

Évaluation de la fertilité après transposition ovarienne chez l'enfant ou la jeune femme prise en charge pour une tumeur malmugne [i.e. maligne] : étude rétrospective multicentrique descriptive

Julie Valduga

▶ **To cite this version:**

Julie Valduga. Évaluation de la fertilité après transposition ovarienne chez l'enfant ou la jeune femme prise en charge pour une tumeur malmugne [i.e. maligne] : étude rétrospective multicentrique descriptive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932187

HAL Id: hal-01932187
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932187

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2016

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julie VALDUGA

le 25 octobre 2016

EVALUATION DE LA FERTILITE APRES TRANSPOSITION OVARIENNE CHEZ L'ENFANT OU LA JEUNE FEMME PRISE EN CHARGE POUR UNE TUMEUR MALMUGNE

Etude rétrospective multicentrique descriptive

Membres du jury :

Président :
M. le Professeur Pascal CHASTAGNER

Juges :
M. le Professeur Bruno LEHEUP
M. le Professeur Cyril SCHWEITZER
Mme le Docteur Perrine MAREC-BERARD
Mme le Docteur Valérie BERNIER-CHASTAGNER

Directeur de thèse :
Mme le Docteur Perrine MAREC-BERARD

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ de MÉDECINE NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOI
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAE
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS *(stagiaire)*
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN *(stagiaire)*
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir accordé votre confiance depuis le début de mon internat de pédiatrie.

Je vous remercie également de votre soutien tout au long de mon cursus.

A Madame le Docteur Perrine MAREC-BERARD

Pour avoir accepté de bien vouloir m'encadrer pour la réalisation de ma thèse.

Pour m'avoir proposé le plus beau des sujets pour clore cette partie de mon cursus.

Pour m'avoir guidée et aidée tout au long de ce travail, malgré la distance et la charge énorme de travail que tu accomplis par ailleurs, qui inspire tant de respect à tous ceux qui ont eu la chance de te connaître comme médecin.

Pour tout ce que tu m'as appris lors de mon passage à l'IHOP.

Pour ton humanité auprès des patients qui constitue un exemple pour moi.

Pour ta bonne humeur et ta gentillesse au jour le jour en HDJ.

A Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci de m'avoir fait partager votre pratique de la pédiatrie dans mes premières années d'internat.

Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger ce travail m'a semblé une évidence. Merci d'avoir accepté.

A Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci de m'avoir guidée et accompagnée dans toutes les étapes de ma formation médicale.

A Madame le Docteur Valérie BERNIER-CHASTAGNER

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse.

Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Line CLAUDE

Un grand merci pour l'aide précieuse que tu m'as apporté, et pour les longues heures à éplucher les dosimétries.

Merci de ta patience pour m'expliquer les bases de la radiothérapie.

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité

A madame le Docteur Christine ROUSSET-JABLONSKI

Avec toute ma reconnaissance pour vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Merci pour le temps passé pour recevoir toutes ces patientes et pour le temps passé à me transmettre les résultats de leurs bilan.

A Madame le Docteur Audrey CONTET

Pour toutes les connaissances que tu m'as déjà transmises et qui m'ont aidées à apprendre mon métier.
Pour ta façon de l'exercer avec un dévouement, une humanité et une gentillesse sans égal, qui m'a permis de l'aimer.

Merci de m'avoir transmis ta passion de ce beau métier.
Merci pour ta bonne humeur, ta bienveillance et ton soutien depuis le tout début.

Travailler à tes côtés sera une joie et un honneur au jour le jour.

A Madame le Docteur Claudine SCHMITT

Merci de m'avoir encadré et accompagnée pour mon premier travail.

Votre expérience en hématologie pédiatrique est précieuse et je suis honorée d'avoir eu la chance de pouvoir la partager.

A Madame le Docteur Aurélie PHULPIN

Pour ta patience pour m'apprendre les bases lors de mes premiers pas en onco-hématologie pédiatrique.

A Madame le Docteur Cécile POCHON

Pour m'avoir fait découvrir l'allogreffe pédiatrique, et me l'avoir fait apprécier.
Pour ton sourire et ta patience pour me guider dans ce nouvel apprentissage.

A Monsieur le Docteur Ludovic MANSUY

Pour ton extraordinaire dévouement envers tes patients et ta gentillesse avec tous ceux qui ont la chance de travailler à tes côtés.

Merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre lors de mon passage au secteur 1.

A Madame le Docteur Fanny FOUYSSAC

Pour ta bonne humeur et ta gentillesse (oui c'est un compliment qui revient souvent dans ce service, mais avec chacun sa façon de le décliner).

Pour ton calme communicatif qui fait du bien à ceux qui sont d'un naturel stressé !

A toute l'équipe du service d'onco-hématologie pédiatrique

A l'équipe exceptionnelle du secteur 2 qui m'a accueillie tout « bébé » et m'a fait grandir humainement : Kelly, Elodie, Laurie, Valérie, Vanessa, Frédérique, Aurore, Anaïs, Carole, Claire, Nathalie, Lucille, Amélie, Ludivine, Laurence, Karine, Stéphanie, Sandrine, Marie, Christelle, Delphine, Safia, Orlane, Elena, Eliane, Cynthia, Nathalie, Laetitia, Aurélie,…

Aux filles de l'HDJ et aux secrétaires, toujours souriantes : Corinne, Frédérique, les deux Nathalie, les deux Fabienne, Aurélie, Sandrine, Sylvie, Irène, Isabelle, Nathalie,…

A l'équipe du secteur 1, si dévouée et qui m'ont tant apporté dans les moments difficiles : Sarah et Inès, Elise, Karine, Isabelle, Annabelle, Sandrine, Amélie, Christelle, Hélène, Laurence, Céline, Caroline, Mathilde, Isabelle, Marie-Anna, Brigitte, Alexandra, Valérie, Sylvie, Natasha, Laetitia, Stéphanie, Armelle, Karine, Isabelle,…

A toutes celles (et ceux !) du STM, qui m'ont accueilli si gentiment et avec qui il est si facile de travailler : Perrine, Fulvia, Olivier, Nathalie, Sylvie, Virginie, Adeline, Elise,

Sophie, Nicolas, Sarah, Vanessa, Blandine, Bernadette, Isabelle, Karine, Nathalie, Aurélie, Sandra,…

A Malika et Joëlle

A Delphine, partie vers de nouveaux horizons mais qui m'a si bien soutenue

A ma future collègue Laetitia

A tous mes cointernes de pédiatrie

Emeline, Mathilde, Marie, Clémence, Sara, Camille, Isis, Tara, Barbara, Marie, Marion, Lucile, Loriane, Karen, Stéphanie, Mathilde, Cécile, Isabelle, Maelle, Perrine, Françoise,…

A tous les copains d'Epinal, qui ont su rendre mon 1er semestre inoubliable

A Matthieu, Lucie et Séverine, en souvenir d'un premier semestre mémorable. Merci d'avoir rendu mes premiers pas en pédiatrie faciles, et mes journées ensoleillées.

A Marine, Morgane, Nicolas, Guillaume, Camille, Alice, Laure, Yohann et Anne pour avoir fait de l'internat d'Epinal un lieu où il faisait bon vivre.

A Monsieur le Professeur Yves BERTRAND

Pour m'avoir ouvert les portes de l'IHOP, qui m'a tant apporté sur le plan professionnel mais aussi humain.
Merci pour tout ce que vous nous avez transmis au cours de ce semestre.
Merci de votre aide pour le recueil des données de mon mémoire.
Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre disponibilité

A mes cointernes de l'IHOP

Pour votre accueil exceptionnel et votre soutien au jour le jour pendant ces 6 mois
Pour les tartes aux fleurs de Mathilde
Pour les bouchons lyonnais de Louise
Pour les burgers avec Mathilde
Pour les soirées ALIP avec Dom'
Pour les apéros au Vinat' avec Solène
Pour l'apprentissage de la bonne utilisation du mot « bichette » par Sarah
Pour les concours d'histoires régionales et les fous rires avec Fanny
En souvenir des soirées sans cuisine à l'internat avec Naïm

A toute l'équipe médicale de l'IHOP

Kamila K., Dr BERGERON, Jihane, Katell, Alexandra, Clara, Cécile R., Nathalie G., Daniela C., Nadège C., Cécile F.-C., Matthias S. et Didier F. Merci pour votre accueil et pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces 6 mois si enrichissants.

A toute l'équipe paramédicale de l'IHOP

A l'équipe de l'HDJ où ça dépote et à celle du R3 avec qui j'ai pu découvrir l'allogreffe.
Aux gardes plus ou moins mouvementées avec les filles du R2
A Christelle et Aurélie, pour leur aide indispensable au jour le jour
Aux secrétaires de l'IHOP, en particulier Véronique, pour sa gentillesse

A mes parents

A ma Maman : « J'entends au-dessus de moi dans les cieux,
Les anges qui chantent entre eux.
Ils ne peuvent trouver de mot d'amour plus grand
Que celui-ci : Maman. »

Edgar Allan Poe

A mon Papa : « Pour moi, dit-il, les titres de famille ne signifient rien.
Ainsi, papa, tu sais comme je t'aime !
Or, je t'aime, non parce que tu es mon père ;
Je t'aime parce que tu es mon ami.
En effet, tu n'as aucun mérite à être mon père,
Mais je regarde ton amitié comme une haute faveur que tu ne me dois pas
Et que tu m'accordes généreusement »

Jules Renard

A ma sœur Manon « Le cœur d'une sœur est un diamant de pureté,
un abîme de tendresse »

Honoré de Balzac

Que tu trouves le bonheur dans cette belle ville de Lyon.

A mes grands-parents

A ma Mémé, pour qui je suis si fière d'avoir pu aller jusque là.

A mon Pépé, mon Grand-père et ma Grand-mère, que j'aurai tant aimé avoir à mes côtés en ce jour si particulier.

A mes oncles et tantes

Cathy, Gérard, Marie-Françoise, Mireille, Claude

A mes cousines

A ma filleule Léa, avec tous mes vœux de réussite dans toute ce qu'elle entreprendra.
A Fanny, pour son sourire, son dynamisme et ses scores insolents au Times' up !
A Christine, Virginie, Florence et Yves

A Morgane

Pour avoir été toujours là, dans la tourmente et les bons moments.
Pour tous les matchs de foot et les soirées fromages qu'on a déjà faites et celles qu'il nous reste encore à organiser, ici ou ailleurs.
Epicure aurait dit : « L'amitié fait le tour du monde et nous convie tous à nous réveiller pour la vie heureuse »

Aux Orléanais

Pour leur soutien inconditionnel même du pays de Jeanne
Pour les bons moments et les soirées de la rue Raugraff avec Zelda, les débats politiques et les fous rires avec Matthieu, *hasta la victoria* !
Les pages ne se tournent que pour le plaisir d'en écrire de plus belles avec des amis incroyables.

A Laureline

« L'amitié naît lorsqu'on a pour l'autre
une estime supérieure à celle qu'on a pour soi-même ».

Friedrich Nietzsche

Pour tous ces bons moments passé, et surtout, pour ceux à venir

Aux Grimlins, Isaac et Nour, et leur papa Mounir

Pour leurs rires, leur douceur, leur joie de vivre, les fous rires communicatifs d'Isaac, les yeux malicieux de Nour et en souvenir des bonnes soirées passées avec leur papa Mounir.

A Pierre

« L'amour n'est pas un feu qu'on enferme en une âme :
Tout nous trahit, la voix, le silence, les yeux,
Et les feux mal couverts n'en éclatent que mieux »

Jean Racine

Pour m'avoir fait l'honneur de partager avec moi ces instants si particuliers et uniques de ta vie. Pour m'avoir fait connaître le bonheur de vivre avec quelqu'un qu'on estime, et la chance de s'endormir et se réveiller chaque matin heureux

A Alice

« Plus l'ami est ancien, meilleur il est »

Plaute

Pour être restée cette amie géniale, qu'on peut revoir après plusieurs mois tout en ayant l'impression de ne s'être jamais quittées.

A Sam, Nico et au lézard

Pour les nouvel ans passés et ceux à venir.
On l'avait dit : « 2016, année de la thèse ! », alors il a bien fallu le faire !
Merci pour votre amitié précieuse et votre soutien. J'ai hâte de rencontrer un lézard qui part dans la vie avec les meilleurs des gènes de l'amitié.

A Audrey, Alexandre, Rose et Pierre

Pour leur bonne humeur, leur soutien et les bons moments passés
Pour avoir eu la bande originale de la reine des neiges en tête pendant 6 mois
Pour avoir su transformer la musique en amitié.

A Efia, pour ses ronrons et sa participation active à l'écriture de cette thèse.

Aux ballades au bout du monde avec Eole.

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

Présentation du sujet……..22

Article……..38

Conclusions et perspectives……..74

Bibliographie……..78

Autorisation d'imprimatur……..89

PRESENTATION DU SUJET

1) Epidémiologie des cancers de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune

Chaque année, environ 350 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués en France, dont 1750 chez des enfants de moins de 15 ans, 800 chez des adolescents de 15 à 19 ans et 1000 chez des jeunes adultes de 20 à 25 ans (1–3). Les cancers des sujets jeunes diffèrent de ceux de l'adulte par leurs caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et biologiques (1)(4). Les principales localisations retrouvées sont les hémopathies malignes (37,8%), les carcinomes et mélanomes (16,5%) et les tumeurs cérébrales (14,6%) (Tableau 1), mais la fréquence des différents types histologiques varie en fonction de l'âge des patients (Figure 1). Chez l'enfant de moins de 15 ans, les cancers les plus fréquents sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et les lymphomes (1). Chez les adolescents de 15 à 19 ans, ce sont les lymphomes de Hodgkin, les leucémies et les tumeurs germinales gonadiques (4). Chez les jeunes adultes de 20 à 25 ans, les carcinomes et mélanomes malins, les lymphomes de Hodgkin et les tumeurs germinales gonadiques sont les diagnostics les plus représentés (4).

