naissances par transplantation orthotopique [50]**

Référence	Age/cryo préservation	Indication	Site de greffe	Nombre d'enfant	AMP	Sexe
Donnez et al 2004	25	Lymphome de hodgkin (stade IV)	Fenêtre péritonéale	1	+	Fille
Meirow et al 2005	28	Lymphome non Hodgkinien	Sous le cortex ovarien	1	-	Fille
Demeestere et al+ 2006	24	Lymphome de hodgkin (stade IV)	Niche ovarienne et Fenêtre péritonéale	1	+	Fille
Andersen et al++++ 2008	26	Lymphome de hodgkin	Pochette ovarienne sous corticale	1	+	Garçon
Andersen et al++ 2008	27	Sarcome d'Ewing	Médullaire ovarienne	1	+	Fille
Piver et al 2009 et 2011	27	Micropolyangéite	Niche ovarienne et Fenêtre péritonéale	1	-	Fille
Roux et al 2010	20	Drépanocytose	Niche ovarienne et Fenêtre péritonéale	1	-	Fille
Sanchez-Serrano et al 2010	26	Cancer du sein	Médullaire ovarienne	2	++	2 Garçon
Ernst et al 2010	27	Sarcome d'Ewing	Médullaire ovarienne	1	-	Fille
Demeestere et al+++ 2010	24	Lymphome de hodgkin	Orthotopique	1	-	Fille
Donnez et al+++ 2011	19	Tumeur neuroectodermique	Médullaire ovarienne	1	-	Garçon
Revel et al 2011	19	Thalassémie majeure	Fenêtre péritonéale	1	+	Garçon
Andersen et al++ 2012	27	Sarcome d'Ewing	Médullaire ovarienne	1	-	Garçon
Dittrich et al 2012	25	Lymphome de hodgkin stade IIA	Fenêtre péritonéale	1	-	Garçon
Donnez et al 2012	19	Maladie inflammatoire pelvienne	Niche péritonéale	1	+	Garçon
Kawamura et al 2013	29	Insuffisance ovarienne prématurée	Fenêtre péritonéale	1	+	Garçon
Revelli et al 2013	21	Béta-thalassémie intermédiaire	Médullaire ovarienne	1	-	Fille

## Fertilité et cancers

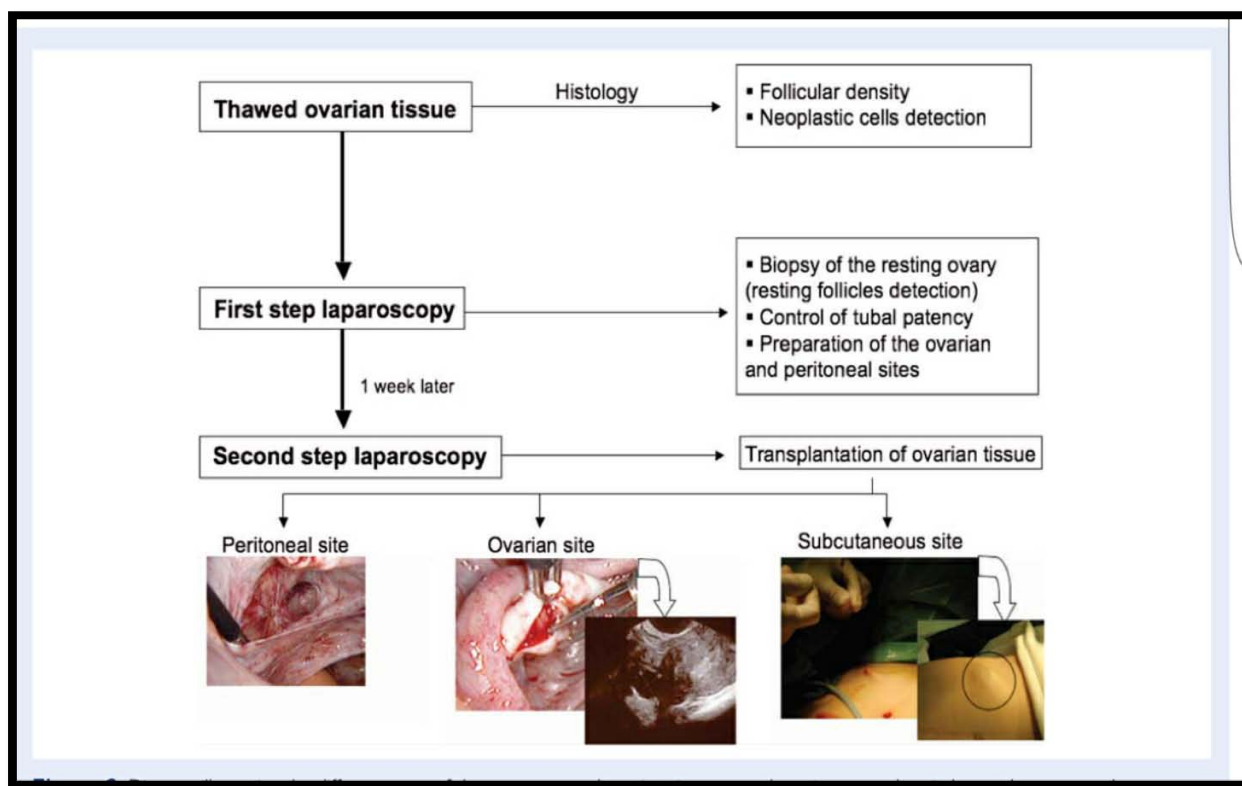
Callejo et al 2013	20	Oophorectomie	Pochette ovarienne	1	+	Garçon
Donnez et al+++ 2013	19	Tumeur neuroectodermique	Médullaire ovarienne	2	-	NR
Donnez et al+++ 2013	19	Tumeur neuroectodermique	Médullaire ovarienne	2	-	NR
Macklon et al++++ 2014	26	Lymphome de hodgkin	Pochette ovarienne sous corticale	1	+	Garçon
Macklon et al 2014	18	Hémoglobulinurie paroxystique nocturne	Pochette ovarienne sous corticale	1	-	Garçon

Les étoiles mettent en avant les patientes pour lesquelles plusieurs naissances ont eu lieu. (\*) Seconde naissance bisontinenon publiée. NR:non renseigné



**Figure 46 : la première autotransplantation de tissu ovarien cryoconservé par Donnez et al [99]**

➤ Grefe hétérotopique



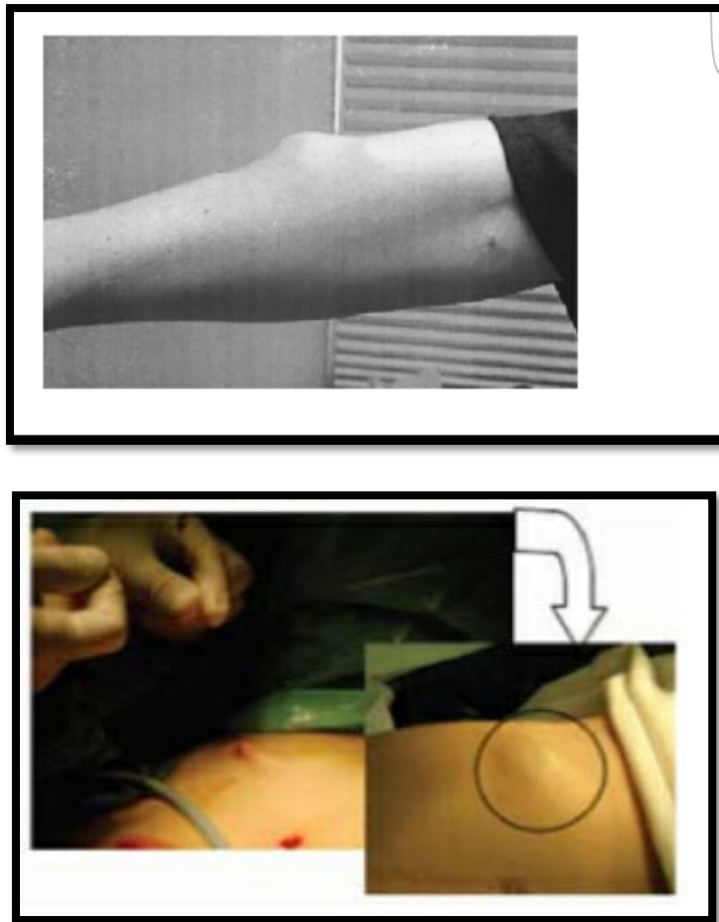
**Figure 47 : les différents sites de greffe hétérotopique [101]**

La greffe de cortex ovarien en site hétérotopique (Figure 47) est une alternative intéressante à la greffe orthotopique car elle permet d'éviter une procédure invasive et peut être proposée si le site orthotopique est contre-indiqué. De plus, elle permet une ponction plus facile des follicules. Elle peut être indiquée quand des greffes répétées doivent être effectuées [50].

De nombreux sites hétérotopiques ont été testés pour mimer au mieux l'environnement ovarien et pouvoir collecter facilement les ovocytes : greffe en sous-cutané

au niveau de l'abdomen dans la région sus-pubienne, de l'avant-bras (Figure 48), de la hanche ou du sein. Le site optimal pour la transplantation hétérotopique de tissu ovarien humain n'a pas encore été trouvé. Bien que le tissu ovarien cryopréservé soit facilement transplantable en site hétérotopique, l'obtention d'ovocytes sains en vue d'une AMP reste très compliquée. La folliculogénèse s'avère difficile et les ovocytes issus de tissu ovarien greffé en site hétérotopique sont en général de mauvaise qualité. Ces mauvais résultats peuvent s'expliquer par des contraintes mécaniques locales, une température non adaptée et des facteurs environnementaux locaux notamment paracrines [50].

Le rétablissement de la fonction endocrine après transplantation hétérotopique de tissu ovarien cryopréservé a été démontré [102]. La durée de la reprise de la fonction ovarienne varie de 4 à 84 mois après greffe hétérotopique de tissu ovarien [103].



**Figure 48 : Greffe hétérotopique du tissu ovarien [101]**

➤ **Autotransplantation d'ovaire entier**

La greffe de cortex ovarien cryopréservé étant avasculaire, la réussite de ce type de greffe dépend fortement de la néovascularisation au niveau des greffons. La meilleure solution serait de transplanter l'ovaire entier en réalisant une anastomose vasculaire qui permettrait la revascularisation immédiate de l'organe [104].

### ➤ Risque de métastases ovariennes

Le principal risque lié à l'autogreffe de cortex ovarien ou l'autotransplantation d'un ovaire entier, est la transmission de cellules malignes par le greffon. Le risque de métastases ovariennes est différent selon la pathologie initiale de la patiente : risque élevé (leucémies), risque modéré (sarcome d'Ewing) ou risque faible (lymphome de Hodgkin) (Tableau XV).

**Tableau XV : Risque de métastases ovariennes en fonction du type de pathologie néoplasique. D'après Dolmans et al [105].**

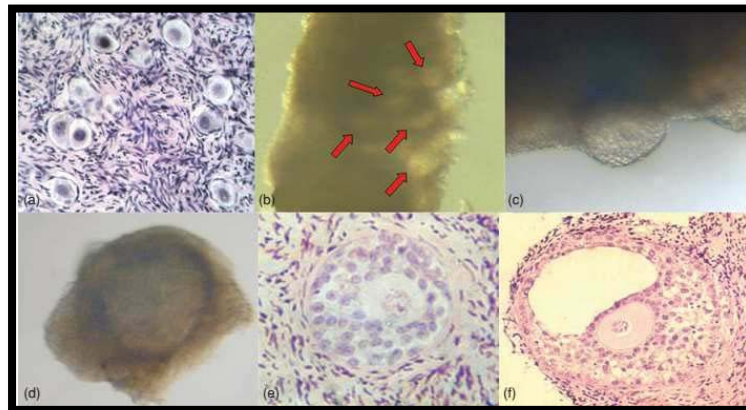
Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Leucémie	Cancer du sein stade IV	Cancer du sein stade I et II
Neuroblastome	Cancer du colon	Carcinome spinocellulaire de l'utérus
Lymphome de Burkit	Adénocarcinome de l'utérus	Lymphome de Hodgkin
	Lymphome de Hodgkin	Carcinome ostéogénique
	Sarcome d'Ewing	Rhabdomyosarcome
		Tumeur de Wilms

### f.2-2 Culture in vitro de tissu ovarien

Une approche, qui éviterait tout risque de transmission de cellules malignes par l'intermédiaire des greffons, est la croissance et la MIV de follicules ovariens congelés/décongelés. Cette technique permettrait d'obtenir des ovocytes matures capables d'être fécondés in vitro. Dans l'espèce humaine, des études sur la croissance et la MIV de follicules ovariens ont été rapportées mais aucune folliculogenèse complète n'a pu être obtenue. Le manque de connaissances sur les mécanismes intimes du développement folliculaire et de ses régulations compliquent la mise au point de milieux et de conditions adaptés à la culture in vitro des follicules ovariens humains [50].

A ce jour, il existe deux approches pour la croissance et la MIV des follicules ovariens

humains : la culture d'ovaires ou d'explants ovariens (culture in situ) (Figure 49) et la culture de follicules ovariens isolés [106]. La culture in vitro d'un ovaire entier n'est pas réalisable chez l'espèce humaine compte tenu de sa taille.



**Figure 49 : Croissance folliculaire par culture in situ de tissu ovarien. D'après Telfer et McLaughlin. (a) Follicules quiescents de tissu ovarien frais fixé. (b) Après 6 jours de culture in vitro, les follicules en développement (b) apparaissent à la surface d'un fragment de cortex ovarien en culture (c) Un follicule en développement dépassant le bord d'un fragment de tissu ovarien en culture. (d) Follicule secondaire isolé mécaniquement avec la thèque en périphérie. (e) Follicule secondaire observé par histologie après 6 jours de culture au sein d'un fragment de tissu ovarien. (f) Follicule antral observé par histologie après 10 jours de culture [107].**

### **f.2-3 Xénotransplantation de cortex ovarien humain**

La xénotransplantation de cortex ovarien chez la souris immunodéficente a été utilisée comme une stratégie pour restaurer la fertilité chez des patientes atteintes de cancer avec risque de réintroduction de la maladie par autogreffe de tissu ovarien. Des xénogreffes de cortex ovarien cryopréservé provenant de jeunes filles prépubères ont été réalisées et ont

permis d'observer un développement folliculaire et même l'obtention d'un ovocyte au stade MII [108].

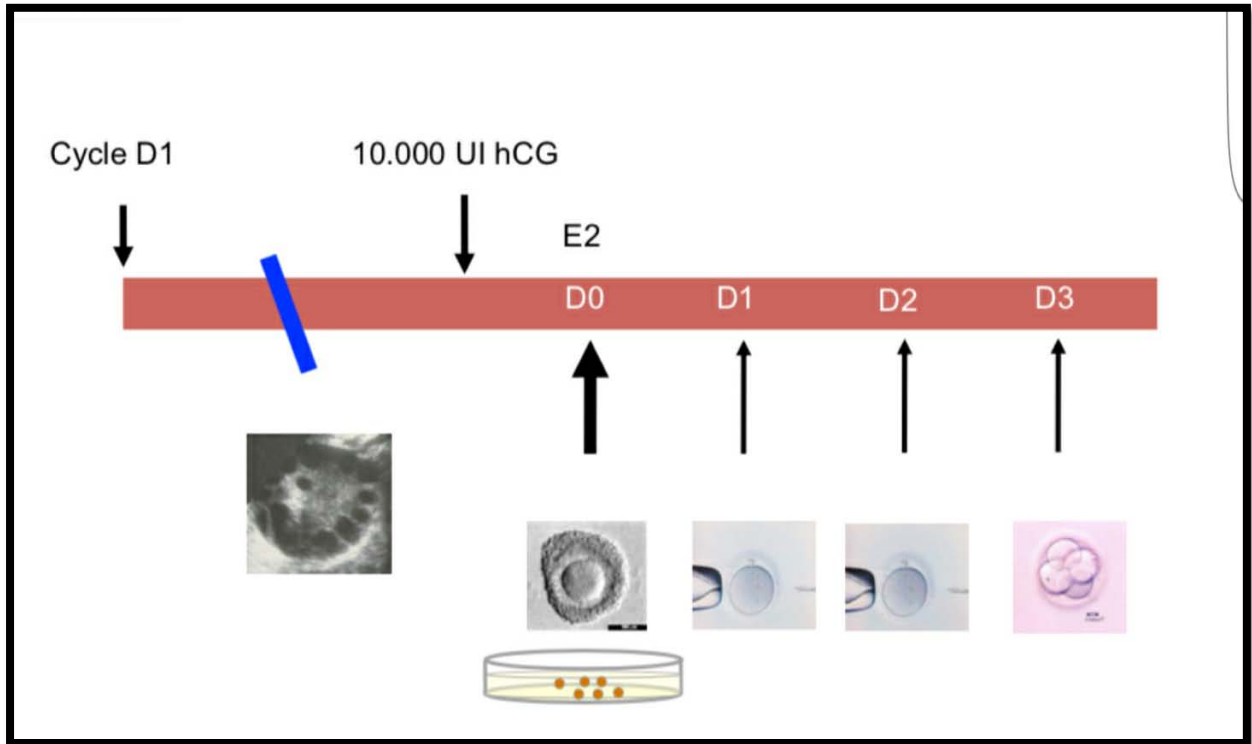
g. **La maturation in vitro (MIV) :**

Elle s'adresse aux patientes pubères ayant une réserve ovarienne satisfaisante. [57]

Elle ne nécessite pas ou peu de stimulation ovarienne et peut donc être proposée sans délai et en cas de lésion hormono-dépendante. Les ovocytes sont prélevés des follicules antraux, quel que soit le moment du cycle, pour ensuite bénéficier d'une maturation in vitro (MIV). Cette technique est réalisable dans l'urgence (moins d'une semaine), et semble être la moins risquée, surtout en cas de chimiothérapie néoadjuvante, quand la tumeur est encore en place [109]. Les ovocytes recueillis par voie transvaginal sous contrôle échographique seront maturés au laboratoire de biologie de la reproduction (Figure 50), en vue d'une vitrification d'ovocytes matures ou d'embryons.

Enfin elle peut être associée à une cryoconservation de tissu ovarien. Chez la jeune fille pré-pubère, en cas de cryoconservation de tissu ovarien, un prélèvement d'ovocytes immatures en vue de MIV peut s'effectuer ex vivo directement sur la pièce de tissu ovarien. Le recul de cette technique en oncologie est limité [57].

A ce jour, les taux de grossesses sont inférieurs à ceux obtenus après stimulation ovarienne, mais cette technique, encore expérimentale, semble prometteuse [110].



**Figure 50 : Les cycles de la MIV**

**h. Les techniques de stimulation ovarienne utilisées pour la préservation de la fertilité**

La stimulation ovarienne est une technique maîtrisée et fait appel à des protocoles validés depuis plusieurs années ou décennies en AMP, dans le but d'obtenir des ovocytes matures qui pourront être cryoconservés ou mis en fécondation afin d'obtenir des embryons.

La stimulation ovarienne, en vue d'une cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire dans le cadre d'une préservation de la fertilité, s'adresse à des patientes pubères pour lesquelles le délai de cette prise en charge est compatible avec la mise en route du traitement gonadotoxique (en général de l'ordre de deux à trois semaines pour une stimulation permettant d'obtenir des ovocytes matures) [111].

### **h.1 Protocoles de stimulation ovarienne**

#### **➤ Cancers non hormono-dépendants**

La majorité des protocoles utilisés sont basés sur l'utilisation d'antagonistes de la GnRH [88], qui donnent des résultats similaires aux protocoles classiques faisant appel aux agonistes de la GnRH [112] en termes de qualité embryonnaire, taux de grossesse et naissances vivantes. L'utilisation des antagonistes diminue le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne [112], les patientes devant immédiatement débiter leur traitement gonadotoxique après le recueil ovocytaire.

Dans le cadre de la préservation de la fertilité, il n'est souvent pas possible de pouvoir attendre que la patiente soit en début de cycle pour initier la stimulation ovarienne. Dans le contexte de cancer la situation idéale reste de stimuler avant toute chimiothérapie [76].

Les résultats, provenant éventuellement de méta-analyses, ont clairement montré que le nombre d'ovocytes recueillis et la qualité embryonnaire étaient clairement diminués chez les femmes ayant été soumises à une chimiothérapie préalable [113].

L'administration d'antagonistes de la GnRH en phase lutéale induit la lutéolyse, et donc la survenue des règles 2 à 4 jours plus tard. Le début de l'administration de la FSH exogène peut alors débiter 4 jours après le début des antagonistes de la GnRH. Une étude a montré que ce type de protocole permet d'améliorer le nombre d'ovocytes recueillis, le taux d'implantation et de grossesse chez les mauvaises répondeuses comparativement aux résultats obtenus avec un protocole agoniste long [114]. Certains ont proposé de débiter la stimulation ovarienne parallèlement à l'induction de la lutéolyse afin de réduire la durée de prise en charge des patientes candidates à une préservation de la fertilité [115].

Ce nouveau type de protocole, appelé « random-start protocol », peut être commencé

à n'importe quel moment du cycle, dans le but de la préservation de la fertilité, sans compromettre le rendement et la maturité des ovocytes. Le taux d'ovocytes recueillis et le taux de fécondation ne diffèrent pas de ceux obtenus avec un protocole antagoniste débuté en phase folliculaire précoce [116]. (figure 51a)

Le random-start aide surtout à empêcher le retard significatif du traitement du cancer et le potentiel d'augmentation du stress psychologique pour le patient et l'oncologue, qui peut conduire les patientes à renoncer à la préservation de la fertilité [116].

En Tunisie, une équipe [117] (Figure 51b) a fait des avancées remarquables dans l'utilisation du Random-start et ont obtenu des résultats très satisfaisants. Le modèle a été présenté comme tel :

- Si la patiente s'était présentée en début de phase folliculaire, la stimulation ovarienne était débutée immédiatement.
- Si la patiente s'était présentée durant la phase lutéale (attestée par un corps jaune en échographie et l'absence d'un follicule dominant), la stimulation était démarrée immédiatement.
- Si la patiente s'était présentée en phase folliculaire tardive (attestée par un follicule dominant de plus de 14 mm en échographie), un déclenchement de l'ovulation était réalisé par une administration d'HCG recombinante, et la stimulation était débutée deux jours plus tard.
- La stimulation ovarienne était réalisée soit avec des gonadotrophines recombinantes, soit avec des gonadotrophines d'origine urinaire (Human Menopausal Gonadotrophins).

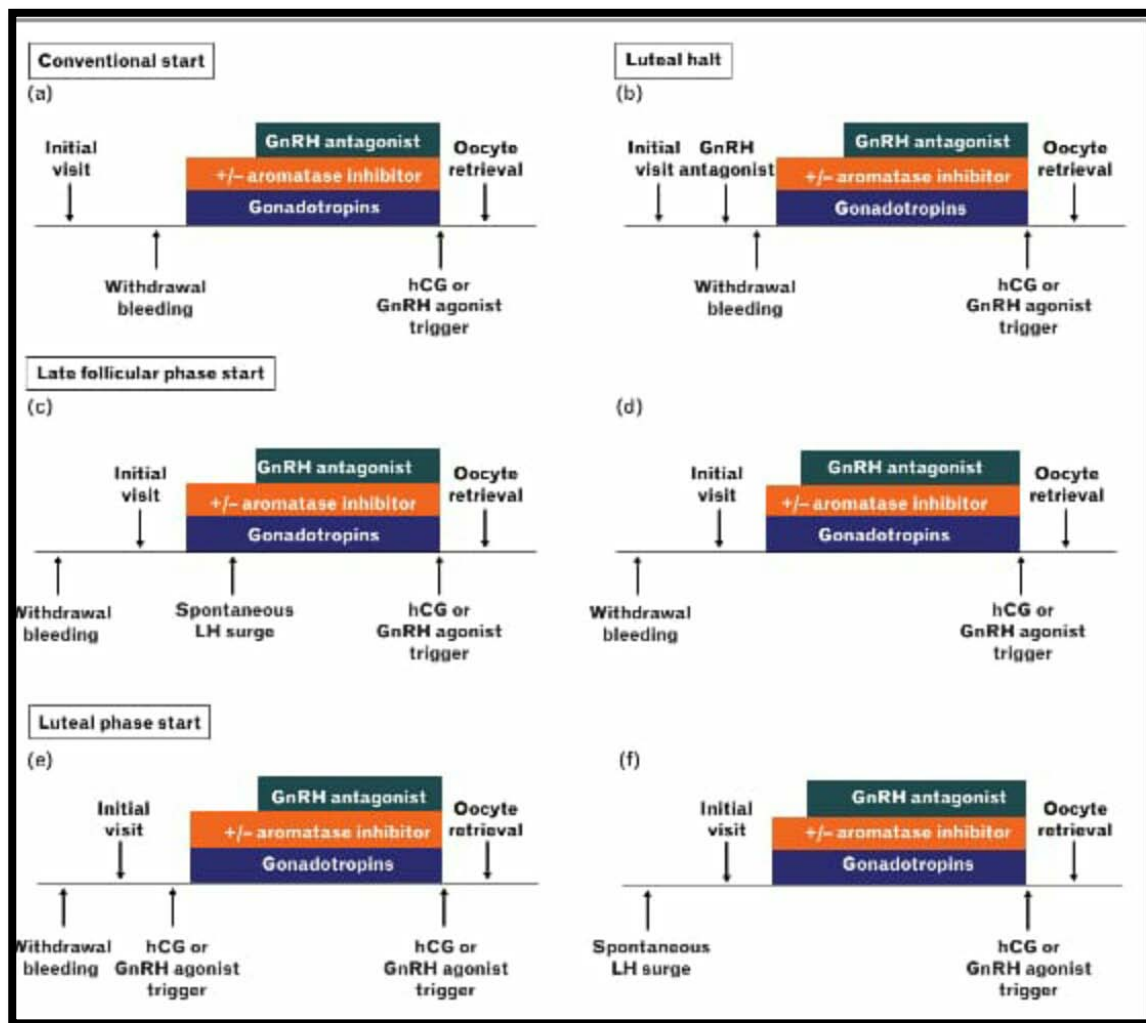


Figure 51a : Protocoles de stimulation ovarienne[116]

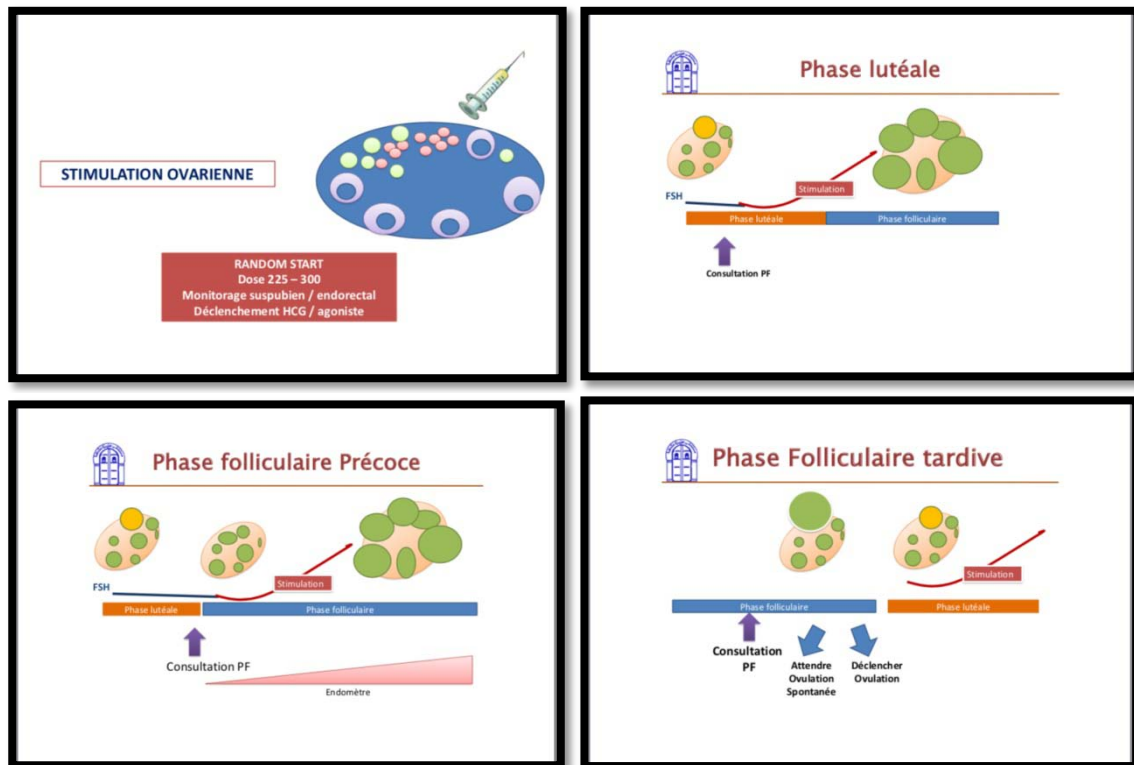


Figure 51b : Protocole Random-Start [117]

➤ Les cancers hormono-dépendants :

Pour les patientes présentant une pathologie hormono-dépendante comme le cancer du sein, les taux d'œstradiol obtenus par la stimulation ovarienne peuvent être à risque [118]. Il a donc été nécessaire de développer des protocoles spécifiques pour minimiser les conséquences de l'augmentation du taux sérique d'œstradiol.

Oktay et al. [119], Hakan Cakmak et al. [116] ont décrit le protocole de stimulation ovarienne associant un inhibiteur de l'aromatase (par exemple le Létrozole) aux gonadotrophines comme un protocole sûr et sécurisé permettant d'obtenir un nombre satisfaisant d'ovocytes matures sans pour autant atteindre des taux plasmatiques élevés d'œstradiol. Aucune différence significative entre les patientes ayant subi une stimulation

ovarienne par l'association du Létrozole aux gonadotrophines et les patientes stimulées par d'autres protocoles, n'a été observée concernant de nombre d'ovocytes et d'embryons congelés.

Pour l'équipe tunisienne [117] aussi, en cas de cancer hormono-sensible (cancer du sein), un traitement par Létrozole à raison de 5 mg/jour était associé à la stimulation ovarienne et poursuivi 5 jours après la ponction folliculaire. Ils ont réussi à garder le taux d'E2 relativement bas.

### **h.2 Le recueil des gamètes :**

Généralement la ponction folliculaire est programmée 36 heures après le déclenchement de l'ovulation.

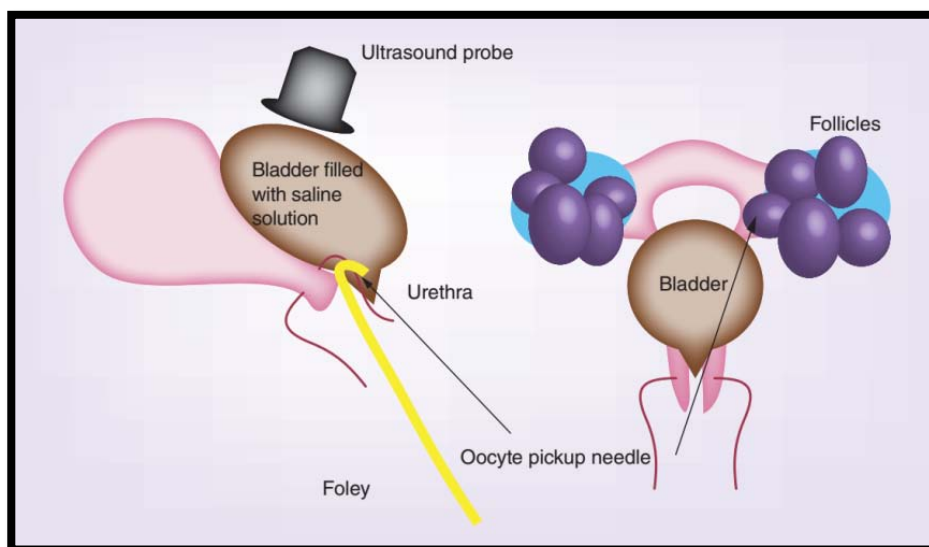
Elle est réalisée sous anesthésie générale par voie Trans-Vaginale (TV) (dans ce cas, à l'aide d'une aiguille montée sur une sonde d'échographie endovaginale).

Pour les filles mineures et vierges, la ponction transvaginale est discutée cas par cas avec la jeune fille et ses parents selon sa maturité et ses convictions religieuse, puisque c'est un geste médical qui touche l'intime [120].

Pour remédier à ce problème, Khrouf, Braham, Bouyahia et al. [121] ont offert aux patientes la technique de ponction par voie Per Uréthrale Trans-Vésicale (PUTV). (Figure 52)

La ponction PUTV est réalisée en ambulatoire sous anesthésie générale, l'aiguille est introduite dans l'urètre protégée par une sonde de Foley puis à travers la vessie ce qui permet de ponctionner les follicules sous écho-guidage sus pubien [121].

Dans cette étude, ils ont montré que l'approche PUTV pour la récupération des ovocytes est sûre et efficace dans le contexte d'oncofertilité [121].



**Figure 52 : La ponction perurétrale transvésicale PUTV [121]**

**i. Techniques futures**

**i.1 Ovaire artificiel**

Une alternative pour obtenir des ovocytes matures est la création d'un ovaire artificiel. L'isolation de follicules et leur transfert au sein d'une matrice pour créer un ovaire artificiel permettrait d'éliminer le risque de transmission de cellules cancéreuses lors d'une autogreffe de tissu ovarien. Les follicules préantraux peuvent être facilement isolés avant ou après CTO sans influencer leurs capacités à survivre et se développer in vitro [122]. Pour pouvoir greffer des follicules ovariens isolés, l'ovaire artificiel doit être créé dans le but de fournir un support aux follicules et d'offrir un environnement permettant la survie et le développement folliculaires : maintien de leur structure 3D et des interactions ovocytes-cellules de la granulosa. L'étude la plus récente a montré une survie et croissance de follicules murins encapsulés dans l'ovaire artificiel une semaine après xéno greffe [123]. Le prochain objectif pour les auteurs est de montrer des résultats équivalents après xéno greffe de follicules ovariens humains.

### i.2 Cellules souches ovariennes

La découverte de cellules souches ovariennes a entraîné la remise en question du dogme selon lequel le stock de follicules primordiaux est fixé à la naissance (Figure 29) et qu'il n'y a pas dans l'ovaire adulte de néo ovogenèse. Une origine extra ovarienne de ces cellules a été évoquée en 2005 mais révoquée en 2006 [124]. Ce n'est qu'en 2009 que Zou et al. ont réussi à obtenir la naissance de souriceaux à partir d'ovocytes issus de cellules germinales souches dérivées d'ovaires post nataux [18].

Chez l'humain, le concept a été introduit en 2005 par Bukovsky et al. : Cette équipe a réussi à obtenir en culture des structures « follicules like » à partir de l'épithélium de surface d'ovaires adultes [125]. Ces résultats ont par la suite été confirmés [126]. Ce n'est qu'en 2012 que l'équipe de Tilly a appliqué au modèle humain la technologie développée sur le modèle murin [19]. Cette équipe a réussi à isoler, cultiver et former des structures folliculaires primaires après injection d'OSC d'origine murine et humaine dans le tissu ovarien xénotransplanté à des souris immunodéficientes. Le protocole de la technique d'isolation, culture et propagation des OSC a été publié en 2013 [127] Ces OSC sont extrêmement rares puisqu'elles constituent environ 0,014% de l'ensemble des cellules constituant un ovaire murin [19]. Le développement de systèmes de culture multi-étapes pourrait être une option intéressante pour produire des ovocytes matures in vitro à partir d'OSC [128].

D'autres cellules souches, comme les cellules souches embryonnaires (ESC pour embryonic stem cells) et cellules souches pluripotentes induites (iPSC pour induced pluripotent stem cells), peuvent être transformées en cellules germinales primordiales [129]. L'efficacité de la procédure est faible (environ 3,9%).

Ces différentes approches ouvrent de nouvelles perspectives pour la restauration de la

fertilité chez des patientes qui ont une faible réserve ovarienne ou pour les patientes qui n'auraient pas pu bénéficier d'une préservation de leur fertilité.

### **i.3 L'AMH recombinante :**

Ces expériences sont en faveur du rôle protecteur de l'administration d'AMH sur la perte folliculaire induite par le Cy. Les mécanismes moléculaires sous-tendant cet effet sont en cours d'exploration. L'AMH recombinante serait ainsi une nouvelle option dans l'arsenal thérapeutique de la préservation de la fertilité féminine [130].

### **6.3 Indications :**

Les indications de préservation de la fertilité sont constituées actuellement de pathologies néoplasiques (hémopathies malignes et tumeurs solides) mais également de pathologies non néoplasiques, qui nécessitent la mise en œuvre d'un traitement hautement gonadotoxique, qu'il s'agisse d'une chirurgie ovarienne mutilante, d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie, ou d'un traitement conditionnant pour greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces traitements peuvent être administrés seuls ou en association.

Afin de définir une stratégie de PF individualisée, il faut prendre en compte différents éléments [90] :

- l'âge de la patiente
- le type de pathologie
- les éventuels traitements prévus : dose totale, type(s) de molécule(s), association de molécules, rythme d'administration
- le degré d'urgence pour la réalisation de la PF
- le statut pubertaire de la patiente
- le statut folliculaire ovarien (réserve ovarienne) évalué grâce au compte des follicules antraux et le dosage de l'hormone anti-Müllérienne (AMH) sérique

## Fertilité et cancers

---

- la présence d'un partenaire masculin
- la possibilité d'une atteinte ovarienne par une pathologie qui contre-indiquerait une éventuelle greffe
- le choix de la patiente

a. **Indication de préservation de la fertilité féminine selon les pathologies :**

a.1 **Pathologies malignes**

Les pathologies malignes sont les indications les plus fréquentes nécessitant la mise en place de mesures de préservation de la fertilité. Elles sont listées dans le Tableau ci-dessous : (Tableaux XIV) :

**Tableau XIV : Indications pour la préservation de la fertilité en cas de pathologies malignes. D'après Donnez et al. [98].**

Maladies pelviennes		Maladies non pelviennes	Maladies systémiques
Pathologies non gynécologiques	Pathologies gynécologiques		
Sarcome pelvien	Cancer primitif du col de l'utérus	Cancers des os (Ostéosarcome, sarcome d'Ewing)	Lymphome de hodgkin
Sacroblastome	Cancer primitif du vagin	Cancer du sein	Lymphome non hodgkinien
Rhabdomyosarcome	Cancer primitif de la vulve	Mélanome	Leucémies
Tumeurs du sacrum	Carcinome ovarien (Stade IA)	Neuroblastome	Médulloblastome
Tumeurs recto-sigmoïdiennes	Tumeurs borderline de l'ovaire	Cancer de l'intestin	

## Fertilité et cancers

---

### a.2 Pathologies non malignes

Le Tableau XV propose une liste des différentes indications de préservation de fertilité en cas de pathologies non cancéreuses.

**Tableau XV : Indications pour la préservation de la fertilité en cas de pathologies non malignes. D'après Duranteau L. [131].**

Ovariectomie uni-ou bilatérale	Pathologies à risque d'altération prématurée de la fonction ovarienne	Préalable à la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour des pathologies non malignes
Tumeurs ovariennes non malignes	Anomalies chromosomiques : syndrome de Turner ect...	Maladies hématologiques non malignes : drépanocytose, thalassémie, anémie aplasique
Endométrioses, pathologies pelviennes, inflammations diffuses	Galactosémie congénitale	Maladies auto-immunes n'ayant pas répondu aux traitements immunosuppresseurs
Ovariectomie préventive (Mutations BRCA-1 ou BRCA-2)	Dysgénésie gonadique	
	Maladies inflammatoires traitées par immunosuppresseurs pouvant conduire à une IOP : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, maladie de Behcet, granulomatose de Wegener	

### b. Indication de préservation de la fertilité féminine selon l'âge :

#### b.1 Pour les patientes pré-pubères :

Pour les patientes prépubères, la seule technique envisageable est le prélèvement de tissu ovarien en vue d'une cryopréservation. Certaines équipes réalisent une MIV à partir des ovocytes immatures prélevés ex vivo sur la pièce d'ovariectomie [132]. Si des ovocytes immatures peuvent être récupérés chez des enfants âgées de moins de 5 ans, le potentiel réel de ces gamètes reste inconnu à ce jour. Seul un cas de cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne chez une jeune pré-pubère atteinte d'un syndrome myélodysplasique a été rapporté par une équipe américaine avec d'ailleurs réponse ovarienne satisfaisante (18 ovocytes matures) [133].

Le risque de SHO est élevé et il existe de nombreuses inconnues. En effet, la dose à employer est difficile à déterminer du fait de l'impossibilité de se fier aux marqueurs de la réserve ovarienne que sont le compte des follicules antraux et l'AMH, tous deux évalués chez des patientes pubères. De plus, l'efficacité d'un déclenchement par GnRHa chez de jeunes patientes à l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique immature est mise en doute. Enfin, la ponction ovocytaire se fait par voie vaginale écho-guidée, ce qui peut constituer un frein au recours à cette technique chez une adolescente vierge [90].

#### b.2 Pour les patientes pubères :

Après la puberté, l'ensemble des techniques de PF pourra s'envisager. Si le traitement doit être débuté en urgence, une fécondation ovocytaire/ embryonnaire après MIV est réalisable, idéalement associée à une cryopréservation de tissu ovarien. En revanche si une expectative de 10—15 jours est possible, il conviendra dans la mesure du possible de réaliser une stimulation ovarienne en vue d'une cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire [90].

### **c. Cas particuliers**

#### **c.1 Cas particuliers des pathologies hormono-dépendantes :**

Pour les pathologies œstrogéno-dépendantes, faisant contre-indiquer la stimulation ovarienne, seules la congélation ovocytaire en cycle naturel ou naturel, médi cryopréservation de tissu ovarien ou la MIV sont théoriquement possibles. En effet, l'hyperœstradiolémie induite par l'administration de gonadotrophines exogènes risque de stimuler les cellules malignes porteuses de récepteurs des œstrogènes ou d'aggraver une pathologie dépendante de ces stéroïdes (cancer du sein, lupus érythémateux disséminé, autre pathologie à fort risque thrombo-embolique...) [90].

L'influence ponctuelle de concentrations sériques supra-physiologiques reste mal connue mais le principe de précaution prévaut et il n'est pas recommandé de réaliser une stimulation ovarienne conventionnelle chez ces patientes. C'est le faible rendement des techniques proposées et/ou leur caractère expérimental qui ont conduit à l'émergence de nouveaux protocoles de stimulation ovarienne, utilisant le létrozole ou le tamoxifène détaillés précédemment. Ils permettent ainsi une optimisation de la technique de PF en octroyant la possibilité de bénéficier d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire [90].

#### **c.2 Cas particulier du cancer du sein :**

Comtet et al. [134] ont résumé les stratégies de PF dans le cancer du sein (Figure 53). La cryopréservation de tissu ovarien dans un contexte de cancer du sein ne semble pas associée au risque de réintroduction de cellules maligne après greffe [90]. En revanche, la place du prélèvement de tissu ovarien dans le cancer du sein fait l'objet de controverses. En effet, la toxicité des protocoles de chimiothérapie employés dans le cancer du sein est mal connue. Il faut cependant prendre en considération le fait que le protocole FEC (6 cycles) induit une aménorrhée chez moins de 20 % des femmes de < 30 ans [90]. Or, le

## **Fertilité et cancers**

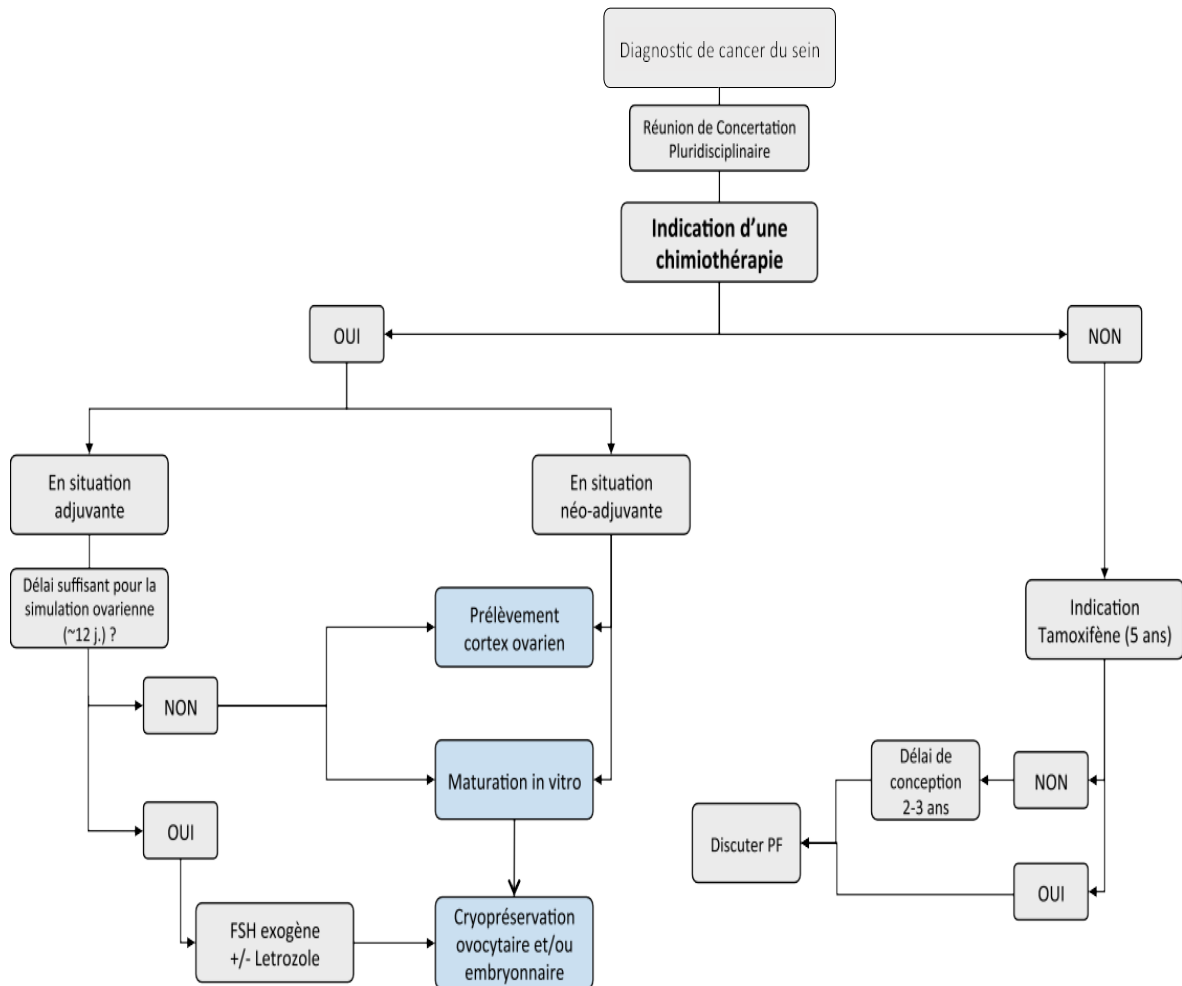
---

prélèvement de tissu ovarien représente un risque non négligeable d'amputation de la réserve ovarienne, pouvant nuire aux chances de récupération de la fonction ovarienne et d'une fertilité naturelle chez ces patientes [90].