Tableau 1 : Incidence annuelle et répartition des cancers de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune en France métropolitaine entre 2000 et 2008

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	0-25 ans n (%)	0-14 ans n (%)	15-19 ans n (%)	20-25 ans n (%)
Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (I)	802 (18,5%)	554 (28,8%)	140 (13,7%)	108 (7,7%)
Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux (II)	838 (19,3%)	224 (11,7%)	293 (28,7%)	321 (23,0%)
Tumeurs du système nerveux central et spinales (III)	636 (14,6%)	452 (23,5%)	79 (7,7%)	105 (7,5%)
Tumeurs du système nerveux sympathique (IV)	172 (4,0%)	160 (8,3%)	6 (0,6%)	6 (0,4%)
Rétinoblastomes (V)	56 (1,3%)	56 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tumeurs rénales (VI)	134 (3,1%)	110 (5,7%)	11 (1,1%)	13 (0,9%)
Tumeurs hépatiques (VII)	30 (0,7%)	18 (0,9%)	6 (0,6%)	6 (0,4%)
Tumeurs malignes osseuses (VIII)	216 (5,0%)	90 (4,7%)	85 (8,3%)	41 (2,9%)
Sarcomes des tissus mous et extraosseux (IX)	266 (6,1%)	120 (6,2%)	64 (6,3%)	82 (5,9%)
Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques (X)	457 (10,5%)	75 (3,9%)	114 (11,2%)	268 (19,2%)
Mélanomes et tumeurs malignes épithéliales (XI)	715 (16,5%)	58 (3,0%)	219 (21,4%)	438 (31,4%)
Autres tumeurs malignes (XII)	17 (0,4%)	4 (0,2%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)

Sources : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE)
Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE)
Réseau FRANCIM

Les adolescents et jeunes adultes sont confrontés à des problématiques communes, d'une part en raison des spécificités inhérentes aux types de cancers

survenant dans cette tranche d'âge, et d'autre part du fait des difficultés d'acceptation des hospitalisations et d'adhésion aux traitements qui imposent un accompagnement particulier. Au cours des dernières années, sous l'impulsion du deuxième Plan cancer, des mesures spécifiques ont été prises en France pour améliorer la prise en charge des enfants, adolescents et jeunes adultes. Par ailleurs, de grands progrès ont été réalisés depuis les années 1960 dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers, permettant d'améliorer considérablement le pronostic. Les taux de survie à 5 ans atteignent aujourd'hui 82 % chez les enfants de moins de 14 ans (1), 81,8% chez les adolescents de 15 à 19 ans (5), et 84,3% chez les jeunes adultes de 20 à 25 ans (3), tous types de cancers confondus (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques des cancers de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune (1–5)

	< 15 ans	**15-19 ans**	**20-25 ans**
Nouveaux cas par an	1750	800	1000
Incidence annuelle	152,8 cas/million/an	219,4 cas/million/an	293,1 cas/million/an
Fréquence	1 enfant sur 440	1 adolescent sur 1000	1 jeune adulte sur 700
Survie à 5 ans	82,1%	81,8%	84,3%

Ces progrès ont été rendus possibles grâce à l'utilisation de protocoles thérapeutiques de plus en plus performants pouvant associer selon l'âge, le type tumoral et l'extension de la maladie : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie et greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces traitements peuvent néanmoins être responsables d'effets indésirables à long terme. Pour ces jeunes patients, dont l'espérance de vie après guérison dépasse souvent 50 ans, la notion d'index thérapeutique, basée sur l'efficacité des thérapeutiques pondérée par la toxicité liée aux traitements, est primordiale afin d'augmenter la survie tout en limitant le risque de morbidité.

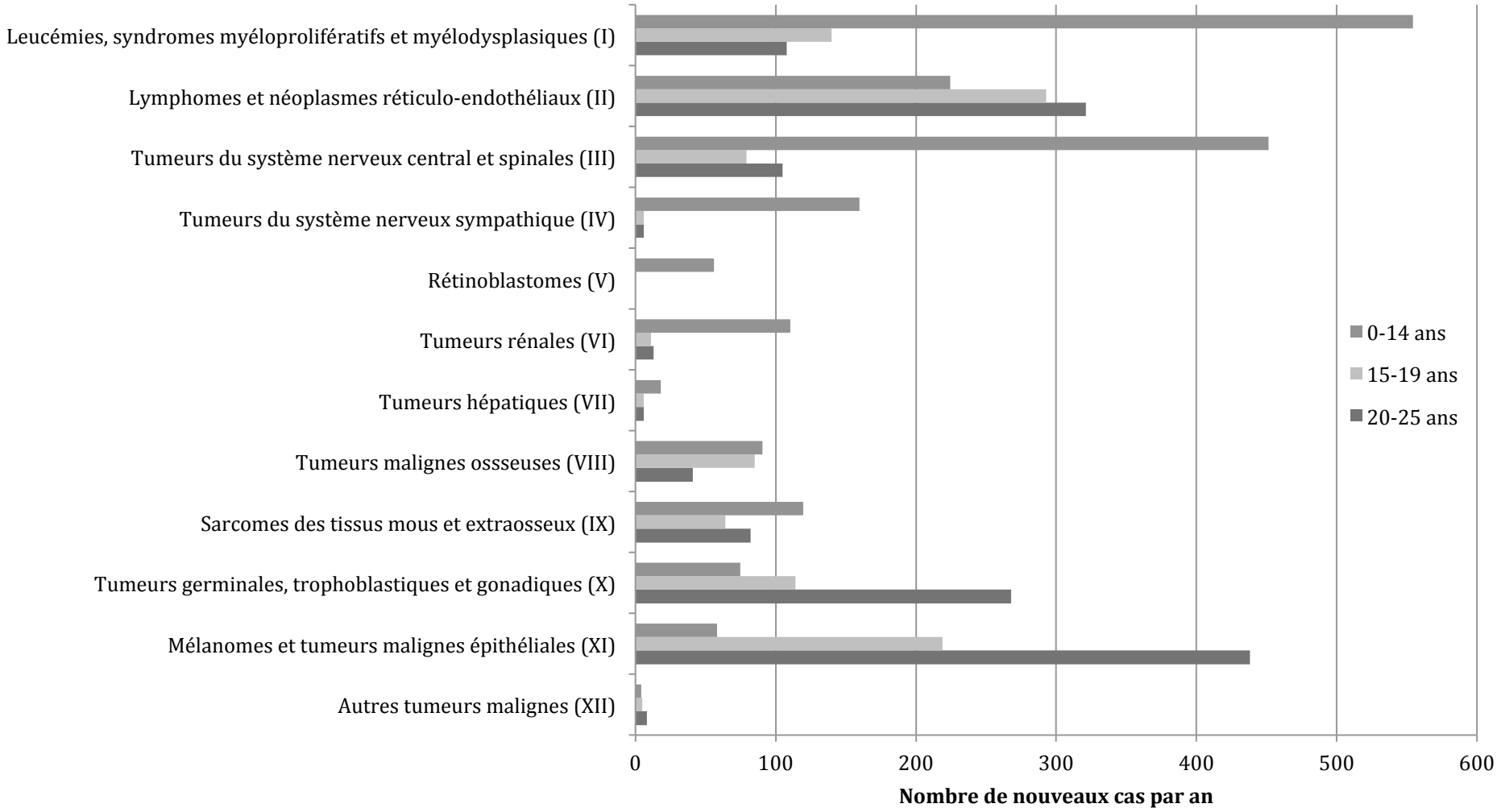


Figure 1 : Incidence des cancers de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune en France métropolitaine, par tranche d'âge et par groupe diagnostique selon l'ICCC

Sources : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE), Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE), Réseau FRANCIM (1,4,6)

2) Morbidité à long terme chez les patients guéris d'un cancer

Grâce à l'amélioration des traitements et des soins de support, de plus en plus de patients atteignent l'âge adulte et sont confrontés aux séquelles consécutives aux traitements subis dans l'enfance ou l'adolescence. On estime qu'en France, environ 25 000 adultes sont guéris d'un cancer pédiatrique. De nombreuses équipes se sont intéressées au devenir à long terme de ces patients.

Aux Etats-Unis, la cohorte Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) regroupe plus de 20.000 patients ayant survécu à un cancer diagnostiqué dans l'enfance ou l'adolescence entre 1970 et 1986 et permet d'étudier l'évolution à long terme de ces patients (7). En France, les premiers registres du cancer ont été créés à partir des années 1975 et sont aujourd'hui regroupés en association au sein du réseau Francim (8). Deux registres nationaux sont en charge de collecter les données relatives aux cancers qui surviennent chez les enfants et adolescents : le Registre National des Hémopathies de l'Enfant (RNHE) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE). Enfin, certaines cohortes étudient le devenir à long terme de ces patients (9). La cohorte prospective multicentrique des Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent LEA étudie les déterminants de l'état de santé et de la qualité de vie des patients après traitement d'une leucémie aigue dans l'enfance (10). La cohorte prospective French Childhood Cancer Survivors Study (FCCS), a pour objectif d'étudier le devenir médical et socio-économique à long terme des enfants, adolescents et jeunes adultes de moins de 21 ans pris en charge avant 2000 pour un cancer en France.

Impact des traitements reçus

Les traitements carcinologiques ne sont pas dénués de risques de séquelles (11). La chirurgie présente un double intérêt : diagnostique, par la mise en évidence de l'histologie de la tumeur, du stade de la maladie et de certains facteurs pronostiques, et thérapeutique, en permettant quand cela est possible, l'exérèse d'un maximum de tissu tumoral. Elle peut parfois être responsable de séquelles lorsque des organes doivent être réséqués partiellement ou totalement en raison de l'infiltration tumorale. La chimiothérapie anti-cancéreuse, quand elle est administrée par voie systémique, vise à détruire le plus grand nombre possible de cellules malignes, localement comme à distance au niveau d'éventuelles métastases. Cependant, son manque de spécificité vis-

à-vis des cellules tumorales est à l'origine de nombreux effets indésirables, à court et à long terme. La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants pour altérer l'ADN des cellules cancéreuses et entrainer ainsi la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. Il s'agit d'un traitement local, mais non spécifique et l'atteinte des tissus sains situés au voisinage de la tumeur peut être à l'origine d'effets secondaires précoces ou tardifs, variables selon les doses utilisées et le champ d'irradiation. Les conséquences de ces traitements peuvent altérer la qualité de vie des patients ayant survécu à un cancer.

Morbidité liée aux traitements oncologiques

Les conséquences à long terme dépendent essentiellement du diagnostic initial, du type de traitement administré et de l'âge du patient au moment du traitement. L'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie augmente le risque de complications : cancers secondaires, pathologies cardio ou cérébro-vasculaires, atteinte pulmonaire ou rénale, troubles endocriniens, infertilité, etc… Le risque de cancer secondaire est faible mais justifie la mise en place d'une surveillance prolongée et le contrôle des facteurs de risque cancéreux (tabac, alcool, exposition aux toxiques, etc…). Tous les tissus peuvent être touchés mais les localisations les plus fréquemment retrouvées sont les cancers thyroïdiens et du sein après radiothérapie thoracique et les leucémies secondaires après chimiothérapie, notamment par alkylants ou anthracyclines. L'exposition aux anthracyclines et la radiothérapie thoracique favorisent la survenue de troubles cardiaques : valvulopathies (28% des cas), cardiomyopathie (7%), troubles du rythme (4%), coronaropathie (4%), etc… (12). Environ 60% des enfants traités par anthracyclines développent par la suite des signes de dysfonction cardiaque échographiques et 10% de ceux traités par hautes doses développement une insuffisance cardiaque secondaire (13). Les séquelles pulmonaires sont également fréquentes (14) et peuvent être responsables de la survenue d'asthme, de toux chronique ou d'infections bronchiques ou pulmonaires récurrentes, voire dans certains cas d'emphysème ou de fibrose pulmonaire (15). L'altération de la fonction rénale peut survenir dans près d'un quart des cas (16), surtout en cas de néphrectomie, radiothérapie abdominale ou exposition à des chimiothérapies néphrotoxiques (ifosfamide, cisplatine, carboplatine) (17)(18). Les troubles endocriniens sont fréquents, notamment après un traitement par radiothérapie craniospinale : troubles de la croissance, retard pubertaire, troubles endocriniens.

3) Toxicité des traitements oncologiques sur la fonction reproductrice

Les conséquences des traitements peuvent altérer considérablement la qualité de vie des patients ayant survécu à un cancer. En particulier, la possibilité de mener à bien un projet parental est un élément essentiel de la qualité de vie après la guérison (19). Or, la radiothérapie, certaines chimiothérapies gonadotoxiques, la chirurgie pelvienne ou l'association de ces traitements peuvent altérer la fonction reproductrice (20) : gamétogenèse, qualité du gamète, fonction endocrine, sexualité. Chez les femmes traitées dans l'enfance pour une pathologie maligne, l'altération de la fonction ovarienne est fréquente. Elle peut se traduire par la survenue de troubles du cycle menstruel, d'une insuffisance ovarienne nécessitant une hormonothérapie substitutive parfois prolongée, ou d'une diminution de la fertilité (21). De plus, la persistance d'une fonction endocrine normale ne signifie pas forcément que la fertilité soit préservée et les mécanismes d'altération de la fonction de reproduction sont multiples.

Mécanismes possibles de l'altération de la fonction reproductrice

Les différents traitements entrepris pour soigner les patientes atteintes de cancer peuvent avoir des effets délétères sur le développement pubertaire et la fonction endocrinienne, la gamétogénèse, la conception, l'implantation ou le développement embryonnaire. Chez la femme, les conséquences des traitements peuvent ne se manifester que plusieurs années après la fin du traitement, masquées par la persistance de cycles menstruels spontanés et réguliers. Parfois, l'atteinte de la gamétogénèse est responsable de la survenue de fausses couches spontanées précoces ou tardives ou de malformations fœtales, malgré des possibilités de conception naturelle préservées. Enfin, le retentissement des traitements sur la sexualité est souvent sous-estimée et peu reconnue, alors qu'elle affecte près de 60% des femmes après guérison du cancer (22). Certaines études ont montré que le désir d'enfants pourrait être affecté en cas d'antécédents de pathologie maligne (77% chez les patientes guéries d'un cancer contre 90% dans la population générale du même âge), notamment en raison de la peur de la récidive de la maladie ou de la survenue d'un cancer chez l'enfant (23).

Difficultés liées à l'évaluation du risque d'altération de la fertilité

On connaît l'effet délétère de certains traitements du cancer sur la gamétogenèse, la maturation des gamètes, et le développement embryonnaire. Cependant, il est difficile de prédire le risque d'altération de la fonction ovarienne et de la fertilité en fonction des traitements envisagés pour une patiente donnée. En effet, la prise en charge est le plus souvent multimodale et l'association des différents traitements peut majorer le risque. De plus, les caractéristiques physiologiques et génétiques inhérentes à chaque patiente peuvent jouer un rôle sur le maintien ou non de la fonction ovarienne. Enfin, l'altération de la fertilité peut se manifester de façon plus ou moins différée : une insuffisance ovarienne prématurée peut survenir même en cas de persistance d'une fonction endocrine et de cycles menstruels normaux, à un âge plus ou moins avancé selon la réserve ovarienne initiale propre à chaque patiente.