Si une chirurgie première est envisagée, un délai suffisant entre la chirurgie et la chimiothérapie permet la réalisation d'une stimulation ovarienne. En effet une fois la tumeur retirée, les oncologues donnent souvent leur accord pour réaliser une stimulation ovarienne. Des grossesses ont ainsi été obtenues chez des patientes ayant survécu à un cancer du sein à partir de leurs ovocytes vitrifiés. Il n'existe pas de différence de taux de survie en cas de délai < 4 semaines avant la chimiothérapie. Au-delà, on observe une diminution de 15 % des taux de survie par mois de délai avant le début de la chimiothérapie. Mais il faut souligner l'absence d'études sur le délai idéal chez les patientes pré-ménopausées [90].

Figure 53 : Les stratégies de PF dans le cancer du sein [134].

c.3 Cas particulier de la cryopréservation de tissu ovarien:



La cryopréservation de tissu ovarien doit en théorie être réalisée avant 35 ans, en raison du déclin de la densité en follicules du tissu ovarien observé au-delà de cet âge [90]. Cette procédure ne doit pas être proposée aux femmes de > 38 ans. Anderson et al. ont proposé des critères dits d'Edinburghia de sélectionner les patientes candidates à un prélèvement de tissu ovarien [16]. En effet, cette technique devrait être réservée aux patientes dont le traitement sera fortement gonadotoxique, dans la mesure où elle implique une amputation de la réserve ovarienne et la potentielle diminution des chances de

recupération d'une fertilité naturelle à l'issue du traitement [90].

**Tableau XVI : Critères d'Edinburgh [90].**

- 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

## II. Forces et faiblesses du travail :

### 1. Force du travail :

Ce travail à l'avantage d'être la 1<sup>ère</sup> étude à l'échelle nationale qui a abordé le sujet de la préservation de la fertilité féminine et de l'oncofertilité.

Ce travail comporte 3 volets grâce auxquels on a pu cerner en totalité la problématique de l'oncofertilité :

- Une 1<sup>ère</sup> partie concernant l'analyse descriptive de manière rétrospective des dossiers des patientes jeunes atteintes de cancers: grâce à laquelle on a pu étudier leurs caractéristiques et détailler leurs prises en charge thérapeutiques au sein du CHU Mohammed VI
- Une 2<sup>ème</sup> étude qualitative qui a concerné les patientes du service d'hématologie en rémission après traitement anticancéreux. Cette étude nous a rapproché du vécu des patientes. On a eu un bon retour des patientes du fait de l'abord du sujet de la préservation de la fertilité qui restait pour elles un sujet tabou.
- Une 3<sup>ème</sup> étude qui s'est intéressée aux connaissances et pratiques des médecins. Les médecins ont exprimé clairement leur intérêt porté à la préservation de la fertilité.

Ce travail nous a permis de dégager des pistes d'amélioration de cette nouvelle discipline émergente au Maroc qui est l'oncofertilité.

## 2. Limite du travail :

### 1<sup>ère</sup> partie :

Le 1<sup>er</sup> travail présente toutes les contraintes d'une étude rétrospective, basée sur l'exploitation de données hospitalières, relative à la qualité des dossiers disponibles, notamment les dossiers incomplets, la perte de vue des patientes suivies et la qualité de conservation des dossiers.

### 2<sup>ème</sup> partie :

- ✓ Biais de perdus de vue :
  - les données qualitatives restent inconnues si la patiente n'est plus suivie.
  - Les patientes ayant refusé de participer à l'étude pour des raisons familiales ou financières, vu que la plus part des patientes résident hors Marrakech.
- ✓ Biais de mesure :
  - Nous n'avons pas effectué d'échographie endovaginale pour les patientes encore vierges.
  - L'AMH était proposée à titre externe, vu sa non disponibilité au sein du CHU Mohammed VI. Ce qui a empêché nos patientes d'effectuer ce bilan.
- ✓ Biais de sélection : puisque nous n'avons pris que les femmes suivies en hématologie.
- ✓ Biais d'information.

### 3<sup>ème</sup> partie :

Les principaux biais accompagnant ces études sont représentés essentiellement par les biais de mémoire.

Même si nos résultats ne sont extrapolables qu'à la population étudiée dans cette étude, on constate néanmoins qu'ils s'accordent aux résultats de plusieurs larges études internationales publiées.

### **III. Etat des lieux: Etude rétrospective sur dossiers**

#### **1. Fréquence :**

Les principaux cancers touchant les femmes jeunes en période pré-ménopausique sont : le cancer du sein, les hémopathies malignes (lymphome de Hodgkin), le cancer thyroïdien, le cancer utérin, le cancer de la peau (mélanome), de l'ovaire et le cancer colorectal. On constate également une augmentation de l'incidence du cancer du poumon [135].

En Tunisie, d'après une étude [117] menée au service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction de l'hôpital Aziza Othmana durant deux ans, les cancers les plus fréquents chez la femme en âge de procréer étaient les hémopathies malignes (Maladie de Hodgkin (MDH), Lymphome, leucémie) (52.5%), suivies par le cancer du sein (30%).

D'après le registre régional du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech en 2007, Chez les femmes, tout âge confondu, le cancer du sein et le cancer du col représentaient les proportions les plus élevées avec (20,6 %) et (20,3 %) respectivement, suivi du cancer colorectal avec (10,1 %) [30].

Dans notre série, les cancers gynécologiques étaient les plus fréquents (46.12%) (Le cancer du sien vient en première position (32.23%)), suivis par les hémopathies malignes (27.8%) ((Le lymphome de hodgkin (10.98%) et non hodgkinien (8.42%), LAM (5.49%)). Les cancers digestifs quant à eux représentent (9.87%), et viennent en 3ème position.

**Tableau XVII : Comparaison en fonction de la fréquence des cancers**

<b>Auteurs</b>	<b>pays</b>	<b>Année</b>	<b>Les tumeurs fréquentes</b>
Institut de veille sanitaire [135]	France	2016	le sein hémopathies malignes thyroïde, utérus mélanome ovaire colorectal
A.KAABI et al [117]	Tunisie	2017	hémopathies malignes (52.5%) sein (30%)
Association LALLA SALMA [30]	Marrakech	2007	sein (20.6%) col utérin (20,3 %) colorectal (10,1 %).
Notre étude	Maroc	2018	sein (32.23%) Hémopathies malignes (27.8%) cancers digestifs (9.87%)

## **2. l'âge :**

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patientes est de 31 ans avec des extrêmes allant de 16 à 45ans.

9% de tous les cancers sont diagnostiqués avant l'âge de 45 ans aux Etats-Unis [136].

D'après le registre américain, la probabilité de développer un cancer avant l'âge de 40 ans est estimée à 2,36 % chez les femmes avec une incidence annuelle de 59,8/100000 habitants chez ce groupe d'âge. De même, l'incidence des cancers chez les personnes de moins de 20 ans a augmenté de 12,9/100000 habitants en 1975 à 16,7/100000 habitants en 2007 [137].

L'étude tunisienne [117] ne fait pas exception, puisque l'âge moyen des patientes est de 27,47 ± 7,17 ans avec des extrêmes de 14 et 48 ans.

Ces résultats peuvent témoigner que l'incidence des cancers chez la femme jeune est en augmentation.

**Tableau XVIII : Comparaison en fonction de l'âge moyen des patientes selon la pathologie**

Auteur	pays	Année	Age moyen (ans)
A.KAABI et al [117]	Tunisie	2017	27.47
Notre étude	Maroc	2018	31

### 3. Les cancers selon la tranche d'âge :

D'après le Registre du Centre Hospitalier Hassan II de Fès [30] durant la période allant de 2004 à 2007, les cancers les plus fréquents sont représentés pour :

- ✓ Les patientes âgées de <20 ans par les cancers des organes hématopoïétiques et du SNC.
- ✓ Les patientes âgées entre 20 et 40 ans par les cancers du sein, les cancers digestifs et les cancers des organes hématopoïétiques.
- ✓ Les patientes âgées de > 20 ans par les cancers des organes hématopoïétiques et du SNC.

En Europe, les cancers les plus diagnostiqués chez les personnes jeunes âgées entre 15 et 29 ans sont les lymphomes hodgkiniens [138,139].

Le tableau suivant rapporte les données par rapport aux âges des patientes dans le travail tunisien [117] :

**Tableau XIX : Age moyen des patientes selon la pathologie.**

Maladie	Âge moyen (année)
MDH	22,18 ± 5,4
Cancer du sein	33,69 ± 5
Lymphome	26 ± 4,7
Cancer colorectal	31,83 ± 0,7
Cancer de l'ovaire	30 ± 2,9
Cancer de l'os	31,2 ± 5,2
Autres	27,62 ± 7,7

*Autres : Leucémie, rhabdomyosarcome, cancer du cavum, sclérodermie*

Les résultats de notre série concordent avec les données de la littérature, en effet, les hémopathies malignes prennent la 1<sup>ère</sup> place (11.35%) chez les femmes âgées de moins de 25ans, alors que les cancers gynécologiques et les hémopathies malignes sont respectivement majoritaire chez les femmes non ménopausées âgées de plus de 26 à 35 ans (12.45% - 10.25%). Au-delà de cet âge et jusqu'à 45 ans, on retrouve une grande prédominance des cancers gynécologiques et digestifs (30.39%).

#### **4. Couverture sociale et niveau socio-économique :**

Dans notre série, la quasi-totalité des femmes étaient ramédistes ou sans couverture sociale (95%), et avaient un bas niveau socio-économique (89%).

Si nous comparons par exemple le Maroc et la Tunisie en matière de PMA (140):  
Maroc : 33 millions d'habitants, 3 500 fécondations in vitro par an.  
Tunisie : 11 millions d'habitants, 10 000 fécondations in vitro par an.

En Tunisie la PMA est partiellement prise en charge, les CHU tunisiens ont depuis longtemps développé et enseigné la PMA. Par conséquent, ils reçoivent de nombreux couples de leur pays et même de pays voisins.

Au Maroc, les soins en rapport avec la PMA ne sont pas remboursés. Les CHU peinent à mettre en place des centres performants, alors que notre situation géographique attire aussi de nombreux couples provenant de l'Afrique de l'Ouest, faisant appel à des centres marocains [140].

Le vrai obstacle à l'émergence de la PF au Maroc est d'ordre financier. Nous devons plaider pour inclure le coût de la procédure de PF dans le forfait global de la prise en charge des cancers.

### **5. Le statut marital :**

Les patientes mariées constituent (71%), contre (29%) des patientes célibataires ou divorcées. En effet cette donnée est importante à connaître pour notre étude, puisque la présence d'un partenaire masculin est décisive pour le choix de la méthode de préservation de la fertilité si la patiente le désire [90].

### **6. Délai entre diagnostic et traitement :**

Dans notre étude le délai moyen entre le diagnostic du cancer et le début du traitement anticancéreux est de 2 à 4 semaines, ce qui laisse un temps considérable pour pouvoir proposer un moyen de préservation de la fertilité aux patientes désirantes.

Il est recommandé actuellement de donner des informations, quel que soit l'âge des patientes, sur les techniques de préservation de la fertilité en cas de traitement gonadotoxique [1].

En France, la loi de bioéthique depuis le 6 août 2004 indique qu' « en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale (...), lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée (...) » (Article L. 2141-11, Loi n°2004-800).

Le Plan cancer 2014-2019 publié par l'institut national du cancer (INCA) prévoit d'améliorer l'accès à la préservation de fertilité des personnes atteintes de cancer et souligne que l'accès à la préservation de la fertilité est garanti par les lois de bioéthique qui prévoient que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (...) peut bénéficier du recueil et de la conservation (...) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ». Il est également encadré par le dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement des cancers et par les critères d'agrément spécifiques pour la prise en charge des patients de moins de 18ans.

La question de la préservation de la fertilité doit donc être abordée avant la mise en place du traitement afin d'améliorer « la qualité de vie après cancer » et permettre ainsi à des couples de pouvoir mener à bien un projet parental par la suite [141].

Le tableau XX ci-dessous représente les différentes stratégies de préservation de la fertilité féminine en fonction de l'âge et du délai entre consultation et début du traitement anticancéreux.

**Tableau XX : Stratégie de préservation de la fertilité [61].**

Délai entre consultation et le début du traitement	<12-15jours	>12-15jours
Patientes prépubères	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	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	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	Vitrification ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne quel 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

En ce qui concerne le moment adéquat de grossesse après un traitement anticancéreux, afin d'éviter tout risque tératogène, l'idéal serait de laisser un délai de 1 an voir 2 ans après la chimiothérapie, et 3 mois après arrêt du Tamoxifène même s'il y a peu de preuve [142].

## **7. Les traitements anticancéreux :**

### **7.1 Chimiothérapie :**

Sachant que les traitements pour le cancer sont pour la plupart d'entre eux potentiellement toxiques sur la fonction de reproduction, qu'il s'agisse de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie en particulier de l'appareil reproducteur. La sévérité des lésions dépend des associations des différents traitements entre eux.

## Fertilité et cancers

Les deux tableaux ci-dessous publiés respectivement en 2010 et 2012 regroupent les différentes molécules de chimiothérapie classées en fonction du risque gonadotoxique : (Tableau XXI-XXII)

**Tableau XXI: Risque de gonadotoxicité en fonction du type de chimiothérapie. D'après Levine et al. [143].**

Risque	Traitement
Risque élevé >80%	CMF, CEF ou CAF 6 cycles chez les femmes de plus de 40 ans Cyclophosphamide 5 g/m <sup>2</sup> chez les femmes de plus de 40 ans Cyclophosphamide 7,5 g/m <sup>2</sup> chez les femmes de moins de 20 ans Agent alkylant (eg, cyclophosphamide, busulfan, melphalan) pour conditionnement prégreffe Agent alkylant (eg, cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, BCNU, CCNU) avec irradiation corporelle totale ou irradiation pelvienne Protocoles contenant de la procarbazine: MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD
Risque modéré 30-70%	CMF, CEF ou CAF 6 cycles chez les femmes de 30-39 ans AC chez les femmes de plus de 40 ans
Risque faible <20%	AC chez les femmes de 30 à 39 ans CMF, CEF ou CAF 6 cycles chez les femmes de moins de 30 ans Chimiothérapie sans alkylant: ABVD, CHOP, COP Anthracycline + cytarabine Polychimiothérapies
Aucun risque	Méthotrexate + fluorouracile Vincristine Paclitaxel, docetaxel, oxaliplatine, Irinotecan
Risque inconnu ou mal connu	Bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, erlotinib, imatinib

Abréviations : **CMF** : cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile ; **CEF** : cyclophosphamide, épirubicine et fluorouracile ; **CAF**, cyclophosphamide, doxorubicine et fluorouracil ; **BICNU** : carmustine ; **CCNU** : lomustine ; **MOPP** : méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone ; **MVPP**, méchloréthamine, vinblastine, procarbazine et prednisone ; **COPP** : cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone ; **ChIVPP** : chlorambucil, vinblastine, procarbazine et prednisone ; **EVA** : étoposide, vinblastine et doxorubicine ; **BEACOPP** : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone ; **ABVD** : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine ; **AC** : doxorubicine et cyclophosphamide ; **CHOP** : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone ; **COP** : cyclophosphamide, vincristine et prednisone.

Tableau XXII : Gonadotoxicité des agents chimiothérapeutiques, d'après Wunder et al (144)

Potentiel gonadotoxique élevé	Potentiel gonadotoxique modéré	Potentiel gonadotoxique léger ou absent
Cyclophosphamide	Cisplatine avec des dosages cumulés peu importants	Bléomycine
Chlorambucil	Carboplatine avec des dosages cumulés peu importants	Actinomycine D
Melphalan	Adriamycine (Doxorubicin)	Vincristine
Busulphan	Etoposide	Methotrexate
Moutard azotée		5-Fluoro-uracil
Procarbazine		Mercaptopurine
Dacarbazine		Protocoles de traitement pour le lymphome de Hodgkin's sans agents alkylants
Ifosfamide		Prednisone
Thiotepa		Interféron-alpha
Carmustine		
Lomustine		

Dans notre série, on remarque que la majorité des patientes a bénéficié d'une association de différents types de traitements anticancéreux. Les substances utilisées diffèrent par leur risque de gonadotoxicité. On peut donc les classer en se basant sur les données de la littérature comme tel : (Tableau XXIII)

**Tableau XXIII : Classification des molécules reçues par nos patientes selon le risque gonadotoxique**

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible	Risque inconnu ou mal connu
-FEC100 (17.21%) -Cyclophosphamide (4.39%) -Ifosfamid (2.93%) -ABVD (9.15%) -BEACOPP (2.19%) -Protocole autogreffe (BEAM) (1.46%) -Protocole autogreffe (Melphalan) (0.73%)	-AC60 (13.91%) -Cisplatine (16.84%) -Carboplatine (5.86%) -BEP (1.09%) -Epirubicine (1.46%) -Adriamycine (11.35%) -Etoposide (2.56%)	-5FU (15.38%) -Méthotrexate (2.56%) -Actinomycine (0.36%) -Cytarabine (12.08%) -R-CHOP (8.42%) -COP (2.19%) -Purinethol (0.36%) -Velcade (0.73%) -Imatinib (1.09%) -Tasigna (0.73%) -Hydrea (0.36%)	-Docetaxel (27.10%) -Paclitaxel (6.22%) -Trastuzumab (4.02%) -Bevacizumab (4.02%) -Oxaliplatine (15.75%) -Irinotécan (1.46%) -Kidrolase (0.36%) -Navelbine (0.36%)

La vincristine et le thalédomide étaient utilisés chez 4.75% des femmes et n'ont aucune toxicité gonadotoxique connue jusqu'à aujourd'hui.

On remarque qu'un pourcentage important de patientes en âge de procréer ont été traitées par des traitements à risque élevé ou modéré de gonadotoxicité, ce qui diminuera probablement leur chance d'être mères au future.

### 7.2 Radiothérapie :

En se basant sur les données de la littérature [57] (Figure 54), dans notre série (9.05%) de femme ont eu une radiothérapie avec un risque élevé de dysfonctionnement ovarien prématuré.

Dose évaluée en Gray (Gy)	Contexte	CT risque inconnu
2 Gy	Dose délivrée aux ovaires	50% des ovocytes détruits
6 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Impact significatif sur la réserve ovarienne : indication de transposition ovarienne
14,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à 30 ans	98% de dysfonctionnement ovarien prématuré
20,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à la naissance	98% de dysfonctionnement ovarien prématuré
15 à 30 Gy sur l'utérus	Dose délivrée à l'utérus (impact plus fort si la femme est plus jeune)	Fibrose et remaniements vasculaires :
50 à 60 GY	Curie thérapie vaginale	Faible impact ovarien notamment après transposition ovarienne
Dose myélo ablativ : 12 Gy en 6 fractions le plus souvent à mi-épaisseur de l'abdomen (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)	Irradiation corporelle totale	~100% d'insuffisance ovarienne Défaut d'implantation Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)

**Figure 54 : Radiothérapie en fonction du risque gonadotoxique [57]**

### 7.3 Hormonothérapie :

Indiquée pendant 5 à 10 ans dans le traitement de certains cancers du sein, l'hormonothérapie implique une contre indication à la grossesse par son risque tératogène. Ainsi, la mise en différé d'un projet de grossesse s'associera à un déclin physiologique de la fertilité. Dans notre série, (21.61%) de patientes étaient mises sous hormonothérapie.

### 7.4 Chirurgie :

5.1% des femmes de notre série ont subi des chirurgies diminuant leur fertilité ultérieure et/ou altérant leur pronostic obstétrical.

#### IV. Le feed back des patientes:

##### 1. La parité et le désir d'avoir un enfant :

Dans notre série, la plus part des patientes (69.24%) avaient déjà au moins un enfant avant le diagnostic du cancer, malgré ça, la quasi-totalité des patientes (94.87%) ont exprimé leur volonté d'avoir un enfant après rémission.

Les données de la littérature nous révèlent des difficultés psychosociales engendrées par l'état de ne pas avoir d'enfant. Malgré des interrogations sur le risque pour la descendance, le projet parental traduit, chez les patientes ayant été traitées pour un cancer, un sentiment de « bonne santé ». Elles considèrent que la maladie est une expérience enrichissante dans leur rôle parental, et sont même moins exposées au stress du quotidien [145].

La peur d'être infertile est fréquemment citée par les patientes comme sujet d'inquiétude, et cela peut avoir un impact sur la qualité de vie [146].

De plus, on observe une amélioration du moral des patientes durant la chimiothérapie et la radiothérapie après avoir préservé leur fertilité, ou même seulement après avoir été informées des possibilités de préservation [147].

Selon l'étude tunisienne [117], cent vingt patientes diagnostiquées pour cancers, ont été adressées à la consultation de préservation de la fertilité, uniquement trois patientes mariées avaient un enfant vivant, les autres étaient nullipares. Mais elles ont toutes exprimé le désir d'avoir un enfant et de fonder une famille une fois guéries.

Le fait d'être diagnostiquées par un cancer ne semble pas avoir une influence considérable sur l'intention d'avoir un enfant ultérieurement. Cette constatation est, d'ailleurs,

en concordance avec les résultats d'une revue systématique de la littérature réalisée en 2014 portant sur la motivation d'avoir des enfants chez les patients atteints de cancer. Cette revue a décrit que 68 à 78% des patients ayant survécu à un cancer en âge de procréer, ont rapporté le fait que leur intention d'avoir des enfants n'a pas changé après leur diagnostic. Particulièrement, les jeunes patientes, n'ayant pas encore d'enfants, ont exprimé un désir plus fort d'avoir un enfant après avoir été diagnostiquées par un cancer [148].

En effet, ceci permet aux patientes d'être plus optimistes dans leur bataille contre le cancer, en restant focalisées sur le positif et sur la vie "normale" après la guérison [149,150].

Cependant, peu de médecins oncologues abordent le sujet de préservation de la fertilité avec leurs patients, et moindre sont les médecins qui les réfèrent à des spécialistes de l'oncofertilité [151].

### **2. Evaluation de la fertilité après rémission :**

Le recueil des données sur la capacité à obtenir une grossesse après un cancer est complexe puisqu'il s'agit d'un évènement survenant souvent un long délai après la maladie et dépendant de nombreux facteurs individuels et personnels difficiles à appréhender (choix personnel, vie de couple, facteurs génétiques ou gynécologiques précédant la maladie, traitements reçus, etc.) [152].

Quelques études retrouvent une probabilité moindre de grossesse après traitement pour cancer dans l'enfance. Dans le cadre de la Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), la fertilité de 3531 femmes traitées pour cancer dans l'enfance a été comparée à celle de 1366 témoins. Après ajustement sur les facteurs de risque connus sociodémographiques et comportementaux, le risque d'infertilité (absence de survenue de grossesse malgré 12 mois d'essai) était augmenté chez les femmes traitées pour cancer (RR = 1,48 ; IC 95 % = 1,23-

1,78). Chez les patientes parvenant à être enceintes, un allongement significatif du délai nécessaire pour concevoir a également été décrit [153, 154,155].

### **2.1 Evaluation clinique :**

#### **a. Le cycle menstruel :**

Dans notre étude, les patientes ayant repris un cycle régulier constituaient (56.41%), les patientes ayant gardés un cycle irrégulier après la fin du traitement formaient (33.33%), tandis que les femmes qui ont gardé une aménorrhée post traitement anticancéreux formaient (10.25%).

Le cycle menstruel reste un mauvais indicateur de la fertilité. Au moins (40 %) des patientes de plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anticancéreux présentent une infertilité [156].

On observe une réduction significative de la réserve ovarienne après chimiothérapie, y compris après récupération de cycles menstruels réguliers [156]. Le retour d'une activité menstruelle ne donne pas d'indication sur la réserve ovarienne et le risque de ménopause précoce [157]. Ainsi, il existe des patientes réglées infertiles, et des patientes avec des cycles irréguliers qui développeront une grossesse [157].

#### **b. Délai de reprise du cycle après aménorrhée :**

Dans notre étude, le délai moyen de reprise du cycle menstruel est de 6 semaines avec des extrémités de 2 et 13 mois.

Le délai de la reprise d'activité ovarienne est de plusieurs mois et peut même atteindre plusieurs années, bien qu'une récupération de la fonction ovarienne après plus de 2 ans d'aménorrhée reste peu fréquente. Une insuffisance ovarienne ou l'absence de ménarche (aménorrhée primaire) chez les jeunes filles impubères, par toxicité directe de la

chimiothérapie ou radiothérapie, n'a été décrite que chez 215 (6,3 %) parmi les 3390 femmes de la Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) âgées de plus de 18 ans (après exclusion des jeunes filles ayant eu une ovariectomie bilatérale, une irradiation crânienne ou une tumeur hypothalamo-hypophysaire) [153]. Cependant, une reprise des cycles ou la survenue d'une ménarche n'exclut pas un risque d'insuffisance ovarienne prématurée ou de ménopause précoce (c'est-à-dire survenant avant l'âge de 40 ans) [153].

### **c. Les signes cliniques d'insuffisance ovarienne :**

Dépistés en pratique courante par les bouffées de chaleur. Il s'agit d'un bon indicateur d'une fertilité immédiatement altérée, mais ce tableau peut être réversible à distance de la chimiothérapie.

Dans notre série, (35.89%) des patientes ont présenté des signes cliniques d'insuffisance ovarienne (sécheresse vaginale et bouffées de chaleur).

## **2.2 Evaluation para-clinique :**

### **a. Evaluation biologique**

Le taux d'AMH est le meilleur indicateur de la réserve ovarienne et de la réponse ovarienne à la stimulation, L'AMH est détectable chez les femmes à n'importe quel âge, contrairement aux autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Son dosage est possible durant l'enfance et permet de donner une idée sur la réserve ovarienne même en âge pré-pubertaire [158].

Une étude prospective [158] incluant des femmes jeunes atteintes de différents cancers à des âges différents, a montré que le taux d'AMH diminue de façon régulière pendant les cures de chimiothérapie avec des récupérations très variables à l'arrêt du traitement. Chez les femmes qui ont été jugées à faible ou à moyen risque d'insuffisance

## **Fertilité et cancers**

---

ovarienne après chimiothérapie, le taux d'AMH est redevenu presque normal six mois à un an après l'arrêt du traitement, tandis que chez les femmes à haut risque d'insuffisance ovarienne, le taux était indétectable.

C'est avec ces dosages qu'on a pu aussi prévoir la date de la ménopause précoce chez les patientes allant subir une chimiothérapie. En effet, chez les femmes ayant des taux d'AMH inférieurs à 0,2 ng/ml, la ménopause serait atteinte dans un délai de six ans en moyenne pour le groupe d'âge 40–45 ans. Tandis que ce délai devient de l'ordre de 10 ans pour le groupe d'âge 35–39 ans, Pour des taux plus élevés (>1,5 ng/ml), ce délai devient six et 13 ans respectivement pour les groupes d'âge 40–45 ans et 35–39 ans [158].

Chez une jeune femme n'ayant jamais essayé d'être enceinte, un taux effondré d'AMH n'est pas forcément associé à une difficulté à concevoir et ne doit pas l'alerter inutilement [159]. En effet, la survenue de grossesses spontanées a été décrite de façon non exceptionnelle chez des femmes survivantes de cancer dans l'enfance ayant des taux d'AMH effondrés [160,161].

Dans notre série, l'AMH dosée chez une seule patiente traitée pour LNH, était de 0.4ng/ml.

Le dosage de l'AMH ne se fait pas sein du CHU Mohammed VI, par contre le prix reste élevé dans les laboratoires privés, et elle est non remboursable. Ceci est la principale cause du refus de nos patientes à réaliser ce bilan.

### **b. Evaluation échographique: compte des follicules antraux**

Comme on l'a déjà précisé, on considère qu'un nombre de follicules antraux supérieur à 7 est le témoin d'une réserve ovarienne normale, entre 5 et 7 d'une réserve ovarienne douteuse, et inférieur à 5 d'un stock altéré.

Dans notre série, (23.07%) de nos patientes ont pu bénéficier d'une échographie endovaginale, la moyenne des follicules retrouvés était de 4.3, témoignant d'une réserve ovarienne altérée.

Dans tous les cas, l'évaluation de la réserve ovarienne ne doit pas être faite trop précocement après la fin du traitement et ne sera interprétable qu'après un certain délai correspondant à celui de la reprise de la fonction ovarienne puisque les marqueurs sont évolutifs dans le temps, parallèlement à la restauration progressive du pool de petits follicules en croissance [162].

### **3. Discordance entre le désir des patientes et l'attitude des médecins :**

A l'heure actuelle, la prise en compte des risques d'infertilité auxquels sont exposés les patients reste insuffisante alors que celle-ci devrait être systématique. En effet, au vu du nombre de nouveaux cas de cancer détectés ou du nombre de greffes de CSH réalisées et le nombre de conservations réalisées, on peut facilement en conclure que la plupart des patients ne sont pas adressés aux professionnels référents en vue de préserver leur fertilité. Il a pourtant été montré que la fertilité est un enjeu important sur la structure psychologique de l'être humain [163].

94.87% des patientes répondantes à nos appels téléphoniques désirent d'avoir un enfant après rémission, mais toutes les patientes ont répondu qu'elles n'étaient pas suffisamment informées sur le sujet, ce qui semble être un problème fréquent selon la littérature.

Dans son étude téléphonique, réalisée en 2008 auprès de 282 patientes françaises, Mancini et al. a interrogé des femmes âgées de 20 à 44 ans ayant été traitées pour un

cancer. Sur les 37% de femmes avec une infertilité induite par les traitements, 30% d'entre elles rapportent qu'elles n'ont pas été informées des risques des traitements [164]. Duffy et al. retrouvent également que la moitié des patientes n'ont pas souvenir de discussion sur la fertilité au moment du diagnostic [165]. Celles qui en ont un ne sont pas satisfaites en termes de qualité et de quantité d'information fournies [166,167]. Partridge et al. retrouvent que 73% des patientes traitées pour un cancer du sein s'intéressaient à leur fertilité, même celles ayant déjà un enfant. Pourtant, seulement 17% ont bénéficié d'une consultation avec un spécialiste de la fertilité [166].

Une interview de 19 patientes en Angleterre montrait qu'encore en 2013, celles-ci se plaignent d'un manque d'informations [168].

## **V. Le point de vue des médecins:**

### **1. Pratique courante:**

Dans notre étude, nombreux sont les praticiens interrogés (42%) qui discutent toujours du caractère infertilisant des traitements avec leurs patientes avant le traitement anticancéreux, (32%) en discutent occasionnellement et (26%) des répondants n'en discutent jamais. La majorité (70%) estime que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer. La plupart des praticiens (85.96%) pensent opportun de parler des possibilités de préservation de la fertilité avec les patientes dès la consultation d'annonce.

En région PACA-Corse [169] en 2012, un questionnaire rempli par 225 praticiens montre que lors de la consultation d'annonce, (24%) des médecins informaient « toujours » leurs patientes sur les risques de stérilité après traitement anticancéreux, (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 ».

## Fertilité et cancers

---

Entre janvier et avril 2012, plus de la moitié des médecins n'avaient envoyé aucun patient en consultation d'oncofertilité.

Une étude faite à l'Université de Bordeaux [170], la réponse des médecins était comme telle : la plupart des praticiens interrogés discutent « parfois » du caractère infertilisant des traitements avec leurs patientes. Aucun ne répond « jamais » en discuter, probablement en lien avec un biais de sélection. La majorité estime que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer. Le nombre de patientes référées à un spécialiste de la fertilité est cependant très variable d'un praticien à l'autre, allant de 0 à 15 sur l'année 2013, avec une médiane à 0. La plupart des praticiens pensent opportun de parler de la fertilité aux patientes dès la consultation d'annonce.

Il semblerait que les médecins abordent en premier lieu les complications immédiates ou menaçantes des traitements plutôt que la question de la fertilité. Certains praticiens peuvent ne pas avoir conscience de l'importance que peut avoir la fertilité pour les patientes. D'autres abordent difficilement la question face à une patiente au pronostic très péjoratif. Enfin, le manque de temps, de connaissance et l'embarras ressenti par le médecin sont également d'autres explications [171].

Dans notre série 60% des médecins ont répondu que les patientes abordent d'elles mêmes le sujet d'oncofertilité avec eux, ce pourcentage peut être du à plusieurs facteurs notamment l'âge, le statut marital, Les critères socioéconomiques, le manque de temps en consultation, mais surtout le niveau d'éducation des patientes.

En Californie, sur 1041 patientes étudiées, l'âge et le désir de grossesse au moment du diagnostic, ainsi que le niveau d'éducation sont significativement associés à une information sur les moyens de préserver la fertilité. On retrouve un taux de 61% de patientes informées des risques liés aux traitements anticancéreux. L'âge et le désir de grossesse au moment du

diagnostic, la parité et le niveau d'éducation sont significativement associés à une démarche de préservation de la fertilité [172].

La différence concernant le niveau d'étude s'explique par le fait que les patientes ayant fait des études supérieures sont plus enclines à aborder le sujet de la fertilité en consultation. Si le sujet n'est pas abordé par le praticien, elles ont d'avantage tendance à chercher d'elles-mêmes les informations [165]. L'âge avancé au premier enfant dans cette classe socio-économique est une autre explication.

Ces données sont confirmées par diverses études (méta-analyse de 24 études), qui constatent également une grande disparité dans l'information des patientes, avec des taux de 34 à 72% de patientes informées des risques des traitements sur la fertilité [173].

Dans notre étude la raison qui empêche 56.14% des médecins à proposer un moyen de préservation à leurs patientes est la non disponibilité d'un centre d'oncofertilité (56.14%), suivi de la gravité de la pathologie tumorale à (35,09%).

En Caroline du Nord en 2007 [174], les raisons les plus souvent retrouvées pour ne pas aborder le sujet sont : le mauvais pronostic de la tumeur (53%), l'urgence de la mise en traitement (24%), la non nulliparité de la patiente (24%). Près de la moitié des praticiens (45%) n'ont jamais référé de patientes à un spécialiste de la fertilité, (15%) le font en pratique courante. Les raisons les plus fréquentes pour ne pas adresser une patiente en consultation spécialisée sont : le désintérêt de la patiente quant à la préservation de la fertilité (39%), et l'urgence à mettre en place le traitement (13%). Le désintérêt des patientes exprimé par les praticiens est cependant en contradiction avec les attentes des patientes retrouvées dans diverses études [166]. Tous les praticiens sont d'accord avec le fait qu'ils ont la responsabilité d'informer les patientes sur la possibilité que les traitements altèrent de manière permanente leur fertilité [174].

En Grande Bretagne, les facteurs influençant les praticiens à aborder le sujet de la fertilité sont: l'âge (78%), les caractéristiques tumorales (37,9%), l'urgence à mettre en place la chimiothérapie (37,3%), le nombre d'enfant (33,5%), le statut conjugal (24,7%), la présence de récepteurs hormonaux (22,6%) [175].

D'une autre part, les données concernant les patientes traitées pour cancer du sein restent encourageantes, Goodman et al. a réalisé une étude rétrospective sur 199 patientes traitées pour cancer (2008–2010), et a montré que les patientes atteintes d'un cancer du sein reçoivent 10 fois plus souvent une information sur la préservation de la fertilité par un spécialiste en oncofertilité contrairement aux femmes atteintes d'autres cancers. On observe toujours par ailleurs cette disparité selon l'âge, avec 3 fois plus de femmes de moins de 35 ans adressées à des consultations de préservation de la fertilité, et selon la parité, avec 4 fois plus de femmes nullipares adressées à ces mêmes consultations [176].

On peut également noter que le défaut d'information des équipes soignantes en cancérologie par exemple peut expliquer l'hétérogénéité d'accès à la prise en charge des patients [177, 178]. Dans une étude récente, (19%) des cancérologues interrogés n'abordaient pas le sujet de préservation de la fertilité avec leurs patients et (9%) avouaient ne pas savoir où les adresser [179]. Une étude américaine a montré que moins de la moitié des cancérologues ayant participé à l'étude ont connaissance des recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en ce qui concerne la préservation de la fertilité. Ils ne sont que 12% à adresser à un spécialiste de la reproduction au moins (50%) des filles pubères [180]. Les mêmes observations ont été faites dans d'autres régions du monde [181].

Il est également important de noter que seulement un tiers des patientes auraient discuté de la préservation de leur fertilité et de la problématique de la grossesse avant ou

après traitement [182]. Selon une étude de 2009, on peut estimer entre (20 à 30%), le nombre de patientes qui souhaiteraient avoir plus d'informations concernant les risques d'IOP et sur l'état de santé de leur descendance en cas de pathologie néoplasique [183]. Une grande disparité existe selon le sexe : selon une étude récente, (80%) des patients de sexe masculin sont informés de l'impact de la chimiothérapie sur leur fertilité versus (48%) des patientes et (68%) des patients ont des informations sur les techniques qui peuvent leur être proposées pour préserver leur fertilité versus (2%) des patientes [30].

Le principal défi des années futures sera d'améliorer l'accès aux techniques de préservation de la fertilité pour les patientes dont les traitements pourraient altérer leur réserve ovarienne [31]. Afin de préserver la fertilité des patientes à risque, les professionnels de biologie, médecine de la reproduction et de la préservation de la fertilité disposent de plusieurs techniques qu'ils peuvent proposer à leurs patientes [32, 33].

### **2. Les connaissances :**

Dans notre étude, la majorité des médecins interrogés (75%) ne se considère pas suffisamment informée pour aborder le sujet de la préservation de la fertilité avec leurs patientes.

Dans l'étude de King et al. le manque de connaissances figure dans les facteurs influençant les praticiens à aborder le sujet de la fertilité (20,9% des praticiens). Les oncologues paraissent mieux informés que les chirurgiens ou infirmières d'annonce ( $p < 0,05$ ) [175].

En région PACA-Corse, (58%) des praticiens estiment manquer d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité [184].

## VI. L'oncofertilité au Maroc :

### 1. L'état des lieux :

L'oncofertilité est une jeune discipline émergente au Maroc, qui constitue un grand espoir pour les couples atteints de cancer. Dans cette optique et étant soucieux de l'avenir de cette discipline dans notre pays, des universitaires, des médecins gynécologues, oncologues, hématologues et biologistes se sont réunis à Marrakech le 24 Mars 2017 sous l'égide de la société royale de Gynécologie Obstétrique pour débattre et ouvrir des réflexions sur le sujet de la préservation de la fertilité. Un an après le consortium marocain d'oncofertilité a vu le jour.

Le consortium représente un réseau national, interdisciplinaire et interprofessionnel composé d'universitaires et de médecins spécialistes qui s'intéressent à la question de la préservation de la fertilité et l'oncofertilité ; et il fait partie du consortium international d'oncofertilité. Ce consortium a émis des recommandations nationales lors de la deuxième journée d'oncofertilité qui a eu lieu le 17 Mars 2018 à Marrakech. Ces principales recommandations sont :

- 1) La création d'un réseau national pour la promotion des indications et techniques de la préservation de la fertilité auprès des différents spécialistes ayant trait à cette discipline ;
- 2) L'intégration de la formation de l'oncofertilité dans le cursus médical ;
- 3) La création du cadre juridique pouvant être intégré dans le projet de loi de la PMA ;
- 4) L'intégration des actes relatifs à la conservation de la fertilité chez les patients atteints du cancer dans la liste des actes pris en charge par l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM) ;

## Fertilité et cancers

---

- 5) Encourager le partenariat public-privé concernant la formation et l'utilisation des plateaux techniques ;
- 6) Concrétiser la collaboration régionale magrébine notamment avec l'équipe tunisienne ;
- 7) Collaborer dans le cadre du réseau international : international Oncofertility Consortium ;
- 8) La création d'un registre national de préservation de la fertilité chez le cancéreux ;
- 9) La création d'un pôle d'excellence universitaire d'oncofertilité et de préservation de la fertilité ;
- 10) Création d'observatoires régionaux d'oncofertilité.

Les techniques de préservation de la fertilité sont nombreuses ; la congélation d'ovocytes et d'embryons en congélation classique ou par vitrification (La vitrification des ovocytes est proposée uniquement par quelques centres notamment le CHU Mohammed VI de Marrakech) ; sont les principales méthodes utilisées.

La cryoconservation du tissu ovarien est une technique innovante qui garde des indications particulières et qui est proposée uniquement par des centres spécialisées à travers le monde. Dans cette perspective, Nous proposons dans un cadre de projet de recherche la technique de cryoconservation et de la greffe du tissu ovarien comme une première au Maroc. Ce projet est un travail interdisciplinaire commun aux services de Gynécologie Obstétrique, le service d'onco-hématologie adulte et pédiatrique, le service d'oncologie radiothérapie, la banque de don d'organe et le centre de recherche clinique.

## 2. Le cadre juridique de la préservation de la fertilité au Maroc :

Actuellement, informer les patientes sur l'éventuel risque d'infertilité lié à leurs traitements anticancéreux et proposer dans la mesure du possible une technique adaptée de préservation de la fertilité, sont devenues des obligations éthiques [1].

Dans notre pays la loi n'est pas publiée. Le projet de loi 14-47 relative à l'Assistance médicale à la procréation (PMA) est en cours de révision, et affirme la possibilité de recours à la conservation des gamètes dans le cadre de la préservation de la fertilité (Article 24). Ce projet de loi a été adopté par le Conseil du gouvernement et est actuellement soumis au Parlement.

**Article 24**

Toute personne qui subit un traitement pouvant affecter sa capacité à procréer ou se préparant à le subir, peut recourir à la conservation de ses gamètes en vue de leur utilisation ultérieure dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation conformément aux dispositions de la présente loi.

La conservation des gamètes ne peut avoir lieu que sur demande écrite de la personne concernée ou de son représentant légal s'il s'agit d'un mineur ou d'une personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale, et après que son médecin traitant ait attesté sur la base des données scientifiques disponibles que le traitement prescrit est de nature à affecter la capacité à procréer de son patient.

Figure : L'article 24 du Projet de loi 14-47



**Proposition de projet :**  
**Ovarian tissue transplantation in oncological patients**  
**(OTTOP project)**



## **I. Introduction :**

Le ovarian tissue transplantation in oncological patients (**OTTOP**) est un projet d'institution venant répondre à une problématique encore émergente au Maroc qui est l'oncofertilité.

L'objectif de ce projet est de préserver la fertilité féminine avant de démarrer un traitement potentiellement gonadotoxique.

La réalisation de cette nouvelle technique de préservation de la fertilité féminine est une première au Maroc, car, jusqu'à ce jour, aucun centre de biologie de reproduction ne propose cette technique.

## **II. Les services adhérents au projet :**

- Organisme : CHU Mohammed VI de MARRAKECH.
- Les collaborateurs :
  - Service de gynécologie obstétrique : Professeur A.SOUMMANI, Professeur K.HAROU, Professeur A. ABOULFALAH, Professeur Y.AIT BENKADDOUR, Professeur B. FAKHIR, Professeur H. ASMOUKI, Professeur L. BOUKHANNI, Professeur A. BASSIR.
  - Service d'hématologie clinique : Professeur L. MAHMAL, Professeur I.TAZI, Professeur K. HAOUACH, Professeur M. AIT AMEUR.
  - Service d'oncologie-radiothérapie : Professeur M.KHOUCHANI, Professeur R. BELBARAKA, Professeur A. EL OMRANI.

- Service d'oncologie-hématologie-pédiatrique : Professeur J.EL HOUDZI, Professeur M.EL BAZ
- Service d'anatomie-pathologie : Professeur H.RAIS, Professeur A.BELBACHIR.
- Service d'histologie-embryologie-cytogénétique : Professeur A.FAKHRI, Professeur F.HAZMIRI.
- La banque de don d'organe : Professeur A.BELBACHIR, Coordinatrice de greffe Mme H.SOUMMANE.
- Centre de recherche clinique :
  - Centre de médecine régénérative : Professeur A.BELBACHIR.
  - Centre de génétique : Professeur N.ABOUSSAIR.
- Service d'épidémiologie et de recherche clinique : Professeur L.ADARMOUCH, DR M.SEBBANI.

### **III. Protocole du projet :**

#### **1. Protocole de recrutement et d'annonce:**

##### **1.1 Critères d'inclusion :**

Critères d'inclusion : Filles prépubères et femmes en âge de procréer, âgées de moins de 35 ans, candidate à un traitement gonadotoxique avec un risque élevé d'engendrer une insuffisance ovarienne prématurée (>50%).

Les indications en hématologie :

- Indications obligatoires : autogreffe de moelle osseuse, allogreffe de moelle osseuse, maladie d'hodgkin.
- Indications intermédiaires : Lymphome malin non hodgkinien.
- Contre indication : Leucémies aiguës, lymphome de Burkitt.

En deuxième lieu, cette technique sera utilisée pour les autres indications de préservation de la fertilité : (Tableau XIV)

**Tableau XIV : Indications pour la préservation de la fertilité en cas de pathologies malignes. D'après Donnez et al. [98].**

Maladies pelviennes		Maladies non pelviennes	Maladies systémiques
Pathologies non gynécologiques	Pathologies gynécologiques		
Sarcome pelvien	Cancer primitif du col de l'utérus	Cancers des os (Ostéosarcome, sarcome d'Ewing)	Lymphome de hodgkin
Sacroblastome	Cancer primitif du vagin	Cancer du sein	Lymphome non hodgkinien
Rhabdomyosarcome	Cancer primitif de la vulve	Mélanome	Leucémies
Tumeurs du sacrum	Carcinome ovarien (Stade IA)	Neuroblastome	Médulloblastome
Tumeurs recto-sigmoïdiennes	Tumeurs borderline de l'ovaire	Cancer de l'intestin	

### 1.2 Recrutement des patientes :

Le recrutement des patientes se fera après la confirmation du diagnostique du cancer, et sera discuter cas par cas en concertation multidisciplinaire.