Impact de la chimiothérapie

Parmi les molécules les plus gonadotoxiques, on retrouve notamment les alkylants et les dérivés des sels de platine (Tableau 3). Cependant, la plupart des protocoles thérapeutiques associent plusieurs molécules de chimiothérapie et l'effet individuel de chaque produit sur la fonction reproductrice est donc difficile a évaluer. Les chimiothérapies gonadotoxiques peuvent provoquer une diminution plus ou moins importante du nombre de follicules primaires ou antraux, voire une fibrose stromale ovarienne. Les lésions peuvent concerner les cellules de la granulosa et les cellules germinales. Chez la fille, le nombre de follicules primordiaux est maximal au moment de la naissance et décroit ensuite avec l'âge. Ainsi, le risque de gonadotoxicité des chimiothérapies semble être moins important chez les filles en période pré-pubertaire (21). La gonadotoxicité varie également selon le schéma d'administration, les doses (24) et la durée du traitement (25).

Tableau 3 : Gonadotoxicité des principales molécules de chimiothérapie (20)(26)(27)

Classification des molécules	Gonadotoxicité
Antimétabolites	
Analogues pyrimidiques *(5-fluorouracile, cytarabine, gemcitabine,…)*	Risque faible
Analogues puriques *(mercaptopurine, fludarabine, azathioprine,…)*	Risque faible
Analogues foliques *(méthotrexate,…)*	Risque faible
Inhibiteurs de la synthèse des polyamines *(mitoguazone)*	Risque moyen
Alkylants et apparentés	
Moutardes azotées *(melphalan, chlorambucil,…)*	Très haut risque
Alkyles alcanes sulfonates *(busulfan,…)*	Très haut risque
Ethylènes imines *(thiotepa, mitomycine C ,…)*	Très haut risque
Oxazaphosphorines *(cyclophosphamide, ifosfamide,…)*	Haut risque
Triazènes et hydrazines *(procarbazine, dacarbazine, témozolomide,…)*	Haut risque
Organoplatines *(cisplatine, carboplatine, oxaliplatine,…)*	Risque moyen
Nitrosourées *(carmustine-BCNU, lomustine-CCNU,…)*	Risque faible
Modificateurs de l'ADN	
Anthracyclines *(doxorubicine, daunorubicine, épirubicine,…)*	Risque moyen
Anti-topo-isomérases I *(irinotécan, topotécan,…)*	Risque faible
Autres intercalants *(amsacrine,…)*	Risque faible
Dérivés de la podophyllotoxine *(étoposide,…)*	Risque faible
Antibiotiques cytotoxiques *(bléomycine,…)*	Risque faible
Poisons du fuseau	
Taxanes *(paclitaxel, docétaxel,…)*	Risque moyen
Vinco-alcaloïdes *(vincristine, vinblastine, vinorelbine,…)*	Risque faible

Impact de la radiothérapie

La radiothérapie est utilisée dans de nombreux cancers de l'enfant : hémopathies malignes, lymphomes, neuroblastomes, tumeurs cérébrales, sarcomes, etc… Il existe un risque d'atteinte de la fonction ovarienne endocrine ou exocrine quand le champ d'irradiation inclus les gonades (28). En effet, le tissu ovarien est très radiosensible et l'irradiation ovarienne entraine une déplétion du stock de follicules primordiaux contenant les ovocytes, pouvant être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée et donc d'une altération prématurée des possibilités de conception.

Elle peut avoir un effet défavorable sur la fonction ovarienne en cas d'irradiation pelvienne, craniospinale ou corporelle totale. La radiothérapie pelvienne est indiquée principalement dans les tumeurs abdomino-pelviennes, notamment les cancers génito-urinaires ou rectaux et les sarcomes de la région pelvienne, ou dans les lymphomes de Hodgkin avec atteinte iliaque. La radiothérapie crâniospinale est le plus souvent indiquée dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales comme le médulloblastome ou les tumeurs thératoïdes et rhabdoïdes. Elle peut causer une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire pouvant être à l'origine d'un hypogonadisme hypogonadotrope (29), surtout quand la dose délivrée dépasse 30 Gy. Enfin, l'irradiation

corporelle totale dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (5 à 12 Gy au niveau du corps entier), entraine une insuffisance ovarienne dans la très grande majorité des cas (30).

L'importance et la persistance des dommages ovariens dépendent de la dose de radiation reçue, mais aussi de l'âge de la patiente au moment de l'irradiation. En effet, LEVY *et al.* ont montré que les follicules primordiaux sont plus radio-résistants que les follicules matures (31). Ainsi, la gravité de la déplétion ovocytaire est proportionnelle à la réserve ovarienne préexistante au traitement (19). Irtan *et al.* ont montré que les doses responsables d'une stérilité définitive varient de 20,3 Gy à la naissance à 4 à 7 Gy chez les femmes de plus de 40 ans (32). De plus, l'irradiation pelvienne peut être responsable de la survenue d'une infertilité d'origine utérine, par fibrose, altération de l'endomètre, du myomètre et de la vascularisation utérine. Ces lésions peuvent limiter les possibilités de conception ou favoriser la survenue de fausses couches spontanées précoces ou tardives, de retards de croissance intra-utérins, d'accouchements prématurés et de complications obstétricales (rupture utérine).

Impact de la chirurgie

La chirurgie carcinologique peut compromettre la fertilité lorsqu'elle touche les organes participant à la reproduction : ovariectomie même partielle, salpingectomie, conisation ou amputation du col utérin, hystérectomie, de kystectomie, etc… L'altération de la fertilité peut être définitive quand la chirurgie entraine des lésions définitives du tractus génital.

4) Préservation de la fertilité chez les jeunes patientes atteintes de cancer

L'accès à la préservation de la fertilité doit être garanti à tous les jeunes patients atteints d'un cancer (19). Cet élément a été réaffirmé dans le cadre du deuxième Plan cancer, qui prévoit la mise en place de dispositions particulières afin de prévenir et prendre en charge les séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte. De plus, les possibilités d'accès à des techniques de préservation de la fertilité font partie des critères d'agrément imposés aux établissements qui prennent en charge des patients de moins de 18 ans atteints de pathologie maligne. Il s'agit également d'une obligation juridique puisque la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique prévoit que toute personne exposée à un risque d'altération de sa fonction de reproduction peut bénéficier d'une préservation de gamètes et de tissus germinaux.

Cependant, si les premières techniques mises en œuvre pour préserver la fertilité des jeunes garçons ont été développées dans les années 1970 (cryopréservation de sperme), il n'en est pas de même chez la jeune femme. En effet, les premières stratégies envisagées ne datent que de la fin des années 1990, avec la conservation de tissu ovarien et d'ovocytes chez les jeunes femmes pubères. Ainsi, le manque de recul depuis la mise en place de ces dispositions explique le faible nombre d'études disponibles à l'heure actuelle pour évaluer la fonction ovarienne et la fertilité de ces patientes. A ce jour, plusieurs techniques peuvent être proposées aux jeunes filles et femmes atteintes de cancer et les modalités envisageables diffèrent selon l'âge et le statut pubertaire des patientes au début de la prise en charge oncologique.

Chez les patientes pubères

Une information concernant le risque de stérilité et les possibilités de préservation de la fertilité doit être délivrée avant le début du traitement oncologique à toutes les patientes en âge de procréer. Pour les patientes mineures, l'accord de la patiente et des représentants de l'autorité parentale est indispensable. Les modalités de préservation de la fertilité envisageables dépendent essentiellement de l'âge de la patiente, du type de traitement oncologique envisagé, du diagnostic, et dans certains cas, du risque de métastases ovariennes (28).

La cryopréservation d'embryons obtenus par fécondation *in vitro* est une des rares techniques actuellement validées chez les patientes en âge de procréer (42). Elle impose que la patiente soit en couple et déjà inscrite dans un projet de parentalité. Le recours à une stimulation ovarienne, souvent incompatible avec l'urgence à débuter un traitement oncologique, est nécessaire. Elle peut être contre-indiquée dans certains cancers hormonaux-dépendants. Par ailleurs, la réponse ovarienne à la stimulation peut être altérée par la maladie ou l'état général de la patiente, aboutissant à un faible nombre d'ovocytes recueillis. Enfin, les chances de grossesse après décongélation sont variables et peuvent difficilement être évaluées à priori. Elles dépendent notamment de l'âge de la patiente au moment de la fécondation *in vitro*, mais aussi du nombre et de la qualité des embryons congelés et secondairement transférés.

La cryopréservation d'ovocytes matures constitue une alternative envisageable chez les jeunes femmes célibataires ou non encore inscrites dans une logique de procréation (43). Cette technique est actuellement validée (44) et proposée en routine depuis 2012 aux patientes sans partenaire ou ne souhaitant pas recourir à un don de sperme ou une congélation embryonnaire (45). Elle impose généralement le recours à une stimulation ovarienne. Si cette dernière n'est pas envisageable en raison de la nécessité de débuter rapidement le traitement oncologique ou en cas de contre-indication à la stimulation ovarienne, il est possible de prélever, pendant la phase lutéale ou au début de la phase folliculaire, des ovocytes immatures issus de follicules antraux. Leur maturation *in vitro* est alors réalisée en 24 à 48 heures avant de congeler les ovocytes matures ainsi obtenus. Il existe différentes techniques de cryopréservation ovovcytaire. Parmi elles, la vitrification, méthode la plus employée à l'heure actuelle,

associe l'utilisation de fortes concentrations de cryoprotecteurs et une diminution très rapide de la température afin d'éviter la formation de cristaux de glace qui pourraient altérer la qualité de l'ovocyte (46)(47). De très nombreuses naissances ont été rapportées après décongélation d'ovocytes matures et fécondation *in vitro* (48–50).

La cryopréservation de tissu ovarien est une technique encore expérimentale, mais qui ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Elle permet donc de ne pas trop retarder le début des traitements gonadotoxiques. Elle est surtout indiquée dans les pathologies nécessitant le recours à une chimiothérapie comportant de fortes doses d'agents alkylants ou avant une irradiation corporelle totale ou abdominale. Elle ne nécessite aucun traitement préalable et peut être réalisée quelque soit le moment du cycle menstruel (19). Cependant, elle impose le recours à une intervention chirurgicale : le tissu ovarien doit être prélevé par cœlioscopie ou laparotomie au cours d'une intervention abdominale programmée. Il est ensuite cryopréservé en vue d'une réimplantation ultérieure ou d'une fécondation *in vitro*. En cas de réimplantation, l'autogreffe peut être réalisée en position orthotopique dans le pelvis ou hétérotopique au niveau des tissus sous-cutanés du bras ou de l'abdomen. L'autogreffe orthotopique permet la restauration d'une activité hormonale et reproductrice (51)(52)(53)(54)(55) alors que la transplantation hétérotopique ne vise qu'à induire la puberté ou restaurer la fonction endocrine (56,57). L'autogreffe ne peut être envisagée, quelle que soit la localisation de la réimplantation, qu'en cas d'absence de risque de métastases ovariennes microscopiques. Bien qu'aucune publication n'ait rapporté de cas de récidive cancéreuse à partir d'un greffon ovarien, les données demeurent insuffisantes à l'heure actuelle pour attester de la sureté de cette procédure dans certaines pathologies malignes agressives comme les hémopathies malignes, les tumeurs de Wilms, les neuroblastomes, les carcinomes du col utérin, les cancers du sein et de l'endomètre (58). La première autogreffe de tissu ovarien a eu lieu en 1999 (51) et à ce jour, une soixantaine de naissances ont été rapportées dans la littérature (59,52,53,60–62).

L'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH, afin de mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique durant le traitement de chimiothérapie, pourrait aider à maintenir la fonction ovarienne (63)(64). Cependant, son intérêt pour préserver la fertilité est controversé (28)(65)(66)(67). Certaines méta-analyses récentes tendent à montrer que les agonistes de la GnRH pourraient présenter un

intérêt s'ils sont associés à d'autres techniques de préservation de la fertilité (68)(69)(70)(71)(72). Par ailleurs, certaines études ont suggéré que l'administration d'une contraception orale durant la chimiothérapie pourrait favoriser le retour à un cycle menstruel régulier après la fin du traitement, dans les pathologies lymphomateuses en particulier (73)(74).

Chez les patientes pré-pubères

La préservation de la fertilité est plus difficile à mettre en œuvre chez les patientes pré-pubères et peu de techniques ont fait leurs preuves. La cryopréservation d'embryon et d'ovocytes, seules techniques validées à ce jour chez la femme pubère, ne sont pas envisageables avant la survenue de la puberté (29). Il en est de même pour les traitements hormonaux visant à mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (agonistes ou antagonistes de la GnRH et contraception œstroprogestative), qui n'ont aucune indication chez ces patientes.

Depuis le début des années 2000, la cryopréservation de tissu ovarien est apparue comme une méthode expérimentale mais prometteuse de préservation de la fertilité chez les patientes non réglées (45). En effet, la greffe de tissu ovarien prélevé en période pré ou péri-pubertaire offre des espoirs de restauration d'une fonction endocrinienne satisfaisante (75)(76) et la transplantation hétérotopique au niveau de la face interne du bras a été déjà été proposée dans ce but par le passé (77). Cependant, préserver la fertilité à partir de fragments ovariens cryopréservés nécessite de recourir soit à une autogreffe, soit à la maturation *in vitro* des ovocytes immatures issus des follicules primordiaux ou primaires. L'autogreffe de tissu ovarien est envisageable chez ces patientes en l'absence de risque de métastases ovariennes microscopiques. Cependant, il existe peu de recul vis-à-vis de l'efficacité de cette technique quand le tissu ovarien a été prélevé avant la période pubertaire et les grossesses obtenues restent exceptionnelles (78). La maturation *in vitro* d'ovocytes issus de follicules primordiaux ou primaires en vue de la réalisation d'une fécondation *in vitro* appartient actuellement au domaine de la recherche, avec toutefois une première naissance vivante rapportée en 2014 (89). Cependant, les caractéristiques du tissu ovarien pré-pubère sont peu connues et certaines études ont montré qu'il contient un nombre important de follicules primordiaux anormaux (79)(80).

5) La transposition ovarienne

La préservation de la fertilité représente un enjeu important de la prise en charge des patients jeunes. La TO a été la première technique proposée dès 1858 (33) aux jeunes filles traitées pour une pathologie cancéreuse afin de préserver leur fonction ovarienne des dommages liés à la radiothérapie abdominale et pelvienne (32). Elle consiste à transposer les ovaires en dehors du champ d'irradiation prévu en fonction du scanner de centrage. Elle n'est justifiée qu'en cas de risque très faible d'envahissement métastatique ovarien microscopique (34).

Depuis 1998, la TO est plutôt réalisée par voie cœlioscopique, afin de réduire la durée d'hospitalisation et les risques d'adhérences et d'occlusion intestinale (35)(36), sauf en cas d'indication chirurgicale abdominale carcinologique requérant le recours à une laparotomie. La transposition latérale semble plus efficace pour la préservation de la fonction ovarienne que la transposition médiale rétro-utérine avec protection plombée utérine pendant la radiothérapie (37)(38)(39). En cas de transposition latérale, les ovaires sont déplacés au dessus de la crête iliaque et le plus latéralement possible en dehors du champ d'irradiation après section du ligament ovarien. Le pédicule vasculo-nerveux ovarien et la trompe de Fallope sont préservés, afin de conserver les possibilités de conception spontanée. En 2003, certaines équipes ont proposé une nouvelle technique chirurgicale, plus rapide et moins invasive, n'imposant pas la dissection du ligament ovarien (40). En raison du risque de migration secondaire, l'ovaire transposé est fréquemment suturé au péritoine et le délai entre la TO et le début de la radiothérapie doit être aussi court que possible (41). Le bord inférieur de l'ovaire transposé est le plus souvent marqué à l'aide de clips vasculaires afin de faciliter la localisation de l'ovaire sur les clichés radiologiques.

Les principales complications décrites sont la salpingectomie suite à une ischémie peropératoire, l'apparition de kystes ovariens, les douleurs chroniques, la migration secondaire des ovaires dans le pelvis (34), et l'augmentation du risque de retard diagnostic en cas de tumeur ovarienne en raison de l'impossibilité de palpation bimanuelle des ovaires lors de l'examen clinique gynécologique de dépistage (28).

6) Intérêt et justification de l'étude

La transposition ovarienne est fréquemment réalisée dans le but de limiter le risque d'insuffisance ovarienne prématurée chez les patientes adultes. En revanche, peu d'équipes ont étudié la fonction ovarienne endocrine et exocrine après une TO effectuée en période péri-pubertaire, alors que cette technique est fréquemment proposée aux jeunes filles pour lesquelles une indication de radiothérapie a été posée, en cas de risque d'irradiation ovarienne. Nous avons donc décidé de réaliser une étude rétrospective et descriptive afin d'étudier le devenir endocrinien et gynéco-ostétrical des femmes ayant subi une transposition ovarienne en période pré ou péri-pubertaire. Deux centres ont participé à cette étude : le Centre Léon Bérard de Lyon et le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy. Les objectifs étaient d'évaluer la faisabilité de cette technique au cours de la prise en charge oncologique et ses conséquences sur le développement pubertaire, la fonction ovarienne et la fertilité à distance de l'intervention chirurgicale et de la fin des traitements oncologiques.

ARTICLE

Evaluation de la fertilité après transposition ovarienne chez l'enfant ou la femme jeune prise en charge pour une tumeur maligne

INTRODUCTION

De grands progrès ont été réalisés au cours des dernières années dans la prise en charge des cancers de l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, permettant d'améliorer considérablement le pronostic et les taux de survie. Ces progrès ont été rendus possibles grâce à l'utilisation de protocoles thérapeutiques de plus en plus performants, alliant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Cependant, ces traitements peuvent altérer de façon transitoire ou définitive la fonction reproductrice et l'atteinte de la fonction ovarienne est fréquente chez les femmes traitées dans l'enfance pour une pathologie maligne. Elle peut se traduire par la survenue de troubles du cycle menstruel, d'une insuffisance ovarienne nécessitant une hormonothérapie substitutive parfois prolongée ou être responsable d'une diminution de la fertilité (1). L'origine de ces dysfonctions ovariennes est multifactorielle : chimiothérapies gonadotoxiques, radiothérapie pelvienne et/ou cérébro-spinale, chirurgie pelvienne (2). La toxicité gonadique de certains produits de chimiothérapie, notamment les alkylants et les dérivés des sels de platine, est connue depuis de nombreuses années et constitue l'un des facteurs majeurs influant sur la fertilité. La radiothérapie entraine un risque d'atteinte de la fonction reproductrice surtout en cas d'irradiation pelvienne (en raison de la grande radiosensibilité du tissu ovarien) ou cérébrospinale (par atteinte hypothalamo-hypophysaire pouvant être à l'origine d'un hypogonadisme hypogonadotrope) (3). La radiothérapie pelvienne est indiquée principalement dans les tumeurs abdomino-pelviennes (notamment les cancers génito-urinaires et rectaux ou les sarcomes de la région pelvienne), ou dans les lymphomes de Hodgkin avec atteinte iliaque. Enfin, la chirurgie pelvienne peut être pourvoyeuse d'infertilité en cas d'ovariectomie, d'hystérectomie, de kystectomie, ou de salpingectomie.

La préservation de la fertilité représente un enjeu important dans la prise en charge des jeunes patientes et les stratégies envisageables dépendent essentiellement de l'âge et du statut pubertaire. A ce jour, les seules méthodes scientifiquement validées

chez la jeune femme en âge de procréer sont la cryopréservation d'embryons ou d'ovocytes (4)(5). L'administration d'analogues de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) durant les traitements, dans le but de réduire le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et d'infertilité, est actuellement en cours d'évaluation (6). La prise d'un traitement œstroprogestative (OP) pendant la durée de la chimiothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité (7). Enfin la cryopréservation de tissu ovarien en vue d'une autogreffe ou d'une maturation in vitro ultérieure est une technique encore expérimentale, en particulier chez les patientes pré-pubères (8). La transposition ovarienne (TO), qui consiste à déplacer les ovaires en dehors du champ d'irradiation, a été la première technique proposée aux jeunes filles afin de préserver la fonction ovarienne des dommages liés à la radiothérapie (9). Elle est le plus souvent réalisée chez des patientes adultes afin de limiter le risque d'IOP (10) et peu d'équipes ont étudié la fonction ovarienne endocrine et exocrine après une transposition effectuée avant ou au cours de la période pubertaire. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fertilité des femmes ayant subi une TO avant l'âge de 26 ans, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique d'une pathologie maligne. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la faisabilité de cette technique au cours de la prise en charge oncologique (technique chirurgicale, difficultés ou complications liées au geste) et ses conséquences sur le développement pubertaire et la fonction ovarienne à distance de l'intervention chirurgicale.

MATERIELS ET METHODES

Schéma de l'étude

Une étude rétrospective observationnelle a été menée au Centre Léon Bérard (CLB) de Lyon et au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy. Toutes les patientes de sexe féminin prises en charge entre 1990 et 2015 pour une pathologie maligne et ayant subi une TO unilatérale ou bilatérale avant l'âge de 26 ans, ont été incluses. Les patientes âgées de moins de 16 ans ou décédées avant l'âge de 16 ans, trop jeunes pour s'être inscrites dans une logique de procréation, ont été exclues de la population. Afin d'identifier les patientes éligibles, le Département d'Information Médicale a été sollicité pour recenser tous les actes de TO effectués au CHRU de Nancy au cours des 25 dernières années et une recherche par mots-clés a été réalisée dans la base de données des dossiers médicaux informatisés du CLB de Lyon. Le critère principal d'évaluation de la fertilité était la survenue d'une grossesse quelle qu'en soit l'évolution, en tenant compte du délai de conception. Pour les patientes nulligestes, la fertilité a été évaluée indirectement par l'analyse de la fonction endocrine et de la réserve ovarienne (RO).

Prise en charge oncologique

Le diagnostic histologique précis, le stade de la maladie et les modalités du traitement administré (protocole et groupe de traitement, molécules utilisées, durée du traitement) ont été précisés pour chaque patiente. En cas de traitement par chimiothérapie, les doses cumulées reçues ont été calculées pour les molécules les plus pourvoyeuses de gonadotoxicité : Ifosfamide, Cyclophosphamide, Busulfan, Melphalan, Thiotepa, Procarbazine et Dacarbazine. En cas de traitement par radiothérapie, le volume cible, la dose totale administrée au PTV (Planning Target Volume), l'étalement et le fractionnement ont été détaillés. La technique employée a été précisée : irradiation conformationnelle, irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité dynamique (tomothérapie, arcthérapie) ou statique, protonthérapie ou curiethérapie. Les données de dosimétrie ont été étudiées aussi précisément que possible afin d'évaluer les doses moyennes et maximales reçues au niveau pelvien (ovaires et utérus en particulier) et hypophysaire en cas d'irradiation craniospinale. Pour les dossiers les plus anciens, les doses reçues ont été estimées en fonction de la localisation présumée

des ovaires après transposition, grâce aux compte-rendus chirurgicaux et à la visualisation des clips sur les clichés radiologiques quand cela était possible. L'évolution oncologique de la maladie a été étudiée, en précisant, en cas de rechute, les modalités de sa prise en charge.

Préservation de la fertilité

Les techniques de préservation de la fertilité mises en œuvre ont été détaillées pour chaque patiente : cryopréservation de cortex ovarien ou d'ovocytes prélevés par ponction dans le même temps opératoire que la TO ou au cours de la prise en charge oncologique, stimulation ovarienne suivie de vitrification ovocytaire ou congélation embryonnaire, traitement hormonal (contraception œstroprogestative orale ou injection mensuelle sous cutanée d'agonistes de la GnRH). Concernant la TO, les compte-rendus opératoires ont été étudiés afin de déterminer le type d'intervention chirurgicale mise en œuvre, la voie d'abord (cœlioscopie ou laparotomie), le(s) ovaire(s) transposé(s) et l'emplacement de la relocalisation. En cas de transposition unilatérale, le devenir de l'ovaire controlatéral a été précisé. La survenue de complications per et post-opératoires a été recherchée. Le délai entre la TO et le début de la radiothérapie a été calculé. Dans chaque cas, il a été spécifié si les ovaires avaient été remis à leur position d'origine après la fin du traitement anti-cancéreux.

Développement pubertaire et caractéristiques des cycles menstruels

Un questionnaire a été élaboré en collaboration avec le service de gynécologie du CLB afin de recueillir les données gynécologiques pour chaque patiente. Les principales caractéristiques de la puberté ont été détaillées, notamment le caractère spontané ou induit de cette dernière, et l'âge de survenue des premiers signes pubertaires et de la ménarche. Afin d'évaluer l'impact des traitements entrepris, l'évolution du développement pubertaire et des cycles menstruels ont été précisés à différents temps de la prise en charge oncologique : au diagnostic, au moment de la TO, à la fin du traitement et au moment de l'étude. L'incidence de l'aménorrhée primaire et secondaire à l'issu du traitement oncologique ont été calculés. L'aménorrhée primaire ou secondaire étaient définis respectivement par l'absence de survenue de la ménarche ou de reprise d'un cycle spontané imposant le recours à un traitement hormonal inducteur.

Evaluation de la fertilité

Les antécédents de fertilité ont été recueillis, soit dans le cadre d'une consultation de gynécologie proposée à l'ensemble des patientes, soit par entretien téléphonique. Les informations collectées concernaient la contraception, les essais de conception, l'inscription dans une démarche de procréation médicalement assistée (PMA), et la survenue d'une grossesse. En cas de grossesse, le délai de conception et l'évolution de cette dernière étaient recueillis : fausse couche spontanée (FCS) précoce ou tardive, interruption volontaire (IVG) ou médicale de grossesse (IMG), enfant né vivant à terme ou prématuré au terme d'une grossesse non incidentée. L'infertilité était définie par l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers et non protégés.

En l'absence d'antécédent obstétrical, l'évaluation de la fertilité était effectuée grâce à l'étude du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (fonction endocrine) et au bilan de RO, idéalement réalisés en début de cycle et en l'absence de contraception hormonale. Ces données étaient récupérées dans les dossiers médicaux lorsqu'une évaluation récente avait été réalisée. Dans le cas contraire, les examens étaient prescrits dans le cadre d'une consultation de gynécologie. Les patientes incluses dans la population d'étude mais décédées, en cours de traitement, ou en rémission complète mais avec un recul insuffisant depuis la fin du traitement pour pouvoir analyser sans biais les résultats des dosages hormonaux (inférieur à un an) n'ont pas été convoquées et leur fonction ovarienne n'a pas été étudiée. La fonction endocrine a été évaluée grâce à l'analyse des cycles menstruels (spontanéité et régularité) et des taux sanguins d'œstradiol et des gonadotrophines hypophysaires : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH). L'IOP (ou hypogonadisme hypergonadotrope) était définie par la survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois avant 40 ans associée à une hausse des gonadotrophines hypophysaires (FSH > 30 UI/L) et une baisse du taux d'œstradiol sur 2 bilans hormonaux consécutifs. Enfin, on parlait d'hypogonadisme hypogonadotrope en cas de baisse des taux sanguins de FSH (< 2 UI/L), LH (< 1 UI/L) et œstradiol.

La RO a été évaluée par le dosage sanguin de l'hormone anti-mullérienne (AMH) et la réalisation d'un compte folliculaire par imagerie pelvienne. En fonction du taux d'AMH, elle pouvait être qualifiée de normale (AMH > 5 pmol/L), de diminuée (entre 1 et 5 pmol/L) ou d'effondrée (AMH < 1 pmol/L). Le compte folliculaire était réalisé par

échographie pelvienne endovaginale pour les femmes ayant une activité sexuelle, ou par voie sus pubienne chez les jeunes femmes vierges. On parlait de compte folliculaire bas si le nombre de follicules antraux mesurant plus de 2 mm était inférieur à 5 par ovaire ou à 10 pour les deux ovaires. Quand l'évaluation n'était pas réalisable par échographie, une imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne était réalisée.

Analyse statistique

Les variables quantitatives continues ont été décrites grâce à la moyenne assortie de l'écart-type ou d'un intervalle de confiance à 95% (IC95%). La médiane a été utilisée en cas de dispersion importante et compte tenu des faibles effectifs, en précisant l'étendue de l'étalement (E = [valeur minimale – valeur maximale]). Les variables qualitatives ont été décrites grâce au calcul des fréquences et pourcentages. Des comparaisons ont été effectuées en utilisant les tests statistiques du Chi-deux et de Fischer pour les variables qualitatives et les tests du T de Student ou de comparaisons de médiane de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives continues. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS v9.4 (SAS Institute). Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) du CLB de Lyon et une déclaration a été réalisée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

RESULTATS

Description de la population

Entre 1990 et 2015, 59 transpositions ovariennes ont été réalisées chez des patientes de moins de 26 ans prises en charge pour une pathologie cancéreuse : 53 au CLB de Lyon et 6 au CHRU de Nancy (Figure 1). Six d'entre elles sont décédées avant l'âge de 16 ans et 21 étaient âgées de moins de 16 ans et ont donc été exclues de l'étude. L'âge moyen des 32 patientes incluses était de 24,4 ans (IC 95% = [22,0-26,9]) et 26 (81%) étaient vivantes et en rémission complète (RC) avec un recul > 5 ans depuis la fin du traitement dans 65% des cas (recul médian = 7,1 ans avec E = [1,0-23,1]). Quatre (13%) étaient décédées, et 2 (6%) étaient toujours en cours de traitement (primaire pour 1 et en rechute pour 1).