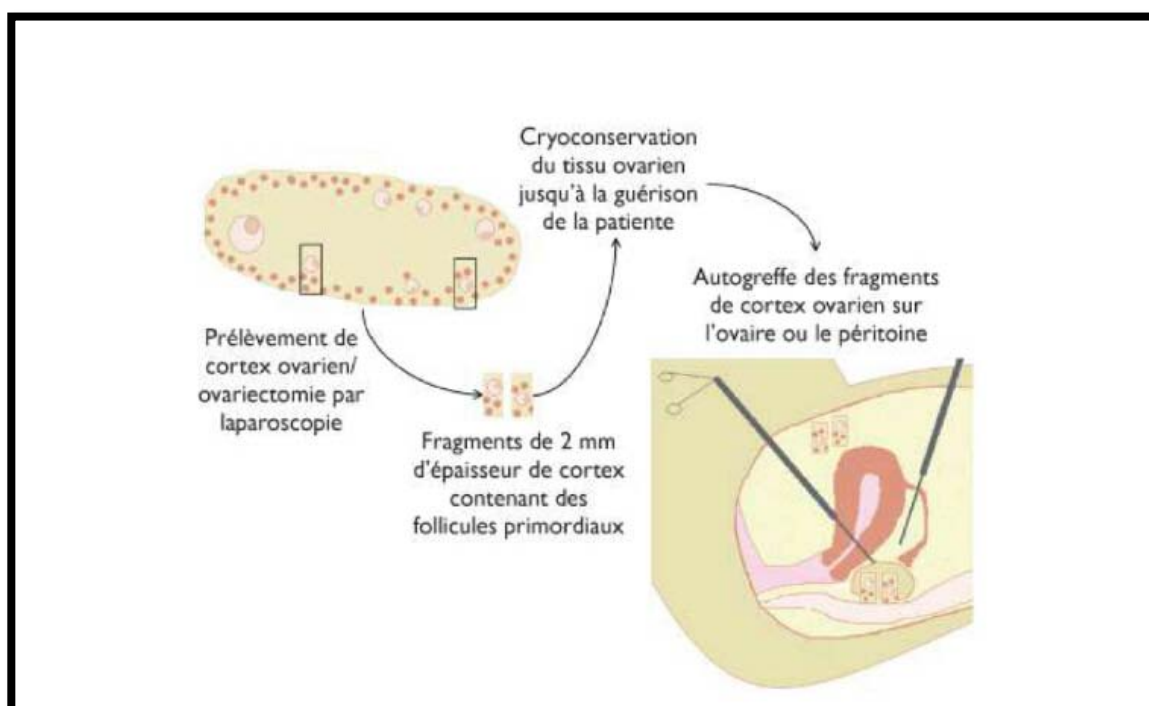
Le délai de la mise en route de la cryoconservation du tissu ovarien ne doit pas retarder le début du traitement anticancéreux : <1-2 semaine selon la pathologie cancéreuse.

**1.3 Annonce :**

La proposition de cryoconservation du tissu ovarien aux patientes ou à leur tuteur légal, se fera dès la consultation d'annonce du diagnostic, avec une explication détaillée de la procédure et du circuit que les patientes vont emprunter. Une signature de consentement se fera avant de commencer la procédure (Voir chapitre consentement)

**2. Protocole de la procédure chirurgicale :**

Pour expliquer la procédure chirurgicale aux patientes, nous allons leur présenté la brochure suivante (Figure 55) :



**Figure 55 : Technique de cryoconservation du tissu ovarien**

**2.1 Préparation pré-opératoire J-1 :**

- Champs obstétrical habituel
- Préparation digestive systématique

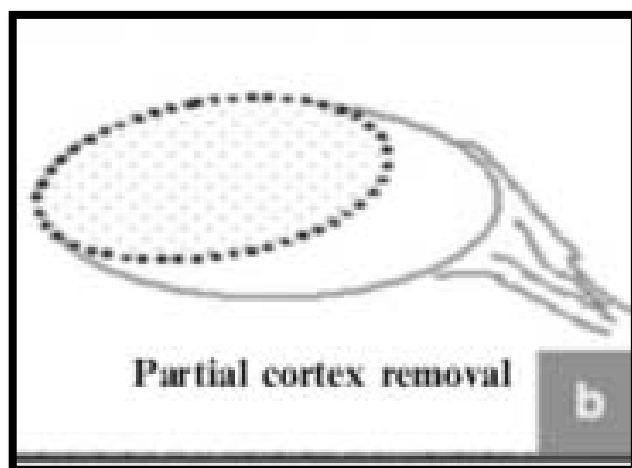
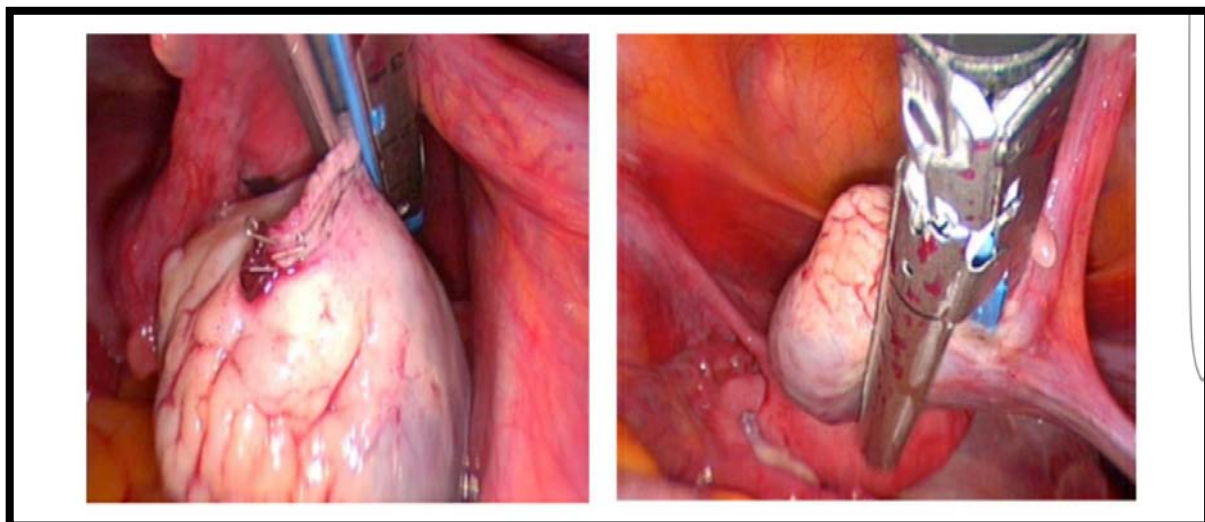
- Aviser la banque de don d'organe pour préparation de la procédure d'acheminement et de cryopréservation.

### **2.2 J0 : Le jour d'intervention :**

- Admission de la femme en première position.
- Abord chirurgical par cœlioscopie opératoire.
- Utilisation de 2 à 3 trocars opératoires + 1 trocart optique.
- Premier temps opératoire : exploration systématique de la cavité abdomino-pelvienne+biopsie de toute lésion suspecte + cytologie péritonéale.

### **2.3 Procédure chirurgicale :**

- Prélèvement des 2/3 d'un seul ovaire (le plus souvent celui avec le maximum des follicules antraux à l'échographie). (Figure 56)
- Coagulation bipolaire du lit ovarien si saignement.
- Extraction du fragment ovarien par un sac cœlioscopique.
- Il est mis dans un double pot de conservation stérile de tissu adapté au prélèvement tissulaire.
- Acheminement immédiat du prélèvement à la banque de conservation des organes (Adjonction du milieu de transport L-15 medium (Leibovitz) avec le L-glutamine + acheminement dans une glacière pré-remplie d'accumulateurs de froid à 4°C au laboratoire) (durée estimée à 3min).



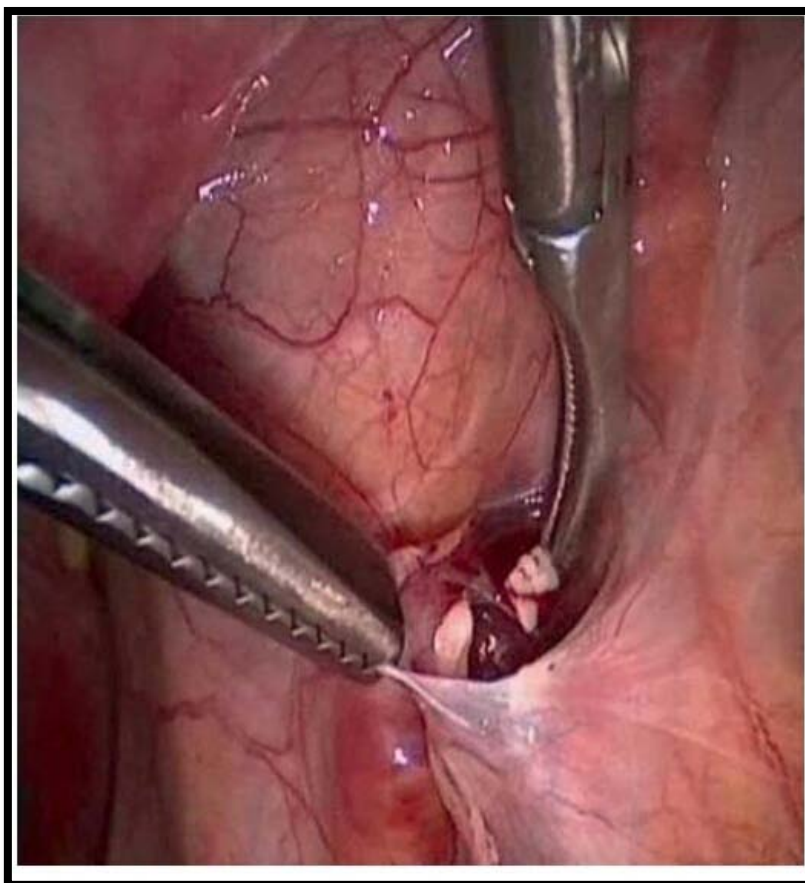
**Figure 56 : Prélèvement du 2/3 de l'ovaire [77, 185]**

- Sortie entre j+1 et J+2.
- Contacter le médecin traitant à la sortie pour la consultation pré-thérapeutique.

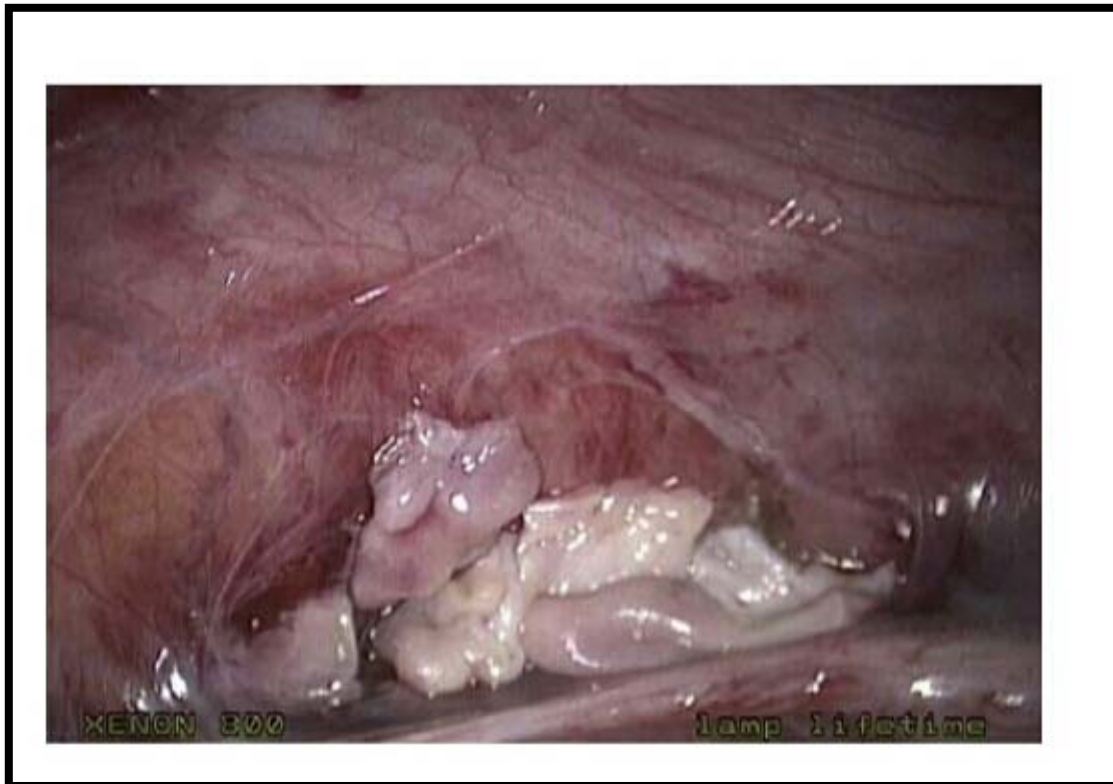
**2.4 Protocole d'utilisation du tissu ovarien :**

- Consentement recueillie en consultation préopératoire
- (Hospitalisation la veille).
- Abord : Coelioscopie (autogreffe).

- Ouverture d'une fenêtre péritonéale au niveau de la fossette ovarienne homolatérale au site de prélèvement .Les fragments seront mis et suturés sur le site. (Figure 43, 57)
- La fenêtre péritonéale sera fermée par un fil résorbable mono-filament 3/0.



**Figure 43: Autogreffe de tissu ovarien par une fenêtre péritonéale [97]**



**Figure 57 : Greffe de tissu ovarien au niveau d'une fenêtre péritonéale [186]**

### **3. Protocole de cryoconservation du tissu ovarien :**

#### **3.1 Transport et préparation du tissu ovarien**

- ❖ Il est mis dans un double pot de conservation stérile de tissu adapté au prélèvement tissulaire (Figure 58)
- ❖ Adjonction du milieu de transport L-15 medium (Leibovitz) avec le L-glutamine
- ❖ Dès son prélèvement, acheminement rapide, dans une glacière pré-remplie d'accumulateurs de froid à +4°C au laboratoire
- ❖ Durée du transport : la plus courte possible
- ❖ Au laboratoire sous Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) avec des conditions d'asepsie rigoureuse (Figure 59)

- ❖ Ouvrir délicatement le pot de transport double emballage
- ❖ Isoler le cortex ovarien en retirant la médullaire
- ❖ Le cortex ovarien est déposé sur un plateau pré-réfrigéré à +4°C.
- ❖ Il est, ensuite, disséqué en 4 à 5 fragments de 10 × 5 mm ayant 2 mm d'épaisseur (Figure 60)
- ❖ Le cortex est ensuite sectionné en fragments d'épaisseur proche de 1 mm et de surface variant de 1 mm<sup>2</sup> à 0,5–1 cm<sup>2</sup>
- ❖ Envoi d'échantillon du cortex ovarien et de la médullaire pour examen anatomopathologique et comptage/classification des follicules. (Figure 61)
- ❖ Préparation du milieu de cryoconservation dans une poche de transfert stérile
- ❖ La solution de cryoconservation est composée de :
  - L-15 medium (Leibovitz) avec le L-glutamine
  - + 10 % à 11 % (v/v) soit 1 à 1,5 M, DMSO
  - + 10% SSS (Serum Substitute Supplement).
- ❖ Mettre la solution de cryoconservation dans le réfrigérateur +4°C
- ❖ Mettre les différents fragments dans une poche de congélation de tissus stérile par la fente prévue à cet effet (Figure 62)
- ❖ Soudure de la fente par une soudeuse adaptée (Figure 63)
- ❖ Ajouter la solution de cryoconservation dans la poche de cryoconservation
- ❖ Laisser reposer 20 min dans le réfrigérateur + 4°C pour favoriser la pénétration du cryoprotecteur.

### 3.2 La congélation par descente programmée en température

- ❖ Allumer l'appareil de descente en température contrôlée de type the IceCube 14M freezer (Figure 64)
- ❖ Le protocole de descente en température programmée doit-être lent (« slow cooling »)
- ❖ Le protocole de descente en température est le suivant
  - De +4°C à - 8°C : descente à hauteur de - 2°C/min (seeding + 15 min)
  - De -8°C à - 40°C : descente à hauteur de - 0.3°C/min
  - De -40°C à - 150°C : descente à hauteur de - 10°C/min
- ❖ A la fin de la congélation, les poches sont mis dans des cartons libellés et stockés dans de l'azote vapeur jusqu'à utilisation.

### 3.3 Décongélation du tissu ovarien après congélation lente :

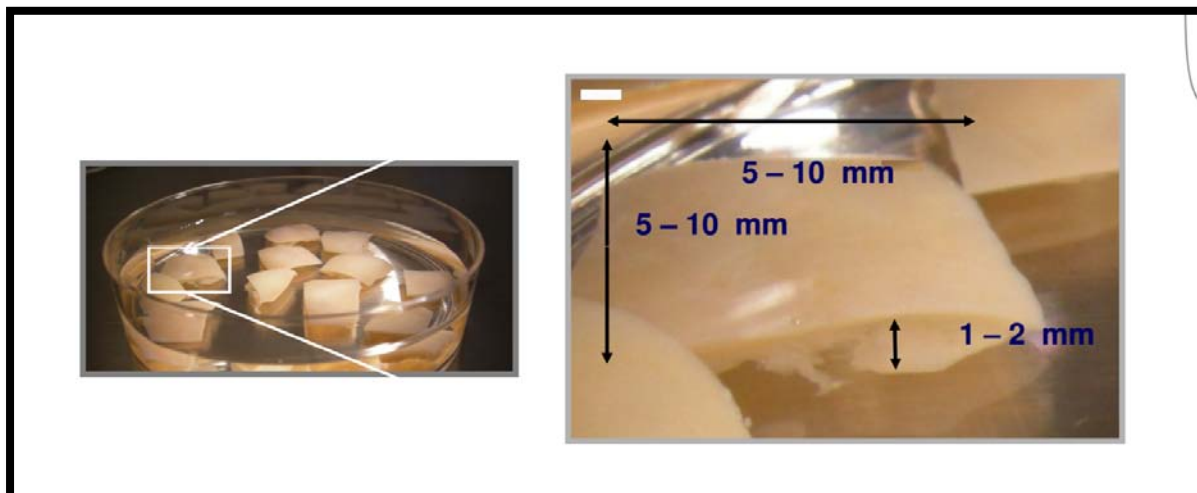
- ❖ La décongélation doit-être rapide « rapid thawing »
- ❖ les poches sont extraites de l'azote liquide et plongés dans un bain-marie à 39 °C.
- ❖ Dès le dégel des milieux de congélation, les fragments ovariens sont retirés et lavés dans une succession de trois bains
- ❖ Les bains sont composés du milieu de Liebowitz afin d'éliminer toute trace du DMSO (toxique).
- ❖ Le tissu doit ensuite être utilisé rapidement.



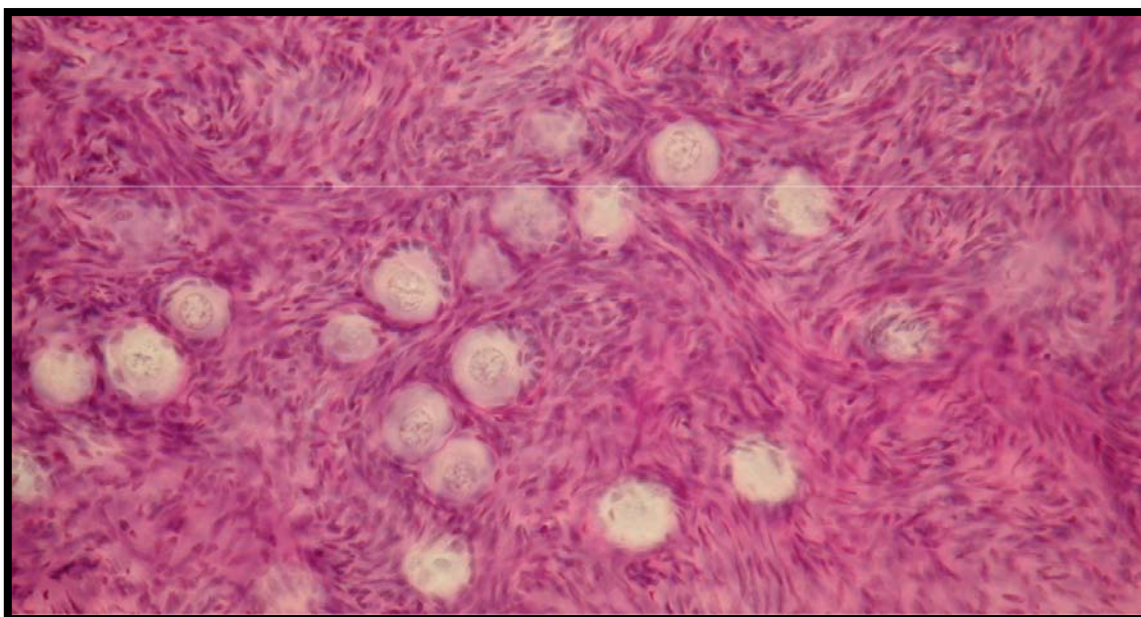
**Figure 58 : Pot de transport double emballage**



**Figure 59 : Poste de sécurité microbiologique (PSM)**



**Figure 60 : Le cortex ovarien disséqué à 4 °C, en 4 à 5 fragments de 10 × 5 mm ayant 2 mm d'épaisseur [187]**



**Figure 61 : Coupe histologique de cortex ovarien contenant des follicules primordiaux [187]**



**Figure 62 : Poche de congélation**



**Figure 63: Soudeuse de poches de congélation**



Figure 64: Appareil de descente de température programmé « The IceCube 14M freezer»

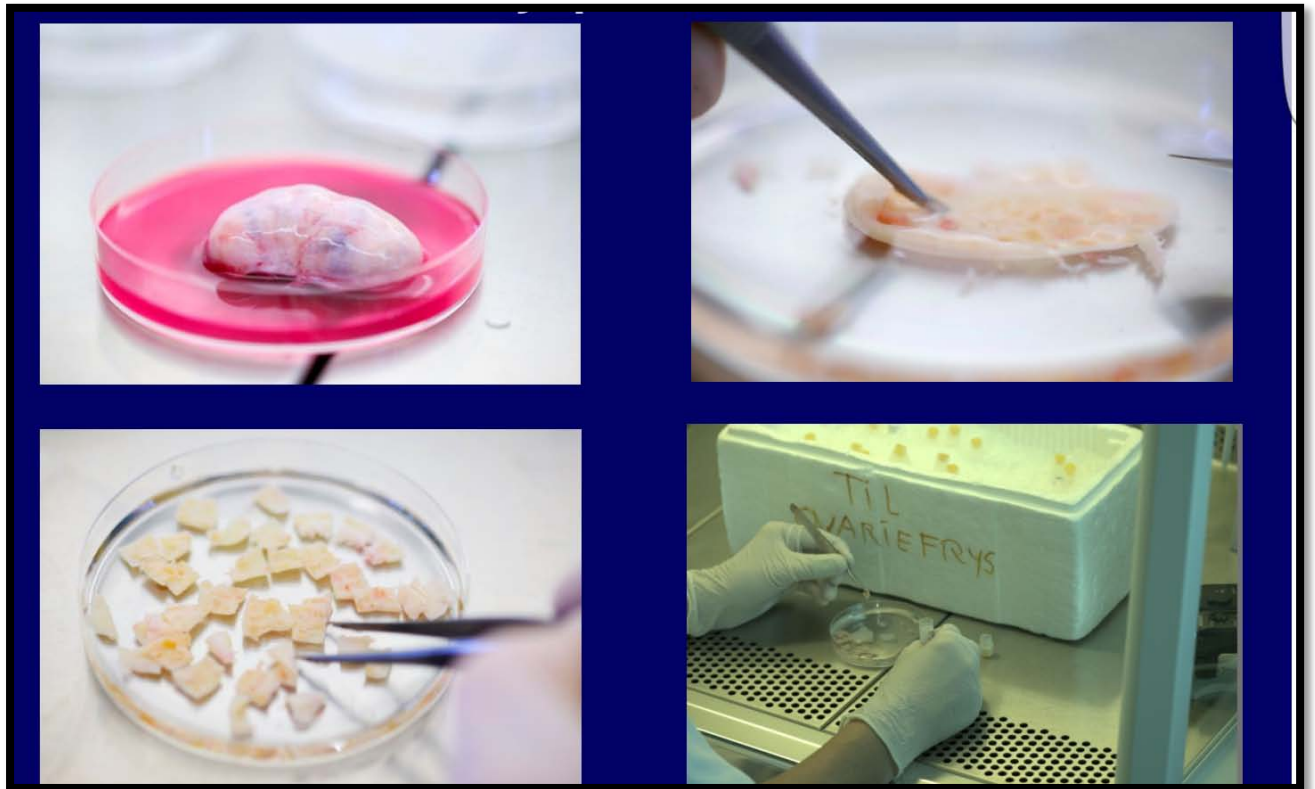
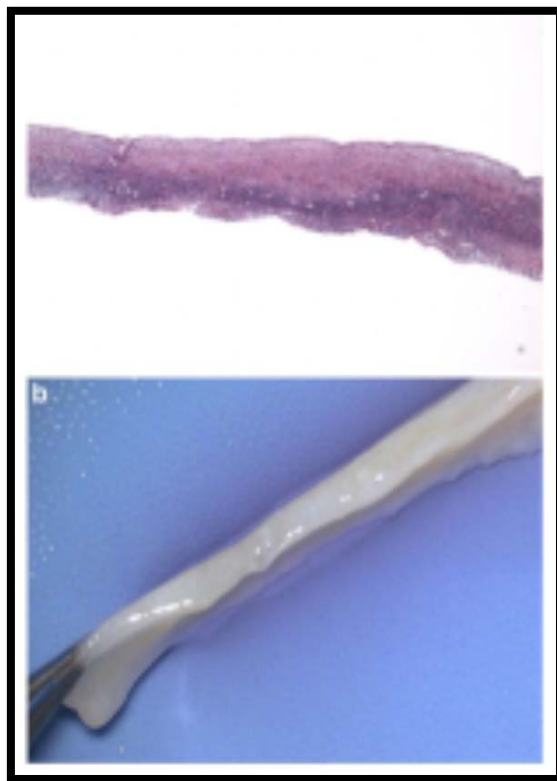