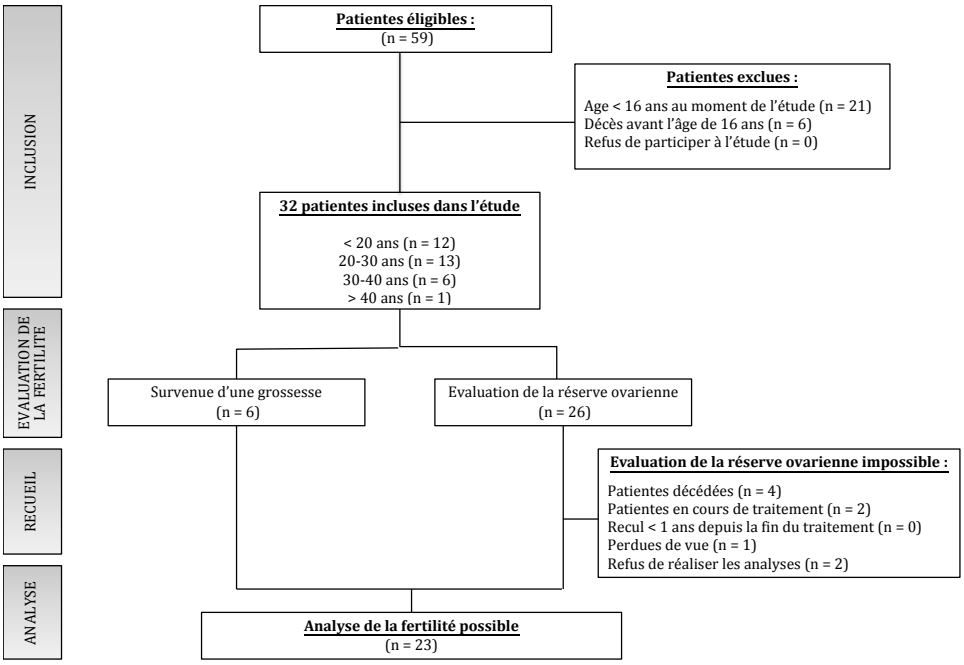


Figure 1 : Description de la population

Prise en charge oncologique

Pour toutes les patientes, la TO a été effectuée afin de placer les ovaires en dehors du champ d'irradiation alors qu'une indication de radiothérapie pelvienne ou cranio-spinale avait été posée en traitement de pathologies malignes très variées (Figure 2).

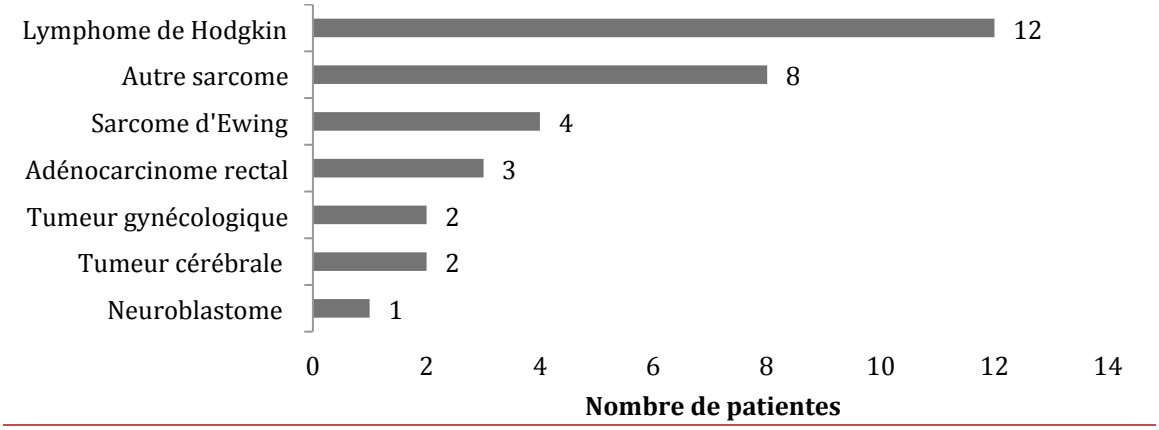


Figure 2 : Diagnostics histologiques

Cette irradiation s'intégrait dans le cadre d'un traitement multimodal dans 97% des cas (31 patientes), associant radiothérapie et/ou chimiothérapie et/ou chirurgie (Figure 3). Dix-huit patientes (56%) ont eu une prise en charge chirurgicale carcinologique, avec exérèse d'un organe participant à la fertilité dans 2 cas (ovariectomie et salpingectomie homolatérale, sans hystérectomie). Chimiothérapie et radiothérapie ont été associées dans 81% des cas (26 patientes).

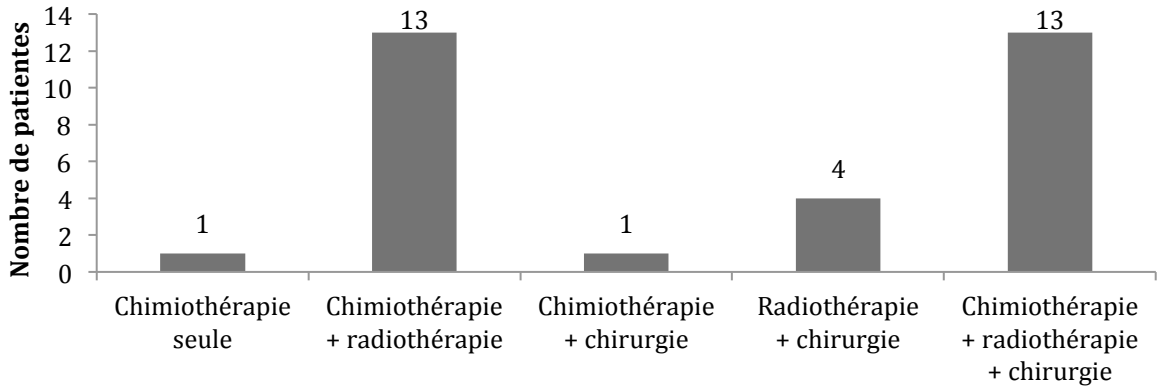


Figure 3 : Type de traitement administré

Quatre patientes (13 %), respectivement traitées pour un adénocarcinome à cellules claires du vagin, une tumeur maligne des gaines nerveuses de la cuisse, un sarcome fusocellulaire para-vulvaire et un médulloblastome desmoplasique, n'ont pas reçu de chimiothérapie. Vingt-huit patientes (88%) ont été traitées par radiothérapie pelvienne, 2 par radiothérapie craniospinale et 2 n'ont finalement pas été irradiées : l'une devant l'évolution rapidement défavorable de la maladie et l'autre en raison de la qualité de la résection chirurgicale permettant de ne pas compléter le geste local. La radiothérapie était conformationnelle pour 22 patientes, conformationnelle avec modulation d'intensité statique pour 2 et dynamique pour 4. Trois patientes ont été traitées par curiethérapie. Le détail des doses et modalités d'administration des

traitements administrés sont résumés dans le Tableau 1. Douze patientes (38%) ont présenté au moins une rechute, en moyenne 2,3 ±0,6 ans après le diagnostic initial.

Tableau 1 : Principales caractéristiques du traitement par chimiothérapie et radiothérapie

Traitement	n (%)	Moyenne	Ecart Type	IC95%	Médiane	Min	Max
Chimiothérapie	28 (88%)						
Busulfan (mg/m²)	3 (9%)	429	321	[66-793]	247	241	800
Melphalan (mg/m²)	5 (16%)	716	498	[152-1280]	1000	140	1007
Ifosfamide (g/m²)	15 (47%)	41	24	[29-53]	45	7	95
Cyclophosphamide (mg/m²)	19 (59%)	4721	3249	[3220-6222]	3946	554	11863
Procarbazine (mg/m²)	9 (28%)	6315	3674	[3769-8860]	8959	2094	9028
Dacarbazine (mg/m²)	6 (19%)	2968	1917	[1434-4501]	2849	747	5425
Thiotepa	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Radiothérapie	30 (94%)						
Dose totale PTV (Gy)	-	36,0	16,5	[30,3-41,7]	36,0	0,0	60,0
< 20 Gy	1 (3%)	-	-	-	-	-	-
> 20 Gy	29 (97%)	-	-	-	-	-	-
Fractionnement (séances)	-	20	9	[17-23]	20	5	36
Etalement (jours)	-	33	15	[28-38]	36	11	65
Dose moyenne ovaires (Gy)	-	3,3	7,4	[0,7-5,8]	1,0	0,0	36,0
Dose maximale ovaires (Gy)	-	3,6	7,6	[0,7-6,5]	2,0	0,0	36,0
< 3 Gy	12 (38%)	-	-	-	-	-	-
3-10 Gy	7 (22%)	-	-	-	-	-	-
10-20 Gy	5 (16%)	-	-	-	-	-	-
> 20 Gy	8 (25%)	-	-	-	-	-	-
Dose moyenne utérus (Gy)	-	14,3	14,2	[6,5-22,0]	20,0	0,0	45,0
Dose maximale utérus (Gy)	-	20,9	17,4	[13,1-28,7]	20,0	0,0	54,0

Préservation de la fertilité

La TO a été réalisée en moyenne 7,6 ±4,3 mois après le diagnostic et 1,2 mois (E = [0,1-28,3]) avant le début de la radiothérapie. Une seule patiente a dû subir une reprise chirurgicale en raison d'une TO latérale réalisée trop près des champs d'irradiation. Au moment de l'acte, l'âge moyen était de 15,6 ans (IC95% = [14,0-17,2]) et 27 patientes (84%) avaient des signes pubertaires (dont 23 déjà réglées). La TO était bilatérale dans 66 % des cas (Figure 4). La TO a été réalisée par cœlioscopie au cours d'une intervention dédiée dans 84% des cas (27 patientes). La voie d'abord par laparotomie a été réservée aux 5 patientes nécessitant une intervention chirurgicale abdominale : programmée pour 4 (exérèse tumorale) et en urgence pour 1 (péritonite appendiculaire). Dans tous les cas, la TO a été effectuée après section du ligament utéro-ovarien et pédiculisation de l'ovaire sur les vaisseaux lombo-ovariens afin de préserver la vascularisation.

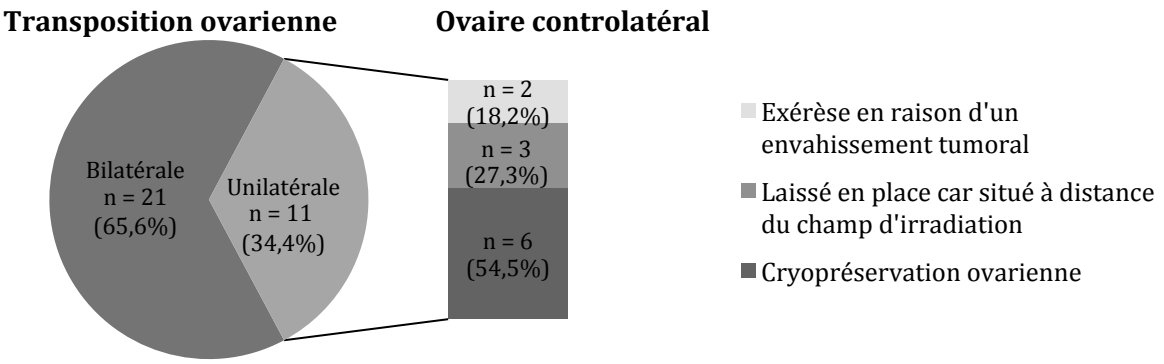
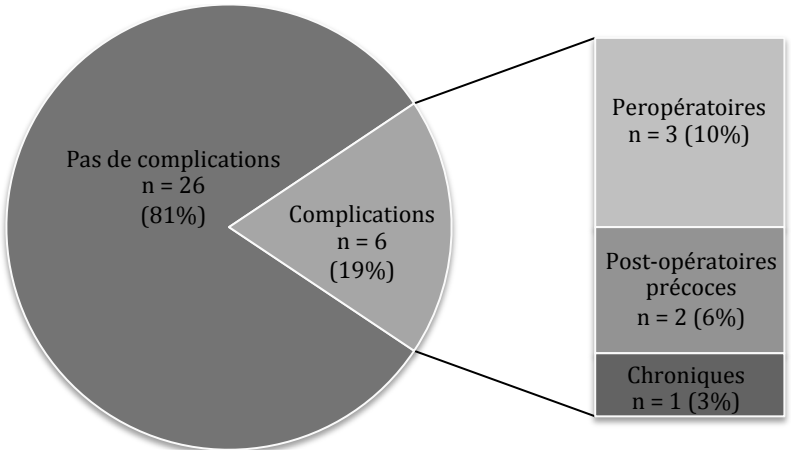


Figure 4 : Ovaire transposé et devenir de l'ovaire controlatéral en cas de transposition unilatérale

La localisation de la transposition dépendait des champs d'irradiations estimés par le scanner de centrage mais également des habitudes chirurgicales des différents centres : latérale dans les gouttières pariéto-coliques dans 94% des cas (30 patientes) et médiale en position rétro-utérine dans 6% (2 patientes). Six patientes (19%) ont présenté des complications relatives au geste chirurgical (Figure 5). Le recul médian de suivi après TO était de 7,2 ans (E = [0,8-23,5]) au moment de l'étude. Seules 3 patientes ont subi une deuxième intervention chirurgicale afin de replacer le(s) ovaire(s) transposé(s) à leur position d'origine, en moyenne 6,2 ans (IC95% = [3,8-8,6]) après la fin du traitement oncologique (âge médian = 27,4 ans avec E = [16,4-28,0]).



Délai de survenue	Complications	Conséquences
Peropératoire	Hématome rétro-péritonéal Adhérences péritonéales Ischémie d'une trompe de Fallope	Evacuation peropératoire Conversion en laparotomie Salpingectomie homolatérale
Post-opératoire précoce	Plaie vésicale avec dysurie Douleurs abdominales	Suture vésicale secondaire Aucune
Chronique	Douleurs abdominales	Altération de la qualité de vie

Figure 5 : Principales complications liées au geste de transposition ovarienne

Dans la moitié des cas, la TO a constitué l'unique moyen mis en œuvre afin de préserver la fertilité (Figure 6). La cryopréservation d'ovocytes et la congélation

embryonnaire n'ont été retenues pour aucune des 32 patientes de l'étude. Huit patientes (25%) ont bénéficié d'une cryopréservation ovarienne après ovariectomie : dans le même temps opératoire que la TO pour 6 et secondairement au cours de la prise en charge d'une rechute pour 2. L'âge médian au moment de l'acte était de 16,3 ans (E = [7,6-22,9]) et 6 patientes (75%) étaient déjà réglées. Treize patientes (41%) ont reçu un traitement hormonal visant à mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique : par agonistes de la GnRH pour 10 et par contraception œstroprogestative pour 3.

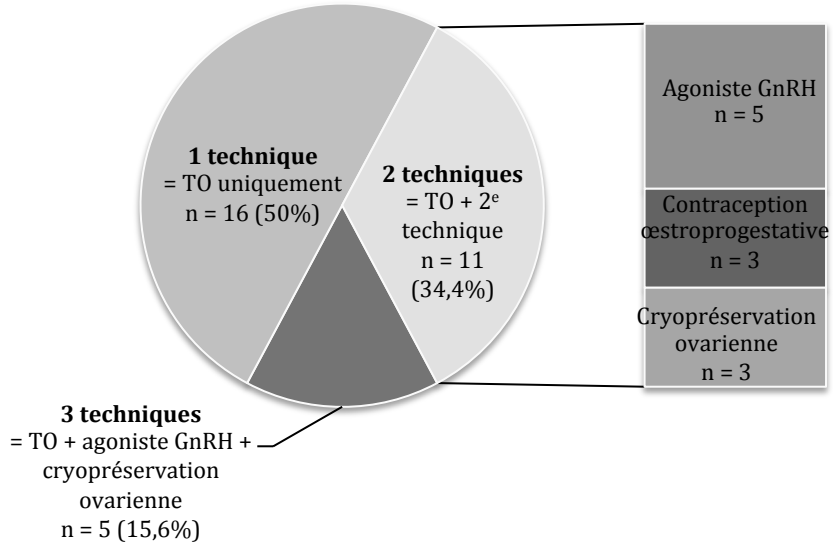


Figure 6 : Modalités de préservation de la fertilité mises en œuvre

Développement pubertaire et caractéristique des cycles menstruels (Figure 7)

Parmi les 5 patientes impubères au moment de la TO, 2 ont présenté une aménorrhée primaire, alors que la TO avait été unilatérale avec ovariectomie controlatérale (exérèse tumorale pour l'une et cryopréservation pour l'autre). Dans les 2 cas, la prise en charge avait comporté une radiothérapie pelvienne conformationnelle avec irradiation ovarienne < 3 Gy et une chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en traitement d'une rechute de neuroblastome pour l'une (intensification par busulfan et melphalan) et d'un lymphome de Hodgkin pour l'autre (protocole BEAM[1]). Les 2 patientes avaient récupéré des cycles spontanés au moment de l'étude (réguliers pour l'une et spanioménorrhée pour l'autre).

[1] Protocole BEAM : Carmustine (BICNU) + Etoposide + Cytarabine+ Melphalan

Parmi les 4 patientes qui avaient débuté leur puberté au moment de la TO, 2 ont eu leurs premières règles moins de 1 mois après la fin du traitement oncologique. Une patiente a présenté une aménorrhée primaire après TO bilatérale et traitement par radiothérapie pelvienne conformationnelle (irradiation ovarienne = 12 Gy malgré la TO), cyclophosphamide (10.000 mg/m^2) et ifosfamide (55.000 mg/m^2) pour un sarcome d'Ewing. La dernière patiente avait été réglée spontanément à l'issu du traitement primaire d'un lymphome de Hodgkin mais a présenté une aménorrhée secondaire dans les suites d'une rechute traitée par chimiothérapie haute dose de type BEAM, puis allogreffe de CSH après conditionnement par busulfan et fludarabine.

La puberté était survenue spontanément pour les 23 patientes déjà réglées lors de la TO, avec des cycles réguliers dans 78% des cas avant le début du traitement. Seules 3 patientes (13%) ont conservé un cycle menstruel durant la prise en charge oncologique : aucune n'avait reçu de traitement hormonal ni subi d'ovariectomie (TO bilatérale pour 2 et unilatérale avec l'ovaire controlatéral laissé en place pour 1). Toutes ont reçu une irradiation pelvienne > 20 Gy mais 2 n'ont pas été traitées par chimiothérapie. Treize patientes (57%) ont reçu un traitement hormonal visant à mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (analogue de la GnRH pour 10 et contraception œstroprogestative pour 3). Neuf patientes (45%) ont repris un cycle spontané en moyenne au bout de 5 ±2 mois. Parmi les 11 patientes ayant présenté une aménorrhée secondaire, 4 ont reçu un traitement hormonal inducteur de cycle au bout d'un délai médian de 9 mois (E = [4-14]) ; 3 sont décédées en cours de prise en charge ; 2 étaient toujours en cours de traitement au moment de l'étude ; 1 a souhaité reprendre une contraception orale immédiatement après la fin du traitement ; 1 ne présentait aucun cycle au bout de 1,8 ans sans qu'aucun traitement inducteur n'ait été débuté.

Finalement, 47% des patientes ont présenté une aménorrhée (primaire pour 3 et secondaire pour 12). L'incidence de l'aménorrhée primaire ou secondaire était moins importante chez les patientes non réglées (44%), en particulier quand la puberté n'était pas encore débutée au moment de l'acte (40%). Ces patientes avaient été plus exposées au busulfan, melphalan, cyclophosphamide et à l'ifosfamide (Tableau 2). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant le degré d'irradiation pelvienne, ovarienne ou utérine mais l'incidence était majorée chez les patientes ayant reçu une irradiation pelvienne > 20 Gy (50% versus 33%).

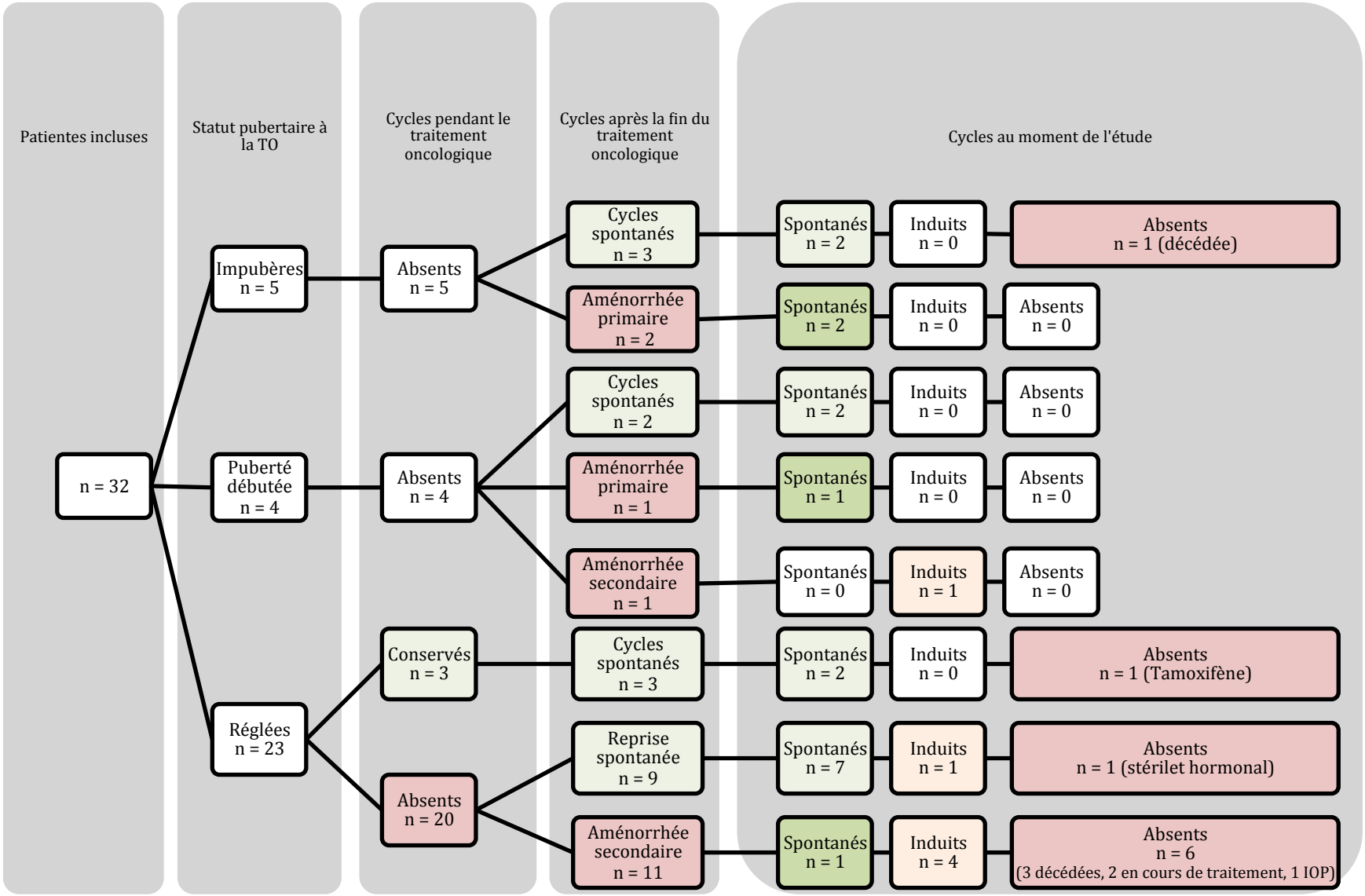


Figure 7 : Evolution du cycle menstruel pendant et au décours du traitement oncologique en fonction du statut pubertaire au moment de la transposition ovarienne

Aucune des patientes traitées pour une tumeur gynécologique ou cérébrale n'a présenté d'aménorrhée primaire ou secondaire (dose aux ovaires < 3 Gy/ovaire dans tous les cas), alors que toutes celles prises en charge pour un adénocarcinome rectal ont souffert d'aménorrhée secondaire sans qu'aucune n'ait reçu de chimiothérapie gonadotoxique (dose aux ovaires > 20 Gy en raison de plusieurs irradiations successives dans un contexte de rechute pour 2). Les 3 patientes qui ont présenté une aménorrhée primaire ont toutes repris un cycle spontané contre 1 seule sur les 12 en aménorrhée secondaire (après 2 ans de traitement inducteur).

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des patientes ayant présenté une aménorrhée primaire ou secondaire et des patientes ayant repris des cycles spontanés à l'issu du traitement

	Aménorrhée (n = 15)			**Reprise d'un cycle spontané** (n = 17)			**p**
Pathologie initiale	n		%	n		%	0,61
Lymphome de Hodgkin (n = 12)	6		40%	6		35%	
Sarcome divers (n = 8)	3		20%	5		29%	
Sarcome d'Ewing (n = 4)	2		13%	2		12%	
Adénocarcinome rectal (n = 3)	3		20%	0		0%	
Tumeur gynécologique (n = 2)	0		0%	2		12%	
Tumeur cérébrale (n = 2)	0		0%	2		12%	
Neuroblastome (n = 1)	1		7%	0		0%	
Age médian lors de la TO	15,3 ans, E = [4,7-25,8]			14,5 ans, E = [9,3-22,0]			0,58
Impubères	n = 2		13%	n = 3		18%	1
Débutée	n = 1		7%	n = 3		18%	
Réglée	n = 11		73%	n = 12		71%	
TO Bilatérale	n = 10		67%	n = 11		65%	0,47
Ovariectomie	n = 4		27%	n = 4		24%	0,45
Chimiothérapie	**n**	**%**	**DMC[2]**	**n**	**%**	**DMC**	
Busulfan (n = 3)	3	20%	244 mg/m²	0	0%	0 mg/m²	0,09
Melphalan (n = 5)	5	33%	141 mg/m²	0	0%	0 mg/m²	***0,01***
Cyclophosphamide (n = 19)	11	73%	4.248 mg/m²	8	47%	4.941 mg/m²	0,17
Ifosfamide (n = 15)	9	60%	42.311 mg/m²	6	35%	38.219 mg/m²	0,29
Procarbazine (n = 9)	5	33%	6.693 mg/m²	4	24%	4.798 mg/m²	0,69
Dacarbazine (n = 6)	2	13%	747 mg/m²	4	24%	2.968 mg/m²	0,66
Age médian à l'exposition	14,9 ans, E = [2,5-25,8]			14,0 ans, E = [8,1-21,1]			0,56
Radiothérapie							>0,05
Dose moyenne pelvis	18 Gy, E = [0-30]			25 Gy, E = [0-50,4]			
Dose moyenne ovaires	4 Gy, E = [0-20]			6 Gy, E = [0-36]			
Dose moyenne utérus	21 Gy, E = [5-45]			18 Gy, E = [0-49,5]			

Evaluation de la fertilité

Parmi les 32 patientes incluses, 10 (31%) ont essayé de concevoir (Figure 8). Parmi elles, 6 ont présenté une grossesse et 4 souffraient d'infertilité. Vingt-deux patientes (69%) n'avaient jamais essayé de concevoir : 4 étaient décédées en cours de prise en charge, 2 étaient toujours en cours de traitement, 2 ont accepté de participer à l'étude mais ont refusé de pratiquer les analyses biologiques, et 1 n'a pu être recontactée. La fertilité des 13 autres patientes a pu être évaluée indirectement par l'analyse de la fonction endocrine et de la RO. Toutes les patientes vivantes et en RC

[2] DMC = Doses moyennes cumulées

avaient un recul suffisant pour analyser sans biais les résultats des bilans hormonaux (délai > 1 an, compatible avec une reprise d'activité ovarienne).