Figure 65: Préparation du tissu ovarien pour la congélation[187]



**Figure 41: Prélèvement de la corticale avec coupe histologique [94]**



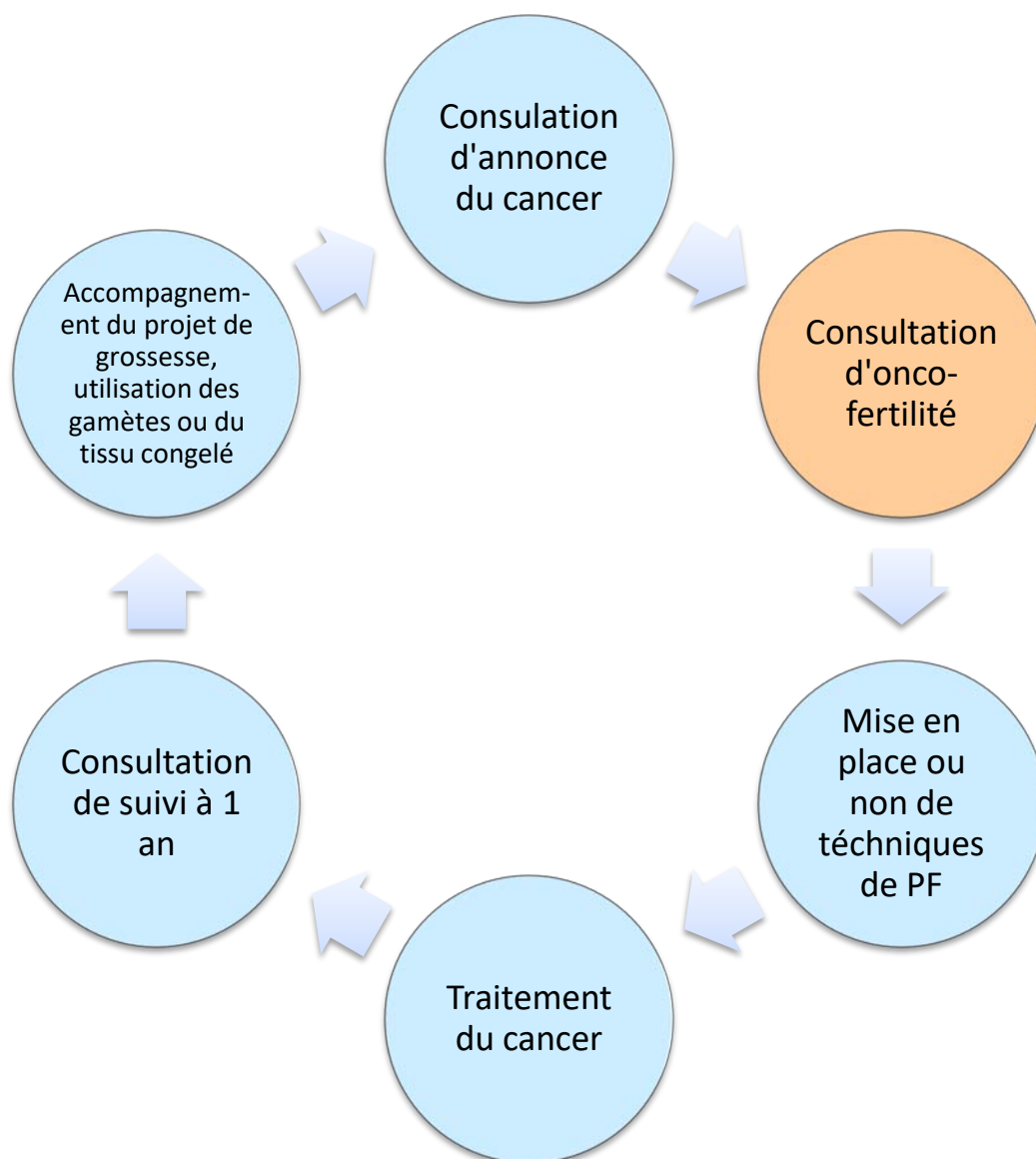
**Figure 36 : préparation du tissu pour la congélation lente : (a) Le tissu est coupé en morceaux et inséré dans un milieu contenant les cryoprotecteurs. (b) Le tissu est roulé dans le milieu contenant les cryoprotecteurs pour permettre la pénétration et l'équilibre des cryoprotecteurs dans le tissu. (c) Le tissu est placé dans des tubes cryogéniques [77]**

#### 4. Le circuit des patientes:

Après la consultation d'annonce du diagnostic, et une explication détaillée de la procédure, le médecin traitant va remplir une fiche de liaison contenant des informations personnelles et médicales liées à la patientes (Voir fiche de liaison (Voir annexe 5). Le circuit que vont suivre les patientes est comme tel (Voir chapitre brochure d'information) :

- Dossier médical avec consultation clinique.
- Rencontre du médecin coordinateur ou de l'infirmière coordinatrice.
- Rendez-vous dans la semaine pour expliquer :
  - La procédure de cryopréservation du tissu ovarien.
  - Le risque opératoire et anesthésique.
  - Le risque de laparocœlioscopie.
- Signature du consentement (Voir chapitre consentement).
- Consultation d'anesthésie (CPA en hospitalisation).
- Consultation avec un psychologue.

Circuit de la patiente





**Centre de Préservation de la fertilité  
Service de PMA**

**Fiche de liaison Pour Consultation en vue d'une préservation de la fertilité féminine**

**Demande :** Date ...../...../..... Médecin: ..... Téléphone :.....  
Mail : .....Etablissement et service .....

**Diagnostic :** .....  
Date ..... Stade .....

**Patiente:** Nom..... Prénom.....  
Date de naissance...../...../..... Adresse postale.....  
Téléphone ..... Mail .....  
Célibataire  En couple  Mariée  Projet parental   
**Si mineure,** Nom et Adresse de la personne responsable:.....  
Poids ..... Taille ..... IMC..... Gestité.....  
Parité..... Contraception: .....

**Traitement reçu AVANT la préservation de la fertilité :**  
OUI  NON   
**Chimiothérapie :** date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
Protocole.....  
**Chirurgie gonadique:** OUI  NON   
**Radiothérapie :** Date de début ...../...../..... Date de fin ...../...../..... Dose et champ  
Dose et champ.....

**Traitement prévu APRES la préservation de la fertilité :**  
OUI  NON   
**Chimiothérapie :** date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
Protocole .....  
**Chirurgie:** OUI  NON  Date ...../...../.....  
**Radiothérapie :** date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
Sus diaphragmatique OUI  NON   
Sous diaphragmatique OUI  NON   
Dose et champ .....  
**Autogreffe de MO:** date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....,  
type de conditionnement .....

**Demande de préservation :**  
**Stimulation ovarienne envisageable** OUI  NON   
ATCD médicaux notables : .....

**Organisation de la préservation : Merci de joindre les résultats**

Consultation d'anesthésie < 1 mois :	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Bilan d'hémostase < 1 mois:	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Echo pelvienne (CFA)	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Sérologies (VIH, VHB, VHC, TPHA, VDRL)	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Bilan hormonal (AMH, FSH, LH, E2):	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>

## 5. Considérations éthiques:

- Le projet sera soumis au comité d'éthique pour approbation.
- Les patientes désirantes de bénéficier de cette technique de préservation (CCO) auront à signer un consentement qui contient une explication de l'objectif et de la procédure. Le consentement sera signé par la patiente (si >18ans), ou son tuteur légal (si <18ans). (Voir annexe 6)



**Consentement de cryoconservation de tissu ovarien**

**Information sur la Cryoconservation du tissu ovarien :**

**Madame, Monsieur,**

La cryoconservation du tissu ovarien, consiste en un prélèvement chirurgical de tissu ovarien, congelé par la suite sous forme de fragments contenant des follicules primordiaux peu sensibles à la congélation, en vue d'une réimplantation future. Cette technique offre l'avantage de pouvoir être réalisée en urgence et sans stimulation ovarienne préalable.

Le tissu ovarien prélevé sera gardé et congelé au sein de la banque de don d'organe du CHU Mohammed VI de Marrakech, en vue d'une réalisation ultérieure d'une greffe orthotopique ou hétérotopique pour la patiente concernée, qui lui permettra une restitution d'une fonction ovarienne endocrine et exocrine.

Le tissu ovarien congelé est strictement gardé pour la patiente concernée et ne sera en aucun cas réutilisé pour une autre patiente.

Nous sollicitons, à l'avance, l'accord de principe sur la cryoconservation de tissu ovarien, par la patiente ou par son tuteur légal. Veuillez remplir le formulaire suivant :

**Je, soussigné,**

Mme.....  
Née le.....  
CNI.....  
Melle.....  
Née le.....

Nom et prénom du tuteur légal.....

CNI.....

Adresse.....

Numéro de téléphone.....

Donne mon consentement pour bénéficier d'un acte d'assistance médicale à la procréation, de type : Cryopréservation de tissu ovarien

Je suis informée que :

Mon accord pour la conservation de tissu ovarien est renouvelable et que par conséquent, je dois signaler au centre d'assistance médicale à la procréation, tout changement d'adresse ou de numéro de téléphone ;

Je suis consciente qu'un problème de qualité peut survenir lors de la réalisation de cette technique, ce qui pourrait altérer la qualité du tissu ovarien et donc le rendre inefficace lors de sa réutilisation ;


En cas de renoncement au projet parental ou de décès de la patiente, le tissu ovarien ne pourra être restitué ;

Les soussignés s'engagent par avance à accepter les termes de cet accord. A leur demande, leur position pourra être révisée pendant toute la durée de la conservation, étant entendu qu'en cas de litige intervenant pour des raisons actuellement non prévisibles, une solution sera recherchée entre la patiente ou son tuteur légal et l'équipe clinico-biologique, en fonction des dispositions légales en vigueur et éventuellement après avis des instances consultatives d'éthique compétentes.

Fait à.....

Le...../...../ 20.....

Patiente ou tuteur légal



## الموافقة على الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي:

### معلومات على الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي:

سيدتي,سيدي:

الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي يتمثل في سحب جراحي للنسيج المبيضي ثم تجميده على شكل قطع محتوية على جريبات أولية قليلة التأثر بالتجميد وذلك قصد إعادة زرعها مستقبلا. تتميز هذه التقنية بإمكانية انجازها بطريقة استعجالية ودون الحاجة إلى ضرورة تهيج مسبق للمبيض.

يتم حفظ النسيج المأخوذ في بنك التبرع بالأعضاء بالمستشفى الجامعي محمد السادس قصد إعادة زرعه المثلي أو المغاير للمريضة المعنية, مما سيكفلها من استعادة الوظائف البيولوجية لمبيضاها.

يتم حفظ النسيج المبيضي المجمد لاستعماله من طرف المريضة ولا يمكن في أي حال استعماله لمريضة أخرى.

نلتزم في البداية موافقة المريضة أو وليها القانوني على مبادئ الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي ولذلك ينبغي ملئ الاستمارة التالية:

أنا الموقعة أسفله:

.....السيدة:

الحاملة للبطاقة الوطنية

.....رقم:

.....المزداة بتاريخ:.....في:

.....الآنسة:

.....المزداة بتاريخ:.....في:

.....الاسم العائلي والشخصي للوصي القانوني.....

رقم البطاقة الوطنية:

.....العنوان:

.....رقم الهاتف:

أعطي موافقتي للاستفادة من المساعدة الطبية للإنجاب من نوع الحفظ بالتبريد للنسيج أمبضي وأصرح على أنني على علم تام:

بأن موافقتي على حفظ نسيجي أمبضي يحتاج إلى التجديد وبالتالي يتوجب علي تبليغ كل تغير يلحق رقم هاتفي وعنواني لمركز المساعدة الطبية على الإنجاب.

بأن هذه التقنية يمكنها أن تتسبب في تلف نوعي للنسيج أمبضي مما يجعله غير قابل لإعادة الاستعمال

عدم إمكانية إعادة النسيج القانوني في حالة العدول عن الإنجاب أو وفاة المتبرعة

يتعهد الموقعون أدناه مسبقاً بقبول شروط هذه الاتفاقية. كما يمكن مراجعة موقفهم طيلة فترة الحفظ وذلك بناءً على طلبهم، وفي حالة التقاضي بين الأطراف، لأسباب غير متوقعة حالياً، يتوجب البحث على حل ودي بين المريضة أو وصيها القانوني من جهة وبين الفريق البيولوجي والسريري من جهة أخرى وذلك اعتماداً على الأحكام القانونية المعمول بها و بعد التشاور مع الهيئات الاستشارية الأخلاقية ذات الصلة.

وحرر

في:..... بتاريخ:.....

المريضة أو وليها القانوني

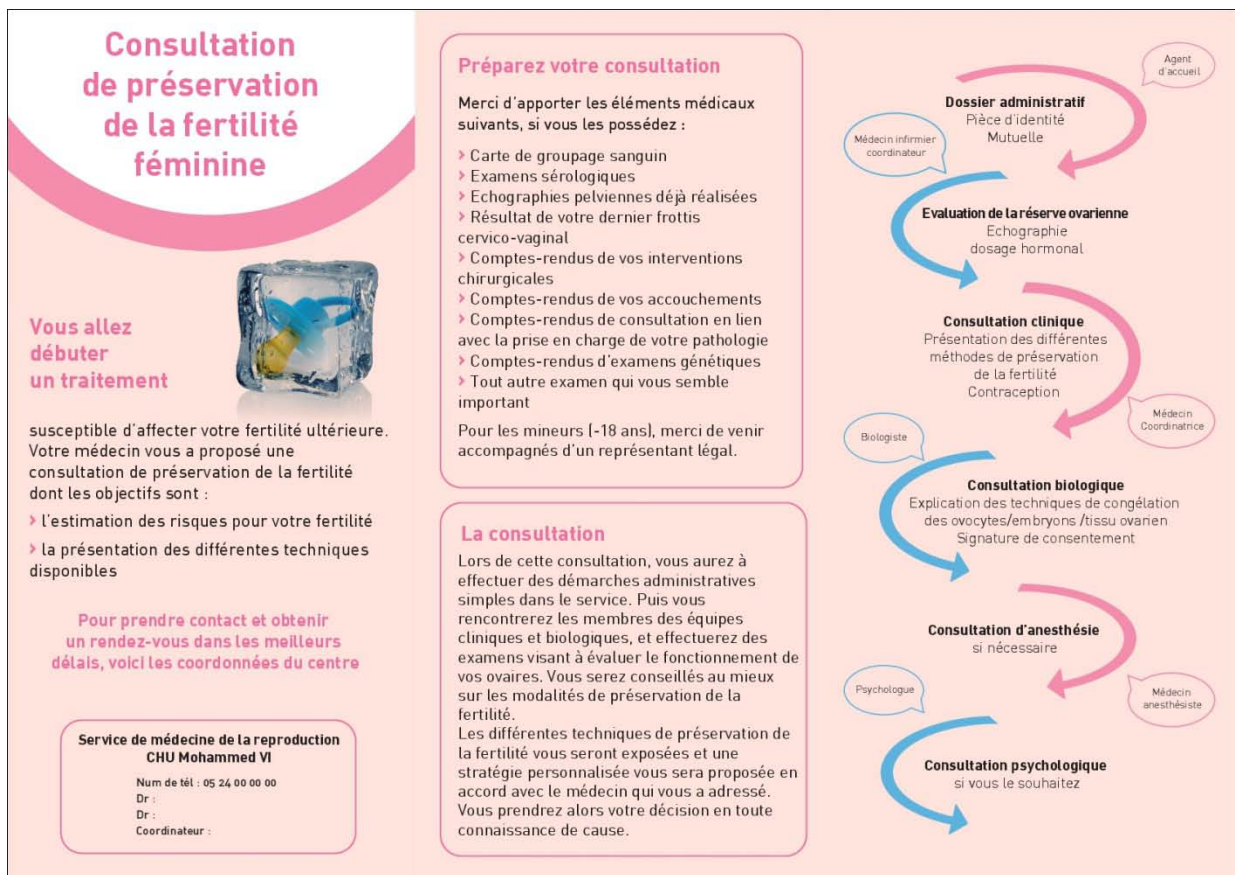
## 6. Financement :

- CHU MOHAMMED VI.
- Fondation LALLA SALMA de lutte contre le cancer.

## 7. Les brochures d'information :

Les brochures d'information seront distribuées aux patientes lors de la proposition de cryoconservation ovarienne. (Figure 65,66) (Voir annexe 7)

Le but de ces brochures est de faciliter la compréhension de circuit de préservation de la fertilité pour les patientes.



**Figure 65 : Plaquette de préservation de la fertilité féminine**

### استعدي للاستشارة الطبية

المرجو جذب العناصر الطبية التالية إن كانت متوفرة :

- ◀ بطاقة فصيلة الدم
- ◀ التحاليل المصلية
- ◀ الفحص بالصدى الصوتي للحوض
- ◀ مسحة عنق الرحم الأخيرة
- ◀ تقارير العمليات الجراحية المنجزة مسبقا
- ◀ التقارير الطبية المتعلقة بحالتك الصحية
- ◀ تقرير الفحص الطبي لأمراض النساء
- ◀ كل الوثائق التي تعتبرها مهمة بالنسبة لحالتك

يتعين على القاصرات أقل من 18 سنة الحضور بمعية ممثلهن القانوني

### الاستشارة الطبية

من أجل الحفاظ على الخصوبة الأنثوية

**ستستعملين دواء**

يمكنه أن يحد مستقبلا من خصوبتك، يقترح عليك طبيبك القيام بفحص للخصوبة من أجل :

- ◀ تقديرا للخطر المحتمل على خصوبتك
- ◀ عرض مختلف التقنيات الممكنة

**من أجل التواصل وأخذ موعد في أجل معقول يرجى استخدام الرقم التالي:**

**مصلحة طب الإنجاب**

رقم الهاتف : 05 24 00 00 00

: د

: د

: المنسق

Figure 66 : Plaquette de préservation de la fertilité féminine

L'exploitation ultérieure du tissu ovarien cryoconservé sera l'objet de la deuxième partie du projet : Pregnancy after cryopreserved ovarian tissue (The PACOT project) (Grossesse après cryoconservation du tissu ovarien).



# *Conclusion*



La fertilité dans le cadre du cancer est une problématique d'actualité. L'évaluation de la fertilité est codifiée et sa préservation dans un contexte de cancer est en cours de protocolisation. La cryoconservation du tissu ovarien semble être une méthode très prometteuse.

L'information et la prise en charge globale de ces patientes sur ces questions de fertilité dès le début de leur maladie devraient être systématiques et clairement organisés.

D'ailleurs l'état des lieux réalisé au niveau régional montre que les praticiens sont intéressés par ces questions et sont favorables à l'idée d'une intervention précoce de professionnels concernés pour optimiser l'information et le parcours de soins des patientes pouvant bénéficier d'une préservation de la fertilité.

L'opinion publique, les recommandations et même les textes de lois devraient être mis à jour. Au sein de ces cadres médicaux et légaux, il ne tient qu'à nous de faire évoluer notre façon d'exercer et notre travail pourrait servir de base pour des futurs travaux.



# *Annexes*



ANNEXE 1

## Fiche d'exploitation

### Etude rétrospective sur dossiers

Numéro du dossier :

Identité :                      Nom et prénom :

Age :    Origine :

Couverture sociale :

Niveau socio-économique :

Situation maritale :

Parité :

-Nombre d'enfant vivant :

Pathologie tumorale :

Localisation :

Circonstance de découverte :

Date de confirmation :

Délai entre confirmation diagnostique et prise en charge thérapeutique:

Traitements reçus :              1) Totale de la durée du traitement:

2) Protocoles du traitement :

-Chimiothérapie :

-Radiothérapie :

-Hormonothérapie :

-Chirurgie :

## ANNEXE 2



### موافقة على الفحص الطبي

أنا الموقعة أسفله السيدة.....

الحاملة لبطاقة التعريف الوطنية رقم.....

أقر بموافقتي للمشاركة في الدراسة السريرية المنجزة من طرف مصلحة النساء والتوليد بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش تحت إشراف أستاذ طب النساء والتوليد هارو كرم, والخضوع لجميع الفحوصات الطبية المرتبطة بها.

حرر في ..... بتاريخ.....

ANNEXE 3

## Fiche d'exploitation

### Etude qualitative au profil des patientes suivies en hématologie

- Numéro du dossier :
- Identité :

Nom et prénom :

Age :

Parité :

Nombre d'enfant vivant :

Date du dernier accouchement :

Désir d'avoir un enfant post traitement anticancéreux :

Oui

Non

Pathologie tumorale :

- Evaluation de la fertilité :

I. Evaluation clinique :

a-Caractéristiques du cycle menstruel :



**ANNEXE 4**

**Enquête de connaissance des techniques de préservation de la  
fertilité en milieu médical**

1) Vous êtes spécialiste en?

- a- Gynécologie
- b- Hématologie
- c- Oncologie médicale
- d- Oncologie-radiothérapie

2) Êtes-vous ?

- a- Femme
- b- Homme

3) Vous êtes en quelle année de formation ?

- a- 1ère année
- b- 2ème année
- c- 3ème année
- d- 4ème année
- e- 5ème année

4) Discutez-vous des risques d'infertilité liés aux traitements anticancéreux avec vos patientes ou avec leur tuteur légal ?

- a- Toujours
- b- Jamais
- c- Occasionnellement

5) Si oui, est ce que vous le faites avant, au cours ou à la fin du traitement anticancéreux ?

- a- Avant le traitement
- b- Au cours du traitement
- c- A la fin du traitement

6) Estimez vous que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer ?

- a- Oui
- b- Non

7) Discutez-vous des possibilités de préservation de la fertilité en consultation d'annonce?

- a- Oui
- b- Non

8) Est-ce que les patientes abordent d'elles mêmes ce sujet avec vous ?

- a- Oui
- b- Non

9) Pour les patientes souhaitant préserver leur fertilité avant de bénéficier d'un traitement anticancéreux:

- a- J'adresse mes patientes vers une consultation dans un service d'oncofertilité
- b- J'adresse mes patientes vers un centre d'AMP (Assistance médicale à la procréation)
- c- J'invite mes patientes à prendre contact avec un gynécologue spécialisé en oncofertilité
- d- Aucune attitude

## Fertilité et cancers

---

10) Quelles sont les limites qui vous empêchent de proposer aux patientes un moyen de préserver leur fertilité avant le traitement anticancéreux ?