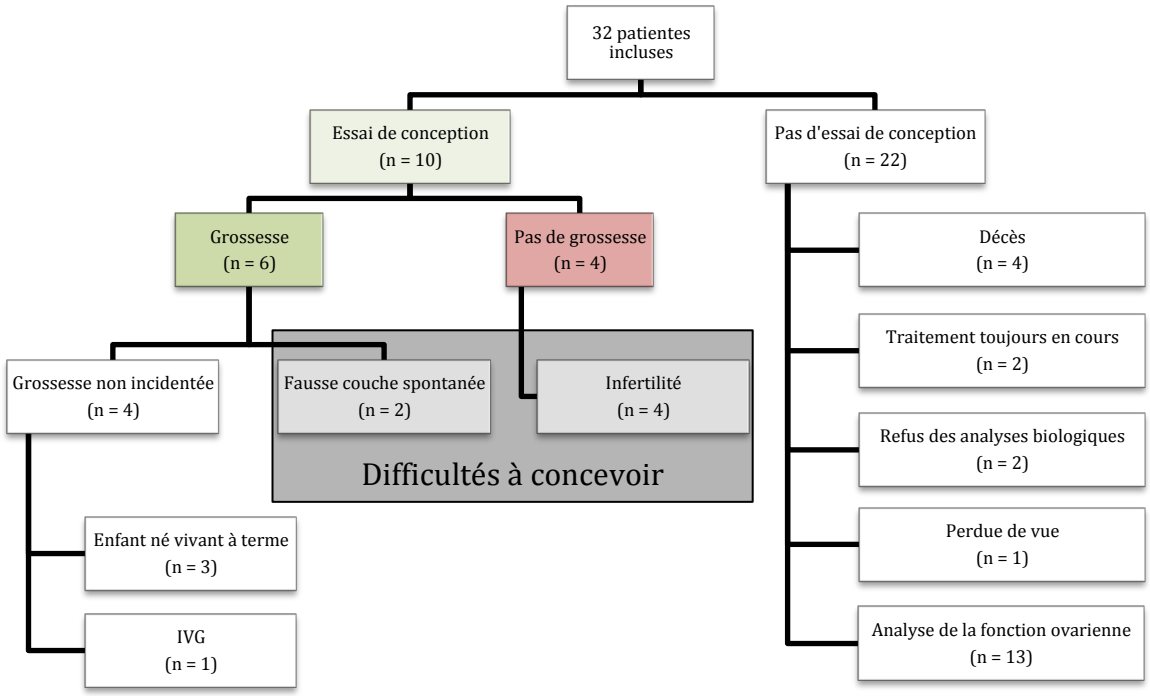


Figure 8 : Evaluation de la fertilité selon le statut vis-à-vis de la maternité

Caractéristiques des 6 patientes ayant présenté une grossesse (Tableau 3)

Les 6 grossesses ont été obtenues spontanément, sans que les ovaires transposés n'aient été remis à leur place initiale (délai de conception médian = 6 mois avec E = [1-24]). Quatre ont eu une évolution naturelle non incidentée : 3 ont conduit à la naissance d'un enfant à terme par voie basse eutocique (2 cas) ou césarienne programmée pour macrosomie fœtale (1 cas), et 1 a été interrompue volontairement au bout de 12 SA. Deux patientes ont présenté des difficultés de conception avec survenue d'une FCS précoce. Les grossesses sont survenues au bout d'un délai médian de 10,4 ans après la fin du traitement oncologique (E = [0,9-16,5]). Au moment de la conception, 4 patientes avaient leurs deux ovaires transposés en position latérale, 1 avait un ovaire transposé en position médiale et l'autre à son emplacement physiologique et 1 n'avait qu'un seul ovaire transposé en position latérale (cryopréservation controlatérale sans autogreffe). L'âge médian de ces patientes au moment de la TO était de 19,4 ans (E = [11,6-22,0]).

Tableau 3 : Caractéristiques des patientes ayant eu une grossesse après transposition ovarienne

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4	Patiente 5	Patiente 6
Diagnostic						
Histologie	Ewing	Hodgkin	Synovialosarcome	Hodgkin Poppema	Ewing	Hodgkin
Localisation	Sacrum	Iliaque	Cuisse	Inguinal	Sus-pubien	Iliaque
Age au diagnostic (ans)	11,2	18,9	21,1	8,1	19,5	17,8
Rechute (âge à la rechute)	Non	Non	Non	Stade III (11,8 ans)	Non	Stade III (21,5 ans)
Statut actuel	RC1	RC1	RC1	RC2	RC1	RC2
Age à la fin du traitement	12,1	19,5	21,8	12,6	20,0	22,1
Préservation de la fertilité						
Transposition ovarienne	Bilatérale	Bilatérale	Unilatérale	Unilatérale	Bilatérale	Bilatérale
Ovaire controlatéral	Sans objet	Sans objet	Cryopréservation	Laissé en place	Sans objet	Sans objet
Localisation de la fixation	Latérale	Latérale	Latérale	Médiale	Latérale	Latérale
Complications	Non	Plaie vésicale	Non	Douleurs abdominales aigues	Salpingectomie	Non
Agoniste de la GnRH	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Contraception œstroprogestative	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Cryopréservation	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Doses cumulées chimiothérapie gonadotoxiques						
Cyclophosphamide	10.000 mg/m²	-	-	2.000 mg/m²	-	-
Ifosfamide	55.000 mg/m²	-	45.273 mg/m²	-	48.156 mg/m²	-
Procarbazine	-	2494 mg/m²	-	2800 mg/m²	-	4900 mg/m²
Dacarbazine	-	-	5425,1 mg/m²	-	-	750 mg/m²
Radiothérapie						
Volume cible	Sacrum	Iliaque	Cuisse	Iliaque	-	Iliaque
Dosa au volume cible	45 Gy	20 Gy	60 Gy	20 Gy	-	35 Gy
Fractionnement (dose par séance)	28 séances de 2 Gy	10 séances de 2 Gy	30 séances de 2 Gy	10 séances de 2 Gy	-	18 séances de 2 Gy
Etalement	42 jours	13 jours	42 jours	13 jours	-	28 jours
Boost	10,8 Gy	Non	Non	Non	-	Non
Dose maximale pelvis	56 Gy	20 Gy	60 Gy	20 Gy	-	35 Gy
Dose moyenne ovaire droit	9 Gy	< 2 Gy	36 Gy	0,66 Gy (max 3,17)	-	Non connu
Dose moyenne ovaire gauche	3 Gy	< 2 Gy	0 Gy	< 2 Gy	-	Non connu
Dose moyenne utérus	Non connue	< 2 Gy	20 Gy (max 54 Gy)	2 Gy (max 17,3 Gy)	-	Non connu
Puberté et cycles menstruels						
Statut pubertaire lors de la transposition ovarienne	Débutée	Réglée	Réglée	Impubère	Réglée	Réglée
Type de puberté	Induite	Spontanée	Spontanée	Spontanée	Spontanée	Spontanée
Temporalité par rapport au cancer	Après traitement	Avant diagnostic	Avant diagnostic	Après traitement	Avant diagnostic	Avant diagnostic
Cycles persistants pendant le traitement	Sans objet	Non	Non	Sans objet	Non	Oui
Reprise d'un cycle spontané après la fin du traitement	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Sans objet
Grossesse						
Délai de conception	6 mois	1 mois	24 mois	Non connu	1 mois	6 mois
Evolution	FCS	Enfant vivant	FCS	Enfant vivant	IVG	Enfant vivant
Terme	12 SA	42 SA	10 SA	Terme	12 SA	41 SA
Poids de naissance	Sans objet	4470 g	Sans objet	Non connu	Sans objet	2900 g
Accouchement	Sans objet	Césarienne	Sans objet	Non connu	Sans objet	VBI

RC1 : Première rémission complète
RC2 : Deuxième rémission complète
FCS : Fausse couche spontanée
IVG : Interruption volontaire de grossesse
SA : Semaines d'aménorrhée
VBI : Voie Basse Instrumentale

Toutes présentaient des signes pubertaires et 4 (67%) étaient déjà réglées. Une patiente avait subi une salpingectomie unilatérale per-opératoire en raison de la survenue d'une ischémie aigue. Toutes avaient reçu un traitement multimodal : par chimiothérapie avec 1 à 2 molécules gonadotoxiques dans tous les cas (sans busulfan ni melphalan ni thiotepa), par radiothérapie conformationnelle pelvienne dans 83,3% (5 patientes) et par chirurgie pelvienne dans 67% (4 patientes). Une patiente n'a finalement pas reçu la radiothérapie qui avait indiqué le geste de TO (marges satisfaisantes après chirurgie carcinologique).

Caractéristiques des 6 patientes ayant eu des difficultés pour concevoir (Tableau 4)

Six patientes ont présenté des difficultés pour concevoir : 4 en raison d'une infertilité (incidence = 40% avec un risque majoré en cas de traitement par cyclophosphamide et d'irradiation pelvienne > 20 Gy) et 2 devant la survenue de FCS précoces (incidence = 33%). Ces 6 patientes avaient un âge médian de 31,8 ans au moment de l'étude (E = [29,2-35,1]) et 4 étaient inscrites dans une démarche de PMA (recul médian depuis la fin du traitement oncologique = 16,1 ans avec E = [4,6-23,1]). Quatre d'entre elles étaient déjà réglées au moment de la TO et 1 présentait des signes pubertaires (âge médian à la TO = 15,5 ans avec E = [11,5-25,8]). Le délai médian entre l'intervention et le début de la radiothérapie était de 1,1 mois (E = [0,1-4,9]) et 1 patiente a du être réopérée en cours de radiothérapie en raison de la migration secondaire d'un des deux ovaires transposés. Toutes ont reçu un traitement multimodal comportant de la chimiothérapie avec 1 à 2 molécules gonadotoxiques et de la radiothérapie pelvienne. Une patiente a été exposée à une irradiation ovarienne > 20 Gy malgré la TO et 4 ont subi une chirurgie pelvienne carcinologique (sans ovariectomie/salpingectomie/hystérectomie).

Toutes celles qui ont présenté des difficultés pour concevoir avaient été exposées à des doses pelviennes > 20 Gy. La fonction ovarienne a pu être évaluée pour 5 patientes : toutes avaient une RO anormalement basse et 4 souffraient d'IOP. Une patiente souffrait d'infertilité utérine après radiothérapie pelvienne conformationnelle avec modulation d'intensité statique avec curiethérapie du canal anal et radiothérapie conformationnelle inguinale complémentaire 3 ans plus tard en raison d'une rechute ganglionnaire.

Tableau 4 : Caractéristiques des patientes présentant des difficultés pour concevoir et inscrites dans une démarche de procréation médicalement assistée

Reprise d'un cycle	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4	Patiente 5	Patiente 6
Puberté et cycles menstruels						
Statut à la TO	Impubère	Débutée	Réglée	Réglée	Réglée	Réglée
Type de puberté	Spontanée	Induite	Spontanée	Spontanée	Spontanée	Spontanée
Age ménarche	14,6 ans	15,0 ans	12,0 ans	12,0 ans	13,0 ans	12,0 ans
Nature cycles après traitement	Spontanés	Induits	Spontanés	Spontanés	Induits	Induits
Délai de reprise d'un cycle	2,6 ans	3,2 ans	1,0 ans	Non connu	Pas de reprise	Pas de reprise
Nature des cycles actuels	Spontanés	Spontanés	Spontanés	Absents	Absents	Induits
Préservation de la fertilité						
Transposition ovarienne	Bilatérale	Bilatérale	Unilatérale	Bilatérale	Bilatérale	Bilatérale
Ovaire controlatéral	Sans objet	Sans objet	Cryopréservé	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Complication	Hématome	Non	Non	Migration d'un ovaire	Non	Non
Cryopréservation ovarienne	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Traitement hormonal	Non	Non	Agonistes GnRH	Non	Œstroprogestatif	Non
Aménorrhée	Non	Primaire	Secondaire	Non	Secondaire	Secondaire
Chimiothérapie						
Cyclophosphamide	6.700 mg/m²	10.000 mg/m²	-	4.000 mg/m²	4.000 mg/m²	-
Ifosfamide	-	55.000 mg/m²	45.273 mg/m²	-	-	-
Procarbazine	-	-	-	9.000 mg/m²	8959 mg/m²	-
Dacarbazine	-	-	5.425 mg/m²	-	-	-
Radiothérapie						
Volume cible (dose totale PTV)	Sacrum (60 Gy)	Sacrum (45 Gy)	Racine cuisse (60 Gy)	Ilio-inguinal (20 Gy)	Lombo-aortique (20 Gy)	Anus (45 Gy)+ Ilio-inguinal (50 Gy)
Fractionnement	30 séances de 2 Gy	28 séances de 2 Gy	30 séances de 2 Gy	10 séances de 2 Gy	10 séances de 2 Gy	25 + 28 séances de 1,8 Gy
Etalement	42 jours	42 jours	42 jours	11 jours	14 jours	36 + 32 jours
Boost	Non	10,8 Gy	Non	Non	Non	Curiethérapie 20 Gy
Dose maximale pelvis	64 Gy	55,8 Gy	60 Gy	20 Gy	20 Gy	95 Gy
Dose moyenne ovaire D;G	< 3 Gy ; < 3 Gy	9 Gy ; 3 Gy	36 Gy ; cryopréservé	< 2 Gy ; < 2 Gy	Non connue ; < 2 Gy	Non connue
Dose moyenne utérus	36 Gy (max 50)	Non connue	20 Gy (max 54)	20 Gy	20 Gy	45 Gy
Fonction ovarienne						
Fonction endocrine	Altérée (IOP[1])	Normale	Perdue de vue	Altérée (HH[2])	Altérée (IOP)	Altérée (IOP)
Réserve ovarienne (AMH)	Effondrée	Diminuée	Perdue de vue	Effondrée	Effondrée	Effondrée
Compte folliculaire	Diminué	Diminué	Perdue de vue	Diminué	Diminué	Diminué
Antécédents obstétricaux						
Antécédents de grossesse	Non	Oui (FCS)	Oui (FCS)	Non	Non	Non
Prise en charge PMA	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Dé-transposition ovarienne	Non	Non	Oui (27,4 ans)	Oui (28,0 ans)	Non	Non
Greffe de cortex ovarien	Sans objet	Sans objet	Oui (27,4 ans)	Sans objet	Sans objet	Sans objet

[1] IOP = Insuffisance Ovarienne Prématurée (FSH > 30 mUI/L et œstradiol < 17 pmol/L)
[2] HH = Hypogonadisme hypogonadotrope (FSH < 2 mUI/L, LH < 1 mUI/L et œstradiol < 17 pmol/L)

Les patientes qui ont présenté une infertilité étaient moins âgées au moment de la TO que celles qui ont pu concevoir spontanément et 50% d'entre elles n'étaient pas encore réglées au moment de l'acte (Tableau 1). Ces patientes avaient été plus exposées au cyclophosphamide et aux radiations ionisantes au niveau pelvien (50 Gy versus 14 Gy), ovarien (14 Gy versus 1 Gy) et utérin (26 Gy versus 4 Gy).