- a- La gravité de la pathologie tumorale lors du diagnostic et la nécessité d'entamer un traitement en urgence
- b- Le refus par la patiente ou son tuteur légal des soins préventifs proposés
- c- La non disponibilité d'un centre spécialisé dans la préservation de la fertilité
- d- Autres.....   
.....

11) Ils existent plusieurs moyens de préservation de la fertilité, quels sont ceux que vous connaissez ?

- a- Cryoconservation embryonnaire
- b- Cryoconservation ovocytaire
- c- Cryoconservation ovarienne
- d- Maturation in vitro
- e- Fécondation in vitro
- f- Autres méthodes médicamenteuses (exemple : agonistes de GNRH)
- g- Don d'ovocyte ou d'embryon

12) Avez-vous déjà bénéficié d'une formation sur les techniques de préservation de la fertilité actuelles ?

- a- Oui
- b- Non

13) Si non, seriez vous intéressé à suivre cette formation ?

- a- Oui
- b- Non



## Centre de Préservation de la fertilité Service de PMA

### Fiche de liaison Pour Consultation en vue d'une préservation de la fertilité féminine

**Demande :** Date ...../...../..... Médecin: ..... Téléphone :.....  
 Mail : .....Etablissement et service .....

**Diagnostic :** .....  
 Date ..... Stade .....

**Patiente:** Nom..... Prénom.....  
 Date de naissance...../...../..... Adresse postale.....  
 Téléphone ..... Mail .....  
 Célibataire  En couple  Mariée  Projet parental   
**Si mineure,** Nom et Adresse de la personne responsable:.....  
 Poids ..... Taille ..... IMC..... Gestité.....  
 Parité..... Contraception: .....

**Traitement reçu AVANT la préservation de la fertilité :**  
 OUI  NON   
Chimiothérapie : date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
 Protocole.....  
Chirurgie gonadique: OUI  NON   
Radiothérapie : Date de début ...../...../..... Date de fin ...../...../..... Dose et champ  
 Dose et champ.....

**Traitement prévu APRES la préservation de la fertilité :**  
 OUI  NON   
Chimiothérapie : date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
 Protocole .....

Chirurgie: OUI  NON  Date ...../...../.....  
Radiothérapie : date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....  
 Sus diaphragmatique OUI  NON   
 Sous diaphragmatique OUI  NON   
 Dose et champ .....

Autogreffe de MO: date de début ...../...../..... date de fin ...../...../.....,  
 type de conditionnement .....

**Demande de préservation :**  
**Stimulation ovarienne envisageable** OUI  NON   
 ATCD médicaux notables :.....

**Organisation de la préservation : Merci de joindre les résultats**

Consultation d'anesthésie < 1 mois :	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Bilan d'hémostase < 1 mois:	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Echo pelvienne (CFA)	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Sérologies (VIH, VHB, VHC, TPHA, VDRL)	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>
Bilan hormonal (AMH, FSH, LH, E2):	OUI <input type="checkbox"/>	Date ...../...../.....	NON <input type="checkbox"/>

## ANNEXE 6



### Consentement de cryoconservation de tissu ovarien

**Information sur la Cryoconservation du tissu ovarien :**

**Madame, Monsieur,**

La cryoconservation du tissu ovarien, consiste en un prélèvement chirurgical de tissu ovarien, congelé par la suite sous forme de fragments contenant des follicules primordiaux peu sensibles à la congélation, en vue d'une réimplantation future. Cette technique offre l'avantage de pouvoir être réalisée en urgence et sans stimulation ovarienne préalable.

Le tissu ovarien prélevé sera gardé et congelé au sein de la banque de don d'organe du CHU Mohammed VI de Marrakech, en vue d'une réalisation ultérieure d'une greffe orthotopique ou hétérotopique pour la patiente concernée, qui lui permettra une restitution d'une fonction ovarienne endocrine et exocrine.

Le tissu ovarien congelé est strictement gardé pour la patiente concernée et ne sera en aucun cas réutilisé pour une autre patiente.

**Nous sollicitons, à l'avance, l'accord de principe sur la cryoconservation de tissu ovarien, par la patiente ou par son tuteur légal. Veuillez remplir le formulaire suivant :**

Je, soussigné,

Mme.....

Née le.....

CNI.....

Melle.....

Née le.....

Nom et prénom du tuteur légal.....

CNI.....

Adresse.....

Numéro de téléphone.....

Donne mon consentement pour bénéficier d'un acte d'assistance médicale à la procréation, de type : Cryopréservation de tissu ovarien

Je suis informée que :

Mon accord pour la conservation de tissu ovarien est renouvelable et que par conséquent, je dois signaler au centre d'assistance médicale à la procréation, tout changement d'adresse ou de numéro de téléphone ;

Je suis consciente qu'un problème de qualité peut survenir lors de la réalisation de cette technique, ce qui pourrait altérer la qualité du tissu ovarien et donc le rendre inefficace lors de sa réutilisation ;

En cas de renoncement au projet parental ou de décès de la patiente, le tissu ovarien ne pourra être restitué ;

Les soussignés s'engagent par avance à accepter les termes de cet accord. A leur demande, leur position pourra être révisée pendant toute la durée de la conservation, étant entendu qu'en cas de litige intervenant pour des raisons actuellement non prévisibles, une solution sera recherchée entre la patiente ou son tuteur légal et l'équipe clinico-biologique, en fonction des dispositions légales en vigueur et éventuellement après avis des instances consultatives d'éthique compétentes.

Fait à..... Le...../...../ 20.....

Patiente ou tuteur légal





## الموافقة على الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي:

معلومات على الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي:

سيدتي,سيدي:

الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي يتمثل في سحب جراحي للنسيج المبيضي ثم تجميده على شكل قطع محتوية على جريبات أولية قليلة التأثير بالتجميد وذلك قصد إعادة زرعها مستقبلا. تتميز هذه التقنية بإمكانية انجازها بطريقة استعجاليه ودون الحاجة إلى ضرورة تهيج مسبق للمبيض.

يتم حفظ النسيج المأخوذ في بنك التبرع بالأعضاء بالمستشفى الجامعي محمد السادس قصد إعادة زرعه المثلي أو المغاير للمريضة المعنية, مما سيمنحها من استعادة الوظائف البيولوجية لمبيضاها.

يتم حفظ النسيج المبيضي المجمد لاستعماله من طرف المريضة ولا يمكن في أي حال استعماله لمريضة أخرى.

نلتمس في البداية موافقة المريضة أو وليها القانوني على مبادئ الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي ولذلك ينبغي ملئ الاستمارة التالية:

أنا الموقعة أسفله:

.....السيدة:

الحاملة للبطاقة الوطنية

.....رقم:

.....المزدادة بتاريخ:.....في:

.....الآنسة:

.....المزدادة بتاريخ:.....في:

..... الاسم العائلي والشخصي للوصي القانوني.

..... رقم البطاقة الوطنية:-

..... العنوان:-

..... رقم الهاتف:-

أعطي موافقتي للاستفادة من المساعدة الطبية للإنجاب من نوع الحفظ بالتبريد للنسيج المبيضي وأصرح على أنني على علم تام:

بأن موافقتي على حفظ نسيجي المبيضي يحتاج إلى التجديد وبالتالي يتوجب علي تبليغ كل تغير يلحق رقم هاتفي وعنواني لمركز المساعدة الطبية على الإنجاب.

بأن هذه التقنية يمكنها أن تتسبب في تلف نوعي للنسيج المبيضي مما يجعله غير قابل لإعادة الاستعمال

عدم إمكانية إعادة النسيج القانوني في حالة العدول عن الإنجاب أو وفاة المتبرعة

يتعهد الموقعون أدناه مسبقاً بقبول شروط هذه الاتفاقية. كما يمكن مراجعة موقفهم طيلة فترة الحفظ وذلك بناءً على طلبهم, وفي حالة التناقض بين الأطراف, لأسباب غير متوقعة حالياً, يتوجب البحث على حل ودي بين المريضة أو وصيها القانوني من جهة وبين الفريق البيولوجي والسريري من جهة أخرى وذلك اعتماداً على الأحكام القانونية المعمول بها و بعد التشاور مع الهيئات الاستشارية الأخلاقية ذات الصلة.

وحرر

..... في, بتاريخ.....

المريضة أو وليها القانوني

# Consultation de préservation de la fertilité féminine



## Vous allez débiter un traitement

susceptible d'affecter votre fertilité ultérieure. Votre médecin vous a proposé une consultation de préservation de la fertilité dont les objectifs sont :

- > l'estimation des risques pour votre fertilité
- > la présentation des différentes techniques disponibles

**Pour prendre contact et obtenir un rendez-vous dans les meilleurs délais, voici les coordonnées du centre**

**Service de médecine de la reproduction**  
**CHU Mohammed VI**

Num de tél : 05 24 00 00 00

Dr :

Dr :

Coordinateur :

## Préparez votre consultation

Merci d'apporter les éléments médicaux suivants, si vous les possédez :

- > Carte de groupage sanguin
- > Examens sérologiques
- > Echographies pelviennes déjà réalisées
- > Résultat de votre dernier frottis cervico-vaginal
- > Comptes-rendus de vos interventions chirurgicales
- > Comptes-rendus de vos accouchements
- > Comptes-rendus de consultation en lien avec la prise en charge de votre pathologie
- > Comptes-rendus d'examens génétiques
- > Tout autre examen qui vous semble important

Pour les mineurs (-18 ans), merci de venir accompagnés d'un représentant légal.

## La consultation

Lors de cette consultation, vous aurez à effectuer des démarches administratives simples dans le service. Puis vous rencontrerez les membres des équipes cliniques et biologiques, et effectuerez des examens visant à évaluer le fonctionnement de vos ovaires. Vous serez conseillés au mieux sur les modalités de préservation de la fertilité.

Les différentes techniques de préservation de la fertilité vous seront exposées et une stratégie personnalisée vous sera proposée en accord avec le médecin qui vous a adressé. Vous prendrez alors votre décision en toute connaissance de cause.

**Dossier administratif**  
Pièce d'identité  
Mutuelle

Médecin infirmier coordinateur

**Evaluation de la réserve ovarienne**  
Echographie  
dosage hormonal

**Consultation clinique**  
Présentation des différentes méthodes de préservation de la fertilité  
Contraception

Biologiste

**Consultation biologique**  
Explication des techniques de congélation des ovocytes/embryons /tissu ovarien  
Signature de consentement

**Consultation d'anesthésie**  
si nécessaire

Psychologue

**Consultation psychologique**  
si vous le souhaitez

Médecin anesthésiste

Médecin Coordinatrice

Agent d'accueil

# الاستشارة الطبية من أجل الحفاظ على الخصوبة الأنثوية



## ستستعملين دواءا

يمكنه أن يحد مستقبلا من خصوبتك، يقترح عليك طبيبك القيام بفحص للخصوبة من أجل:

- ◀ تقديرا للخطر المحتمل على خصوبتك
- ◀ عرض مختلف التقنيات الممكنة

من أجل التواصل وأخذ موعد في  
أجل معقول يرجى استخدام الرقم التالي:

مصلحة طب الإنجاب

رقم الهاتف : 05 24 00 00 00

: د

: د

المنسق :

## استعدي للاستشارة الطبية

المرجو جذب العناصر الطبية التالية إن كانت متوفرة:

- ◀ بطاقة فصيلة الدم
- ◀ التحاليل المصلية
- ◀ الفحص بالصدى الصوتي للحوض
- ◀ مسحة عنق الرحم الأخيرة
- ◀ تقارير العمليات الجراحية المنجزة مسبقا
- ◀ التقارير الطبية المتعلقة بحالتك الصحية
- ◀ تقرير الفحص الطبي لأمراض النساء
- ◀ كل الوثائق التي تعتبرها مهمة بالنسبة لحالتك

يتعين على القاصرات أقل من 18 سنة الحضور بمعوية ممثلهن القانوني

## الاستشارة الطبية

خلال هذه الاستشارة يتعين عليك القيام بإجراءات إدارية بسيطة داخل المصلحة، تم ستلتقين أعضاء الفريق الطبي لتقومي بعد ذلك بفحوصات لاختبار الوظائف المبيضية.

سيتم نصحك بالطريقة الأمثل للحفاظ على خصوبتك. ستعرض عليك جميع تقنيات الحفاظ على الخصوبة، وستقترح عليك استراتيجيات خاصة بك بالاتفاق مع طبيبك المعالج.

ستختارين قرارك في ظل معرفة كاملة.

موظف استقبال

ملف إداري

وثائق التعريف

تقييم الرصيد المبيضي

الفحص بالصدى  
التعبير الهرموني

طبيب ممرض  
موجه

الاستشارة السريرية

عرض مختلف طرق الحفاظ على  
الخصوبة، وسائل منع الحمل

الطبيبة  
الموجهة

استشارة بيولوجية

تقديم شروحات حول تقنيات تجميد  
البويضات، البويضات المخصبة، النسيج  
المبيضي وتوقيع الموافقة

خبير  
بيولوجي

استشارة طبيب التخدير

في حالة الحاجة

طبيب  
التخدير

استشارة نفسية

في حالة الرغبة

استشاري  
نفسي



# *RESUME*



### RESUME

L'espérance de vie des femmes jeunes atteintes de cancer est en augmentation. Ces mêmes patientes voient leur potentiel de fertilité diminué par les différents traitements anticancéreux, d'où la nécessité de préservation de la fertilité.

Ce travail a pour 1<sup>er</sup> but d'analyser l'état des lieux, au CHU Mohammed VI. Le second consiste à effectuer une étude qualitative au profil des patientes en rémission, traitées pour cancers hématologiques. Le 3<sup>ème</sup> but tend à apprécier les connaissances et les pratiques des médecins par rapport à la préservation de la fertilité.

Sur une période de deux ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015, nous avons colligé les dossiers de 273 patientes. Les cancers gynécologiques sont au premier rang (46.15%), suivis par les hémopathies malignes (27.83%). La moyenne d'âge des patientes est de 31 ans. Le délai entre confirmation diagnostique et prise en charge le plus retrouvé à (76%) est de 2 à 4 semaines. L'étude qualitative a concerné 76 patientes en rémission d'hémopathies malignes, seulement (51.31%) ont répondu aux appels téléphoniques : (56.41%) ont repris un cycle régulier contre (10.25%) patientes qui ont gardé une aménorrhée post traitement anticancéreux. (94.87%) patientes ont exprimé leur volonté d'avoir un enfant après rémission. (23.07%) patientes répondantes à nos appels, sont venues en consultation de gynécologie pour bénéficier d'un bilan de réserve ovarienne. (70%) des médecins interrogés, estiment que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les femmes guéries d'un cancer. (56,14%) des médecins ne proposent pas un moyen de préservation à leurs patientes pour la non disponibilité d'un centre d'oncofertilité, et (35,09%) ne le font pas pour la gravité de la pathologie tumorale. (100%) des médecins ont répondu vouloir suivre une formation spécialisée en oncofertilité.

Afin de promouvoir cette discipline, nous avons conçu un projet d'institution : Ovarian tissue transplantation in oncological patients (OTTOP) (Transplantation de tissu ovarien chez les patientes d'oncologie); qui a pour but d'offrir la transplantation du tissu ovarien après cryoconservation, comme moyen de préservation de la fertilité. Ce projet est un travail multidisciplinaire qui inclut tous les services s'occupant de la pathologie cancéreuse et de la fertilité féminine. Ce projet est une première au Maroc, et sera proposé comme projet de recherche.

## Abstract

The life expectancy of young women with cancer is increasing. These same patients see their fertility potential decreased by different cancer treatments, hence the need to preserve fertility.

This study has for main purpose to provide an analysis of how things stand at the Mohammed VI University Hospital Center in MARRAKECH. The second purpose is to perform a qualitative study on the profile of clinical hematology department female patients. The third aim is to assess the knowledge and practices of physicians about preserving fertility

Over a two-year period from January 1, 2014 to December 31, 2015, we collected files of 273 female patients. Gynecologic cancers came first (46.15%), followed by hematologic malignancies (27.83%). Patient age is between 16 and 45 years with an average of 31. The delay between diagnostic confirmation and treatment most found is 2 to 4 weeks for (76%) of the patients. The qualitative study involved 76 patients in remission of hematologic malignancies, only (51.31%) responded to phone calls. Menses resumption occurred for (56.41%) of our patients versus (10.25%) who presented cancer treatment-induced amenorrhea. (94.87%) of our patients expressed their desire to have a child after remission. (23.07%) of the patients answering our calls, came to gynecological consultation in order to benefit from an assessment of ovarian reserve . (42%) of the practitioners interviewed confirmed to have discussed infertility risk induced by cancer treatments with their patients, (70%) believe that fertility is a concern for women who have been cured of cancer. (56.14%) physicians do not offer fertility preserving measures to their patients because of the unavailability of an oncofertility center, and for (35.09%), it's due to the tumor aggressiveness itself (35.09%). 100% of them said they wanted to take oncofertility training in the future.

In order to promote this discipline, we have designed a project for an institution: Ovarian tissue transplantation in oncological patients (OTTOP) which aims to offer ovarian tissue transplantation after cryopreservation as a measure of preserving fertility. This project is a multidisciplinary work that includes all departments dealing with cancer pathology and female fertility. This project is a first in Morocco, and will be proposed as a research project.

## ملخص

إن أمل الحياة، بالنسبة للنساء الشابات المصابات بالسرطان، أخذ في الازدياد، في حين أن نفس المريضات يرين انخفاضاً في مقدار خصوبتهن بسبب علاجات السرطان المختلفة، ومن هنا كانت الحاجة إلى الحفاظ على خصوبتهن.

الهدف الأول من هذا العمل هو تقييم المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس. الهدف الثاني هو إجراء دراسة نوعية على المريضات المتابعات في قسم أمراض الدم والهدف الثالث هو تقدير معارف وممارسات الأطباء فيما يتعلق بالحفاظ على الخصوبة.

على مدار عامين من 1 يناير 2014 إلى 31 دجنبر 2015 ، جمعنا ملفات 273 مريضة. تأتي سرطانات الأمراض النسائية في المرتبة الأولى (46.15 %) ، تليها الأورام الخبيثة للدم (27.83 %). متوسط عمر المرضى هو 31 سنة، مع فترات تتراوح بين 16 إلى 45 سنة. المدة بين تأكيد التشخيص والعلاج هي أسبوعين إلى 4 أسابيع وذلك بنسبة (76 %). اشتملت الدراسة النوعية على 76 مريضة في حالة خمود أورامها الدموية الخبيثة ، فقط (51.31 %) أجابوا على المكالمات الهاتفية: استرجعت (56.41 %) الدورة العادية مقابل (10.25 %) من المريضات اللوات بقي عندهن انقطاع الطمث بعد العلاج المضاد للسرطان. ، (94.87 %) من المريضات عبرن عن رغبتهم في الإنجاب بعد العلاج. (23.07 %) من المريضات اللواتي أجبن على مكالماتنا أتبن إلى استشارة أمراض النساء للاستفادة من تقييم مخزون المبيضين. (70 %) من الأطباء المستجوبين يعتقدون أن الخصوبة هي مصدر قلق للنساء اللاتي شفين من السرطان. (56.14 %) من الأطباء لا يقترحون على مريضاتهم وسيلة للحفاظ على خصوبتهن بسبب عدم توفر مركز لهذا الشأن و(35.09 %) لا يقومون بذلك بسبب شدة المرض الورمي. 100 % من الأطباء عبروا عن رغبتهم في إجراء تكوين خاص في مجال الخصوبة والأمراض السرطانية.

من أجل تعزيز هذا التخصص، قمنا بتصميم مشروع مؤسسي: (زرع أنسجة المبيض لدى مريضات الأورام) الذي يهدف لمنح زرع نسيج المبيض بعد الحفاظ عليه بالتجميد وذلك كوسيلة للحفاظ على الخصوبة. هذا المشروع عبارة عن عمل متعدد التخصصات يشمل جميع المصالح التي تتناول أمراض السرطان وخصوبة النساء. يعتبر هذا المشروع هو الأول في المغرب، وسيقترح كمشروع للبحث.



# *Bibliographie*



1. **Poirot C et al.**  
*Fertilité et cancer.*  
*Tome 42, novembre 2013, 1513–1520, n811.*
2. **Vinolas C, Grynberg M et al.**  
*Medical techniques of fertility preservation in the male and female.*  
*Journal of Visceral Surgery. 2018, JCHIRV 873 1–8.*
3. **M. Grynberg et al.**  
*Préservation de la fertilité féminine et cancer.*  
*EMC, Elsevier Masson SAS. 2010 ;755-A-22.*
4. **Domingo J et al.**  
*Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. Fertil Steril. 2012;97(4):930–4.*
5. **Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT.**  
*Gonadal effects of cancer therapy in girls.*  
*Cancer. 1985;55(10):2364–72.*
6. **Schmidt R et al.**  
*Motivations for having children after cancer – a systematic review of the literature.*  
*Eur J Cancer Care. 2016;25(1):6–17.*
7. **Isachenko.**  
*Cryopreservation of Ovarian Tissue: Detailed Description of Methods for Transport, Freezing and Thawing.*  
*Geburtsh Frauenheilk 2012; 72: 927–932.*
8. **Richard A. Anderson.**  
*Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives.*  
*Human Reproduction Open, pp. 1–9, 2017.*
9. **Mamsen LS et al.**  
*The migration and loss of human primordial germ stem cells from the hind gut epithelium towards the gonadal ridge.*  
*The International journal of developmental biology. 2012;56(10–12):771–8.*

**10. Gondos B, Westergaard L, Byskov AG.**

*Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study.*

*American journal of obstetrics and gynecology.* 1986;155(1):189–95.

**11. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC.**

*Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women.*

*Biology of reproduction.* 1994;50(3):653–63.

**12. Le Moigne A, Foucrier J.**

*Biologie du développement.*

*Dunod; 2009. 413 p.*

**13. Gougeon A.**

*Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation.*

*Annales d'endocrinologie.* 2010;71(3):132–43.

**14. Gougeon A.**

*Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results.*

*Human reproduction (Oxford, England).* 1986;1(2):81–7.

**15. Hansen KR et al.**

*A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause.*

*Human reproduction (Oxford, England).* 2008;23(3):699–708.

**16. Wallace WH, Kelsey TW.**

*Human ovarian reserve from conception to the menopause.*

*Plos one.* 2010;5(1):e8772.

**17. Johnson J et al.**

*Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood.*

*Cell.* 2005;122(2):303–15.

**18. Zou K et al.**

*Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. Nature cell biology. 2009;11(5):631-6.*

**19. White YA et al.**

*Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. Nature medicine. 2012;18(3):413-21.*

**20. Tilly JL.**

*Apoptosis and ovarian function. Reviews of reproduction. 1996;1(3):162-72.*

**21. Letourneau JM, et al.**

*Acute ovarian failure underestimates agespecific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer. 1 avr 2012;118(7):1933-9.*

**22. Partridge A et al.**

*Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International BreastCancer Study Group Trials V and VI. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2007; 43(11):1646-53.*

**23. Dewailly D et al.**

*The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. juin 2014;20(3):370-85.*

**24. Maitrot L, Christin-Maitre S.**

*Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC - Endocrinol - Nutr. Janv 2008;5(1):1-12.*

**25. Anderson RA et al.**

*Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. Nov 2013;49(16):3404-11*

**26. Dillon KE et al.**

*Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy.*  
*Fertil Steril. févr 2013;99(2):477-83.*

**27. Lamazou F, Letouzey V, Arbo E, Grynberg M et al.**

*Place de l'échographie pour le bilan de la réserve ovarienne dans le cadre d'une infertilité.*  
*Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2009;37(5):425-31.*

**28. Bernard J et al.**

*Hématologie. Abrégé.*  
*Masson, 9ème ed. Paris ; 1998:352p.*

**29. Jégu M et al.**

*Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 et reproduction: revue de la littérature.*  
*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.10.011>*

**30. Association lala Salma.**

*Plan national de prévention et de control du cancer*  
*2010-2019.*

**31. La Société Française du Cancer.**

*[www.sfc.asso.fr](http://www.sfc.asso.fr).*

**32. Boquet, Blandine.**

*Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein chez la femme jeune.*  
*Faculté de Médecine Paris Descartes, 2011.*

**33. Poisot, Fleur.**

*Fertilité et désir de grossesse après cancer du sein.*  
*Faculté de Médecine Paris Descartes, 2009.*

**34. Institut National du Cancer.**

*[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), janvier 2013.*

**35. Anders, CK et al.**

*Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression.*  
*Journal of Clinical Oncology, 2008. 26 : 20 (3324-3328).*

**36. De Ziegler, D et al.**

*Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach, Fertility and Sterility, 2009 93 : 3 (691-6).*

**37. Colonna, M et al.**

*Is breast cancer incidence increasing among young women ? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002.*

**38. Morice P.**

*Cancer du col utérin.*  
*Masson, 2009.*

**39. Wunder D et al.**

*Fertility preservation in cancer patients : Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations, Swiss Medical Weekly, The European Journal of Medical Sciences, 2012. 142 : w13645.*

**40. Journées des Techniques Avancées en Gynécologie et obstétrique.**

*PMA Périnatalogie et Pédiatrie.*  
*www.jta.com.*

**41. Elizur, S.**

*Fertility preservation for young women with rectal cancer--a combined approach from one referral center.*  
*Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. 13: 6 (1111-1115).*

**42. Bennet et al.**

*Traité de médecine interne.*  
*Cécil 20ème éd. France. 1997. 1008p.*

**43. Harisson TR.**

*Principe de médecine interne.*  
*Médecine-sciences.*  
*Flammarion. 5ème éd. Paris ; 1993.*

**44. Haute Autorité de Santé.**

[www.has-sante.f](http://www.has-sante.f)  
*janvier 2013.*

**45. Bernier–Chastanier, V et al.**

*Agence de la biomédecine, Institut National du Cancer.*

*Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité : Etat des connaissances et propositions, décembre 2012.*

**46. Welt CK.**

*Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clinical endocrinology. 2008;68(4):499–509.*

**47. Goswami D, Conway GS.**

*Premature ovarian failure.*

*Human reproduction update. 2005;11(4):391–410.*

**48. Morgan, S et al.**

*How do chemotherapeutic agents damage the ovary?*

*Hum Reprod Update. (2012).*

**49. Meior D.**

*Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients.*

*Molecular and cellular endocrinology. 2000;169(1-2):123–31.*

**50. Zver T et Roux C.**

*Qualification biologique des greffons de tissu ovarien autoconservé.*

*Contribution à la recherche de la maladie résiduelle en cas de pathologie néoplasique 2014, Université DE Franche Comté, thèse de médecine.*

**51. Meior D et al.**

*Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction.*

*Clinical obstetrics and gynecology. 2010;53(4):727–39.*

**52. Petrek JA et al.**

*Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study.*

*Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(7):1045–51.*

**53. Rousset C J et al.**

*Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence.*

*Bull Cancer 2015; 102: 602–611.*

**54. M. Grynberg et al.**

*Préservation de la fertilité féminine et cancer.*  
EMC, Elsevier Masson SAS. 2010 ;755-A-22.

**55. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW.**

*The radiosensitivity of the human oocyte.*  
*Hum Reprod* 2003;18:117-21.

**56. ASCO.**

*Guideline Update Recommends Tamoxifen for Up to 10 Years for Women With Non-Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer [Internet]. [cité 26 déc 2014].*  
<http://www.asco.org/presscenter/asco-guideline-update-recommends-tamoxifen-10-years-women-non-metastatic-hormone>

**57. Référentiels de l'AP-HP.**

*Préservation de la fertilité*  
Avril 2016.

**58. Loren AW 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.

**59. Le Bras et al.**

*Préservation de la fertilité féminine avant chimiothérapie : stratégies thérapeutiques*  
*La Lettre du Cancerologue* • Vol. XXIII – n° 10 – novembre 2014.

**60. Blumenfeld, Z, von Wolff.**

*GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy.*  
*Hum Reprod Update* 14, 543-552. (2008).

**61. SANFILIPPO S, Pr. CANIS M.**

*Mise au point et validation de protocoles de cryoconservation du tissu ovarien humain.*  
UNIVERSITÉ D'Auvergne, Année 2012, thèse de médecine.

**62. Fatima Cardoso et al.**

*The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer.*  
*Eur J Cancer.* oct 2012;48, 3355-3377.

**63. Morice P et al.**

*Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes.*

*Fertility and sterility. 1998;70(5):956-60.*

**64. Al-Asari S, Abduljabbar A.**

*Laparoscopic ovarian transposition before pelvic radiation in rectal cancer patient: safety and feasibility.*

*Annals of surgical innovation and research. 2012;6(1):9.*

**65. Irtan S et al.**

*Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer.*

*The lancet oncology. 2013;14(13):e601-8.*

**66. Han SS et al.**

*Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation.*

*The journal of obstetrics and gynaecology research. 2011;37(7):825-9.*

**67. Barahmeh S et al.**

*Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2013;39(11):1533-7.*

**68. Sauvat F et al.**

*Preserving fertility in prepubertal children.*

*Hormone research. 2009;71 Suppl 1:82-6.*

**69. Sonmezer, M and Oktay, K.**

*Fertility preservation in female patients.*

*Hum Reprod Updat, 2004 ;10, 251-266.*

**70. Jeruss JS, Woodruff TK.**

*Preservation of fertility in patients with cancer.*

*The New England journal of medicine. 2009;360(9):902-11.*

**71. Mazur P.**

*Stopping biological time. The freezing of living cells.*

*Annals of the New York Academy of Sciences. 1988;541:514-31*

**72. Isachenko E et al.**

*Cryopreservation of human ovarian tissue by direct plunging into liquid nitrogen. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2003;108(2):186–93.

**73. Mazur P.**

*Freezing of living cells: mechanisms and implications. The American journal of physiology.* 1984;247(3 Pt 1):C125–42.

**74. Zachariassen KE, Kristiansen E.**

*Ice nucleation and antinucleation in nature. Cryobiology.* 2000;41(4):257–79.

**75. Rubinsky B, Arav A, Devries AL.**

*The cryoprotective effect of antifreeze glycopeptides from antarctic fishes. Cryobiology.* 1992;29(1):69–79.

**76. Griveau JF, et al.**

*La vitrification : principes et résultats. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.02.015>.*

**77. Dror Meirou et al.**

*Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation: A Realistic, Effective Technology for Fertility Preservation April 2014 Human Fertility pp 455–473.*

**78. Rall WF, Fahy GM.**

*Ice-free cryopreservation of mouse embryos at –196 degrees C by vitrification. Nature* 1985;313:573–5.

**79. Juliette URANGA et al.**

*Comparaison des résultats de la vitrification et la congélation LENTE DES EMBRYONS au stade clive précoce (J2–J3): étude rétrospective cas-témoin TEMOIN. Université de BORDEAUX, 2016.*

**80. Takahashi K, Mukaida T, Goto T, Oka C.**

*Perinatal outcome of blastocyst transfer with vitrification using cryoloop: a 4-year follow-up study. Fertility and sterility.* 2005;84(1):88–92.

**81. Juretzka MM et al.**

*Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier.*

*Fertility and sterility. 2005;83(4):1041.*

**82. Chung K et al.**

*Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients.*

*Fertility and sterility. 2013;99(6):1534-42.*

**83. Rapport d'activité annuel d'AMP**

*Agence de la Biomédecine, 2012.*

**84. Redig AJ et al.**

*Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients.*

*Cancer. 1 janv 2011;117(1):4-10.*

**85. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.**

*Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion.*

*Fertil Steril. nov 2013;100(5):1214-23.*

**86. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG.**

*Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis.*

*Reprod Biomed Online. août 2014;29(2):159-76.*

**87. Rienzi L et al.**

*Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study.*

*Hum Reprod Oxf Engl. Juin 2012;27(6):1606-12.*

**88. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology.**

*Mature oocyte cryopreservation: a guideline.*

*Fertil Steril. janv 2013;99(1):37-43.*

**89. Imbert R et al.**

*Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis.*

*Human reproduction (Oxford, England).* 2014;29(9):1931–40.

**90. J. Bénard et al**

*Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies.*

*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016).*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.005>.

**91. Hovatta O.**

*Methods for cryopreservation of human ovarian tissue.*

*Reproductive biomedicine online.* 2005;10(6):729–34.

**92. Herraiz S et al.**

*Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices.*

*Fertility and sterility.* 2014;101(3):775–84.

**93. CNGOF.**

*Preservation de la fertilité et cancer du sein.*

*Mise à jour en gynécologie médicale.*

*38iemes journées nationales, Paris; 2014.*

**94. Sherman Silber**

*Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: scientific implications*

*J Assist Reprod Genet (2016) 33:1595–1603.*

**95. Donnez J et al.**

*Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation.*

*Fertil Steril.* mai 2013;99(6):1503-13.

**96. Donnez J, Squifflet J, Dolmans MM.**

*Ovarian tissue transplantation. In: Principles and Practice of Fertility Preservation.*

*Cambridge University Press; 2011. p. 359.*

97. R. Dittrich  
*Transplantation of ovarian tissue*  
[*Dtsch Arztebl Int* 2008; 105:274–8]
98. Donnez J et al.  
*Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients.*  
*Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2010;24(1):87–100.
99. Donnez J et al.  
*Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.*  
*Lancet.* 2004;364(9443):1405–10.
100. Donnez J et al.  
*Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience.*  
*Reproductive biomedicine online.* 2008;16(5):694–704.
101. Demeestere  
*Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation*  
*Human Reproduction Update, Vol.15, No.6 pp. 649–665, 2009.*
102. Kim SS et al.  
*Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients.*  
*Fertility and sterility.* 2009;91(6):2349–54.
103. Kim SS.  
*Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study.*  
*Journal of assisted reproduction and genetics.* 2012;29(6):489–93.
104. Jadoul P et al.  
*Laparoscopic ovariectomy for whole human ovary cryopreservation: technical aspects.*  
*Fertility and sterility.* 2007;87(4):971–5.
105. Dolmans MM et al.  
*Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue.* *Fertility and sterility.* 2013;99(6):1514–22.

106. **Shea LD, Woodruff TK, Shikanov A.**  
*Bioengineering the ovarian follicle microenvironment.*  
*Annual review of biomedical engineering.* 2014;16:29–52.
107. **Telfer EE, McLaughlin M.**  
*In vitro growth systems for human oocytes. In: Principles and Practice of Fertility Preservation.*  
Cambridge University Press; 2011. p. 401.
108. **Lotz L et al.**  
*Spontaneous antral follicle formation and metaphase II oocyte from a non-stimulated prepubertal ovarian tissue xenotransplant.*  
*Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2014;12(1):41.
109. **Grynberg M et al.**  
*In vitro maturation of oocytes: uncommon indications.*  
*Fertil Steril. avr 2013;99(5):1182-8.*
110. **De Ziegler D et al.**  
*Retrieving oocytes from small non-stimulated follicles in polycystic ovary syndrome (PCOS): in vitro maturation (IVM) is not indicated in the new GnRH antagonistera.*  
*Fertil Steril. août 2012;98(2):290-3.*
111. **Cakmak H, Rosen MP.**  
*Ovarian stimulation in cancer patients.*  
*Fertility and sterility.* 2013;99(6):1476–84.
112. **Al-Inany HG et al.**  
*Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology.*  
*The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(5):Cd001750.
113. **Dolmans MM et al.**  
*Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy.*  
*Fertility and sterility.* 2005;83(4):897–901.
114. **Humaidan P et al.**  
*Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol.*  
*Reproductive biomedicine online.* 2005;11(6):679–84.

115. **von Wolff M et al.**  
*Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase.*  
*Fertility and sterility. 2009;92(4):1360–5.*
116. **Hakan Cakmak, Mitchell P. Rosen.**  
*Random–start ovarian stimulation in patients with cancer.*  
*Curr Opin Obstet Gynecol 2015, 27:215–221.*
117. **Kaabi A et Mathtlouthi N.**  
*Préservation de la fertilité féminine: Technique et résultats.*  
*Université de Tunis El Manar, 2017, thèse de médecine*
118. **De Ziegler D et al.**  
*Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach.*  
010 American Society for Reproductive Medicine, 2010, Volume 93, Issue 3, Pages 691–696
119. **Azim AA, Costantini–Ferrando M, Oktay K.**  
*Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study.*  
*J Clin Oncol. 2008;26(16):2630–5.*
120. **Campo–Engelstein L. Gracia C, Woodruff TK.**  
*Young adolescent girls may not be emotionally ready to accept what may be considered as an intimately invasive medical procedure.*  
*Oncofertility Medical Practice: Clinical issues and implementation 2012.*
121. **Khrouf, Braham, Bouyahia et al.**  
*Perurethral transvesical route for oocytes retrieval: an old technique for a new indication in oncofertility*  
*10.2217/fon-2017-0276 C \_ 2017 Future Medicine Ltd.*
122. **Vanacker J et al.**  
*Should we isolate human preantral follicles before or after cryopreservation of ovarian tissue?*  
*Fertility and sterility. 2013;99(5):1363–8.e2.*

123. **Luyckx V et al.**  
*A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. Fertility and sterility. 2014;101(4):1149–56.*
124. **Eggan K et al.**  
*Ovulated oocytes in adult mice derive from non-circulating germ cells. Nature. 2006;441(7097):1109–14.*
125. **Bukovsky A, Svetlikova M, Caudle MR.**  
*Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. Reproductive biology and endocrinology : RB&E. 2005;3:17.*
126. **Virant-Klun I et al.**  
*Parthenogenetic embryo-like structures in the human ovarian surface epithelium cell culture in postmenopausal women with no naturally present follicles and oocytes. Stem cells and development. 2009;18(1):137–49.*
127. **Woods DC, Tilly JL**  
*Isolation, characterization and propagation of mitotically active germ cells from adult mouse and human ovaries. Nature protocols. 2013;8(5):966–88.*
128. **Dunlop CE, Telfer EE, Anderson RA.**  
*Ovarian stem cells--potential roles in infertility treatment and fertility preservation. Maturitas. 2013;76(3):279–83.*
129. **Hayashi K et al.**  
*Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. Science (New York, NY). 2012;338(6109):971–5.*
130. **C. Sonigo et al.**  
*L'AMH, une nouvelle promesse pour protéger la réserve ovarienne au cours de la Chimiothérapie. SFE Poitiers 2017. Annales d'Endocrinologie 78 (2017) 246–248.*

131. **Duranteau L.**  
*Indications non oncologiques de préservation de la fertilité.*  
*In: Préservation de la fertilité: Editions Eska; 2013. p. 273.*
132. **Prasath EB et al.**  
*First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient.*  
*Hum Reprod 2014;29:276–8, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det420>.*
133. **Reichman DE et al.**  
*Fertility preservation using controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome.*  
*Fertil Steril 2012;98:1225–8, [j.fertnstert.2012.07.1056](http://j.fertnstert.2012.07.1056).*
134. **Comtet M et al.**  
*Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014.*  
*Bull Cancer (Paris) 2015;102:443–53.*  
*<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.01.008>.*
135. **Institut de Veille Sanitaire,**  
*[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)*
136. **Trost LW, Brannigan RE.**  
*Oncofertility and the male cancer patient.*  
*Curr Treat Options Oncol. 2012;13(2):146–60.*
137. **Singh SD, Henley SJ, Ryerson AB.**  
*Surveillance for Cancer Incidence and Mortality–United States 2012.*  
*Morb Mortal Wkly Rep. 2016;63(55):17–58.*
138. **Martin I et al**  
*Gonadal function and puberty assessment in a cohort of Spanish pediatric survivors of childhood cancer.*  
*Endocrinologist. 2009;19(3):133–41.*
139. **Martínez F et al.**  
*Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting.*  
*Gynecol Endocrinol. 2013;29(4):285–91.*

140. **Bennis M.**  
*PMA, qu'en est-il aujourd'hui au Maroc ?*  
*Doctinews N°101 Juillet 2017.*  
<https://www.doctinews.com/index.php/doctinews/interview/item/5765-pma>
141. **Linkeviciute A et al.**  
*Fertility preservation in cancer patients: The global framework.*  
*Cancer treatment reviews. 2014;40(8):1019-27.*
142. **This P.**  
*Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives*  
*Bulletin du Cancer 2008, 95:17-25*
143. **Levine J, Canada A et Stern CJ.**  
*Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer.*  
*official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(32):4831-41).*
144. **Wunder, D et al.**  
*Fertility preservation in cancer patients : Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations.*  
*Swiss Medial Weekly, The European Journal of Medical Sciences, 2012. 142 :w13645.*
145. **Zebrack BJ et al.**  
*Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer.*  
*Psycho-oncology. oct 2004;13(10):689-99*
146. **Wenzel L et al.**  
*Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors.*  
*J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):94-8*
147. **Schover LR et al.**  
*Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors.*  
*J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2002;20(7):1880-9.*
148. **Schmidt R et al.**  
*Motivations for having children after cancer – a systematic review of the literature.*  
*Eur J Cancer Care. 2016;25(1):6-17.*

149. **Shah DK, Goldman E, Fisseha S.**  
*Medical, ethical, and legal considerations in fertility preservation.*  
*Int J Gynecol Obstet.* 2011;115(1):11–5.
150. **Chin HB, Howards PP, Kramer MR.**  
*Which female cancer patients fail to receive fertility counseling before treatment in the state of Georgia ? Fertil Steril.* 2016;106(7):1763–71.
151. **Richter D et al.**  
*Medical consultations about fertility preservation with haematological patients of childbearing age: A qualitative study.*  
*Eur J Oncol Nurs.* 2016;21(1):146–52.
152. **Rousset C J et al.**  
*Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence.*  
*Bull Cancer* 2015; 102: 602–611.
153. **Chemaitilly Wet al.**  
*Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study.*  
*J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723–8.
154. **Barton SE et al.**  
*Infertility, treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort.*  
*Lancet Oncol* 2013;14:873–81.
155. **Dillon KE et al.**  
*Pregnancy after cancer: results from a prospective cohort study of cancer survivors.*  
*Pediatr Blood Can-cer* 2013;60(12):2001–6.
156. **Letourneau JM et al.**  
*Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer.*  
*Cancer.* 2012;118(7):1933-9.

**157. Partridge A et al.**

*Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI.*

*Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juill 2007;43(11):1646-53.*

**158. Anderson RA, Wallace WHB.**

*Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer.*

*Fertil Steril. 2013;99(6):1469-75.*

**159. Dewailly D et al.**

*The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women.*

*Hum Reprod Update 2014;20:370-85.*

**160. Hamre H et al.**

*Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: a cross-sectional study.*

*Pediatr Blood Cancer 2012;59:271-7.*

**161. Dillon KE et al.**

*Pregnancy after cancer: results from a prospective cohort study of cancer survivors.*

*Pediatr Blood Cancer 2013;60(12):2001-6.*

**162. Brougham MF et al.**

*Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study.*

*J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2059-67.*

**163. Nahum R et al.**

*Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF--is it a better predictor than age and FSH?*

*J Assist Reprod Genet 2001;18:151-5.*

**164. Mancini J et al.**

*Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer.*

*Fertil Steril. nov 2008;90(5):1616-25.*

165. **Duffy CM, Allen SM, Clark MA.**  
*Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy.*  
*J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2005;23(4):766-73.
166. **Partridge AH et al.**  
*Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer.*  
*J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 oct 2004;22(20):4174-83.
167. **Thewes B et al.**  
*The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study.*  
*Psychooncology.* août 2003;12(5):500-11.
168. **Corney RH, Swinglehurst AJ.**  
*Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertilityrelated experiences, options, and the information given by health professionals.*  
*Psychooncology.* Janv 2014;23(1):20-6.
169. **Préaubert L et al.**  
*Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience.*  
*J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* Mai 2013;42(3):246-51.
170. **Aurélien C.TUNON DE, GRYNBERG M.**  
*Oncofertilité dans le cancer du sein, évaluation des connaissances et des pratiques en Aquitaine : sont-elles au goût du jour ?*  
*Université de Bordeaux, UFR DES SCIENCES MEDICALES, 2015.*
171. **Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J.**  
*Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist.*  
*Bull Cancer (Paris).* juill 2011;98(7):741-51.
172. **Letourneau JM et al.**  
*Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer.*  
*Cancer.* 15 sept 2012;118(18):4579-88.

173. **Tschudin S, Bitzer J.**  
*Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases.*  
*Hum Reprod Update. oct 2009;15(5):587-97.*
174. **Forman EJ, Anders CK, Behera MA.**  
*Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients.*  
*J Reprod Med. avr 2009;54(4):203-7.*
175. **King JW et al.**  
*Fertility preservation in women undergoing treatment for breast cancer in the UK: a questionnaire study.*  
*The Oncologist. 2012;17(7):910-6.*
176. **Goodman LR et al.**  
*Trends of socioeconomic disparities in referral patterns for fertility preservation consultation.*  
*Hum Reprod Oxf Engl. juill 2012;27(7):2076-81.*
177. **Grynberg M et al.**  
*Early follicle development alters the relationship between antral follicle counts and inhibin B and follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3.*  
*Fertil Steril 2010;93:894-9.*
178. **De Vet A et al.**  
*Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging.*  
*Fertil Steril 2002;77:357-62.*
179. **Fanchin Ret al.**  
*Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol,FSHandLHon day 3.*  
*Hum Reprod 2003;18:323-7.*
180. **Seifer DB et al.**  
*Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles.*  
*Fertil Steril 2002;77:468-71.*

181. **Van Rooij IA et al.**  
*Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve.*  
*Hum Reprod* 2002;17:3065-71.
182. **La Marca A et al.**  
*Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle.*  
*Hum Reprod* 2006; 21:3103-7.
183. **La Marca A, Volpe A.**  
*The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer.*  
*Hum Reprod Update* 2007;13:265-73.
184. **Préaubert L et al.**  
*Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience.*  
*J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Mai 2013;42(3):246-51.*
185. **Isabelle Roux et al.**  
*Ovarian cryopreservation after laparoscopic ovariectomy using the Endo-GIA stapling device and LAPRO-clip absorbable ligating clip in a woman: a case report*  
*Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:48  
<http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/48>
186. **Donnez et al.**  
*Transplantation of ovarian tissue*  
*Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2014, S1521-6934(14)00195-3.*
187. **Claus Yding Andersen**  
*Ovarian tissue freezing: slow freezing versus vitrification*  
*Cryobiology and cryopreservation of human gametes and embryos* 2009.

أطروحة رقم 199

سنة 2018

## الخصوبة و السرطان

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/06/22

من طرف

السيدة: سكيبة خاتم

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

العلاجات المضادة للسرطان – السمية النطفية – الخصوبة و السرطان – الحفاظ على الخصوبة – الحفاظ بالتبريد على النسيج المبيضي .

### اللجنة

الرئيس

السيد أ.السوماني

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

المشرف

السيد ك.هارو

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

السيد إ.تازي

أستاذ في علم أمراض الدم السريرية

السيدة م.خوشاني

استاذة في العلاج بالأشعة

الحكام

السيد ي. أيت بنقدور

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

السيد أ.بلباشير

أستاذ في التشريح المرضي