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des patientes souffrant d'infertilité et des patientes ayant présenté une grossesse spontanée évolutive sans fausse couche spontanée

	Infertilité (n = 4)			**Grossesse spontanée évolutive** (n = 4)		
Pathologie initiale						
Lymphome de Hodgkin	n = 1	25%		n = 3	75%	
Sarcome d'Ewing	n = 2	50%		n = 1	25%	
Synovialosarcome	n = 1	25%		n = 0	0%	
Age médian lors de la TO	15,0 ans, E = [11,5-25,8]			19,4 ans, E = [12,5-22,0]		
Impubères	n = 1	25%		n = 0	0%	
Débutée	n = 1	25%		n = 1	25%	
Réglée	n = 2	50%		n = 3	75%	
TO bilatérale	n = 3	75%		n = 3	75%	
Ovariectomie	n = 1	25%		n = 0	0%	
Salpingectomie	n = 0	0%		n = 1	25%	
Chimiothérapie	**n**	**%**	**DMC[1]**	**n**	**%**	**DMC**
Busulfan	0	0%	0 mg/m²	0	0%	0 mg/m²
Melphalan	0	0%	0 mg/m²	0	0%	0 mg/m²
Cyclophosphamide	3	75%	4.900 mg/m²	1	25%	2.000 mg/m²
Ifosfamide	0	0%	0 mg/m²	1	25%	48.156 mg/m²
Procarbazine	2	50%	8.979 mg/m²	3	75%	3.398 mg/m²
Dacarbazine	0	0%	0 mg/m²	1	25%	750 mg/m²
Age médian à l'exposition	14,5 ans, E = [11,3-25,8]			18,4 ans, E = [8,1-19,5]		
Radiothérapie						
Dose moyenne pelvis	50 Gy, E = [20-64]			14 Gy, E = [0-35]		
Dose moyenne ovaires	14 Gy, E = [4-36]			1 Gy, E = [0-3,2]		
Dose moyenne utérus	26 Gy, E = [20-45]			4 Gy, E = [0-17,3]		

Caractéristiques des 22 patientes n'ayant jamais essayé de concevoir

Les 4 patientes décédées en cours de prise en charge étaient nulligestes sans essai de conception préalable (âge médian au décès = 19 ans avec E = [16,1-27,8]). Les 2 patientes en cours de traitement au moment de l'étude avaient achevé leur puberté, mais étaient nulligestes sans essai de conception avant le diagnostic de cancer. Les 16 patientes les plus jeunes avaient un âge moyen au moment de l'étude de 20,1 ans (IC95% = [19,0-21,3], maximum 28,0 ans). Une patiente n'a pu être recontactée et 2 ont accepté de participer à l'étude mais ont refusé de pratiquer les analyses biologiques. Parmi les 13 patientes nulligestes pour lesquelles la fonction ovarienne a pu être évaluée, l'incidence de l'altération de la fonction endocrine (IOP ou hypogonadisme hypogonadotrope) était de 18%. La RO était altérée dans 67% des cas avec un compte

[1] DMC = Doses moyennes cumulées

folliculaire diminué dans 60%. Pour 2 patientes, le compte folliculaire n'a pas pu être effectué (ovaires transposés non visualisés, malgré des examens d'imagerie répétés).

Incidence de l'altération de la fonction ovarienne

Finalement, la fonction ovarienne était normale pour 7 patientes (cycles spontanés et réguliers + fonction endocrine et RO normales) et complètement perturbée pour 6 (aménorrhée primaire ou secondaire + IOP ou hypogonadisme hypogonadotrope + RO basse). Parmi les 7 patientes qui avaient une fonction ovarienne normale, 2 n'avaient pas reçu de chimiothérapie et 1 n'avait finalement pas été irradiée (Tableau 6). Les patientes qui avaient une fonction ovarienne totalement perturbée ont été plus exposées au melphalan, au cyclophosphamide et aux radiations ionisantes. Quatre grossesses ont été obtenues dans le groupe des patientes avec une fonction ovarienne préservée contre aucune malgré des essais de conception pour 4 patientes dans le groupe avec une fonction ovarienne perturbée. Toutes les patientes qui avaient une fonction endocrine altérée présentaient une RO anormalement basse.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des patientes avec fonction ovarienne perturbée et des patientes avec une fonction ovarienne normale

	Fonction ovarienne perturbée (n = 6)			**Fonction ovarienne normale** (n = 7)		
Pathologie initiale						
Lymphome de Hodgkin	n = 4		67%	n = 4		57%
Autre sarcome	n = 0		0%	n = 1		14%
Sarcome d'Ewing	n = 1		17%	n = 0		0%
Adénocarcinome rectal	n = 1		17%	n = 0		0%
Tumeur cérébrale	n = 0		0%	n = 1		14%
Age médian lors de la TO	15,0 ans, E = [7,6-25,8]			19,4 ans, E = [12,5-22,0]		
Impubères	n = 2		33%	n = 0		0%
Débutée	n = 0		0%	n = 2		29%
Réglée	n = 4		67%	n = 5		71%
TO bilatérale	n = 5		83%	n = 4		57%
Ovariectomie	n = 1		17%	n = 1		14%
Salpingectomie	n = 0		0%	n = 1		14%
Chimiothérapie	**n**	**%**	**DMC**	**n**	**%**	**DMC**
Busulfan	0	0%	0 mg/m²	0	0%	0 mg/m²
Melphalan	1	17%	144 mg/m²	0	0%	0 mg/m²
Cyclophosphamide	5	83%	4.900 mg/m²	2	29%	2.758 mg/m²
Ifosfamide	1	17%	22.480 mg/m²	1	14%	48.156 mg/m²
Procarbazine	3	50%	8.979 mg/m²	3	43%	3.398 mg/m²
Dacarbazine	1	17%	Non connue	2	29%	1.744 mg/m²
Age médian à l'exposition	14,5 ans, E = [7,5-25,8]			15,3 ans, E = [8,1-19,5]		
Radiothérapie						
Dose moyenne pelvis	31 Gy, E = [20-64]			20 Gy, E = [0-30]		
Dose moyenne ovaires	1 Gy, E = [0-3]			2 Gy, E = [0-5]		
Dose moyenne utérus	24 Gy, E = [1-45]			5 Gy, E = [0-17]		

L'infertilité était plus fréquente chez les patientes déjà réglées (43% versus 33%, Figure 9), bien qu'il n'existe pas de différence significative selon le statut pubertaire à la TO pour l'incidence de l'altération de la fonction endocrine (6 patientes sur 21 évaluées = 29%) et de la baisse de la RO (11 patientes sur 17 évaluées = 65%). Aucune des 5 patientes pré-pubères au moment de la TO n'a présenté de grossesse (infertilité utérine pour 1, décès avant essai de conception pour 1, RO basse malgré fonction endocrine conservée pour 1, hypogonadisme hypogonadotrope et RO basse pour 1, perdue de vue pour 1). Parmi les 4 patientes dont la puberté était débutée au moment de la TO, 2 ont présenté une grossesse (normale pour 1 et FCS pour l'autre), 1 n'a pas souhaité réaliser les bilans biologiques mais souffrait d'aménorrhée primaire après exposition à de fortes doses de chimiothérapie en traitement d'une rechute de lymphome de Hodgkin et 1 avait une fonction ovarienne préservée.

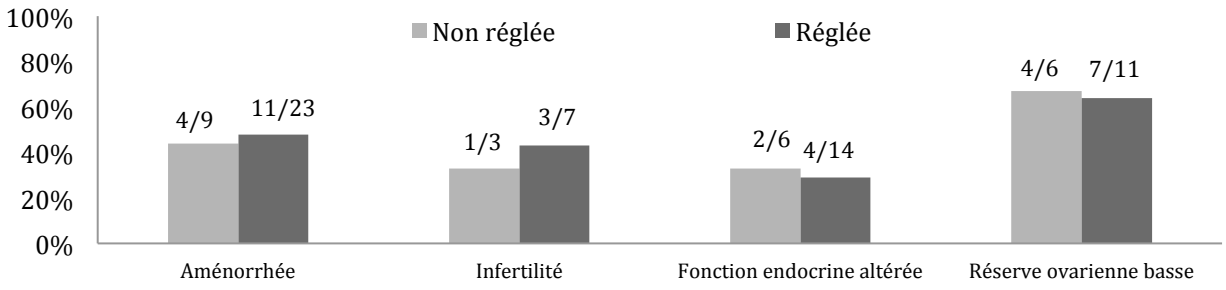


Figure 1 : Evaluation de la fonction ovarienne en fonction du statut pubertaire au moment de la TO

Toutes les patientes qui avaient une fonction endocrine perturbée ou une baisse de la RO avaient reçu une irradiation pelvienne > 20 Gy. Les 2 patientes traitées par irradiation craniospinale (36 Gy) étaient réglées au diagnostic et ont présenté une aménorrhée pendant le traitement oncologique en l'absence de traitement hormonal, mais avec reprise spontanée de cycles menstruels réguliers au bout de 5,5 et 6,7 mois. Aucune n'avait essayé de concevoir et leur fonction endocrine était normale dans les 2 cas. La première n'avait pas été traitée par chimiothérapie et présentait une RO normale. La seconde avait été traitée par cyclophosphamide (8000 mg/m2) et ifosfamide (15040 mg/m2) et avait une RO basse (AMH < 5 pmol/L et compte folliculaire diminué). L'altération de la fonction endocrinienne est plus fréquente en cas d'exposition au cyclophosphamide (36% versus 22% en l'absence d'exposition). L'incidence de la baisse de la RO était de 65% (11 patientes sur les 17 évaluées), avec un risque augmenté en cas d'exposition au busulfan, melphalan, cyclophosphamide et ifosfamide.

DISCUSSION

Les atteintes de la fonction reproductrice sont fréquentes chez les femmes prises en charge pour une pathologie maligne et peuvent être responsables d'une altération importante de la qualité de vie. La TO est fréquemment réalisée afin de limiter le risque d'IOP en cas d'indication d'irradiation pelvienne chez des patientes adultes avant l'âge de 40 ans (10,11). Elle peut également être proposée en pédiatrie, mais il existe peu de données concernant la fonction ovarienne et les possibilités de grossesse ultérieure quand ce geste est réalisé avant ou au cours de la période pubertaire (12). Dans la revue de la littérature menée par MOSSA *et al.* en 2015, la médiane d'âge des 1189 femmes étudiées était de 32,5 ans au moment de la TO (10). Dans la série de 32 cas rapportée dans cet article, l'âge moyen était de 15,6 ans et 9 patientes (28,1%) n'étaient pas pubères (5 patientes impubères et 4 en période péri-pubertaire). Il s'agit donc d'une des premières études rapportant des données de suivi à long terme chez des femmes ayant bénéficié d'une TO à titre de préservation de la fertilité dans un contexte de traitement oncologique gonadotoxique reçu dans l'enfance.

Les résultats rapportés dans cet article permettent de montrer que la TO est réalisable en cours de traitement avec peu de complications et pourrait permettre de préserver la fertilité chez des jeunes filles qui, en raison des traitements reçus, sont à haut risque d'infertilité. Six femmes sur les 10 qui ont essayé ont pu obtenir des grossesses, dont un tiers de FCS. Parmi celles qui n'ont pas essayé de concevoir, 82% avaient une fonction endocrine ovarienne normale et 33% une réserve ovarienne satisfaisante. L'incidence de l'infertilité, habituellement définie comme l'impossibilité de concevoir après au moins un an de rapports sexuels réguliers non protégés (13), est évaluée à 40% sans différence significative en fonction du statut pubertaire lors de la TO après ajustement sur les traitement reçus. Cependant, l'interprétation de ces chiffres est difficile puisque 78% des patientes incluses étaient âgées de moins de 30 ans et 69% n'avaient jamais essayé de concevoir au moment de l'étude.

Un risque d'atteinte de la fonction ovarienne variable

Les agents les plus gonadotoxiques utilisés à l'heure actuelle sont les alkylants, qui entrainent une destruction plus ou moins importante des follicules primordiaux en fonction de la dose administrée (14)(15). Dans cette étude, le risque de baisse de la RO

était majoré en cas d'exposition au busulfan, au melphalan, au cyclophosphamide et à l'ifosfamide, et l'altération de la fonction endocrine était plus fréquente chez les patientes exposées au cyclophosphamide. Mais l'altération de la fonction ovarienne est également variable selon l'âge (15) et le statut pubertaire au moment du traitement (16). En effet, chez la fille, le nombre de follicules primordiaux est maximal au moment de la naissance et décroit ensuite avec l'âge. Ainsi, le risque de gonadotoxicité des chimiothérapies semble être moins important chez les filles en période pré-pubertaire (1). Ce facteur protecteur lié à l'âge et au statut pubertaire n'a cependant pas été retrouvé dans notre étude, puisque l'âge médian des patientes au moment de l'exposition aux alkylants était inférieur de 3,9 ans chez les patientes infertiles (14,5 ans versus 18,4 ans chez les patientes ayant présenté une grossesse spontanée évolutive) et que 50% d'entre elles n'étaient pas encore réglées.

Par ailleurs, la radiothérapie pelvienne comporte un très haut risque d'infertilité quand le champ d'irradiation inclut les ovaires (13). Plusieurs études ont montré que des doses supérieures à 20 Gy induisent une IOP complète et définitive (17)(18)(19) et Wallace *et al.* ont montré qu'une irradiation ovarienne de 2 Gy pouvait suffire à détruire plus de la moitié de la réserve ovarienne folliculaire (20). Dans cette étude, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant l'incidence de l'aménorrhée, de l'altération de la fonction endocrinienne ou de la baisse de la RO selon la dose reçue aux ovaires, bien que les patientes infertiles ou avec une fonction ovarienne perturbée aient reçu une dose d'irradiation plus importante que les patientes ayant eu une grossesse ou présentant une fonction ovarienne préservée. Le manque de significativité de ces résultats est expliqué par le petit effectif de cette série. Mais l'altération de la fonction ovarienne par les radiations ionisantes dépend aussi de l'âge de la patiente au moment de la radiothérapie (21). En effet, Levy *et al.* ont montré que les follicules primordiaux sont plus radio-résistants que les follicules matures (22) et on estime que les doses responsables d'une stérilité définitive de façon certaine sont de 20,3 Gy à la naissance, de 18,4 Gy à l'âge de 10 ans, de 16,5 Gy à 20 ans, de 14,3 Gy à 30 ans, et de 4 à 7 Gy chez les femmes de plus de 40 ans (21). Ces éléments doivent être pris en compte dans les décisions de TO chez des patientes pré-pubères si les doses prévues aux ovaires restent faibles, ce d'autant que les conséquences d'une TO sur un ovaire immature sont mal évaluées.

Conséquences de la TO sur le développement pubertaire et la fonction ovarienne

De nombreuses équipes ont étudié l'impact de la TO sur la fonction ovarienne des femmes pubères prises en charge pour un cancer gynécologique. Dans une méta-analyse de 32 articles publiés entre 2000 et 2015 (10), la fonction ovarienne était conservée chez 70% des 1189 patientes pubères ayant subi une TO avant le début d'une irradiation pelvienne. Des résultats identiques sont rapportés dans cette étude, avec 82% de fonction endocrinienne normale parmi les 13 patientes réglées pour lesquelles les analyses biologiques ont pu être effectuées. Cependant, la préservation de la fonction ovarienne dépend essentiellement du type de traitement reçu : dans une revue de 24 articles publiés entre 1980 et 2013 (892 patientes), Gubbala *et al.* rapportent des taux atteignant 90% en cas de traitement chirurgical exclusif, 94% en cas de traitement par curiethérapie, et 65% en cas de radiothérapie externe (11). Dans notre étude, l'incidence de l'aménorrhée secondaire était de 50% en cas d'irradiation pelvienne de plus de 20 Gy, sans que la prise d'une contraception œstroprogestative ne semble favoriser la reprise d'un cycle menstruel régulier après la fin du traitement, contrairement à ce que semblent suggérer les résultats de certaines études dans les pathologies lymphomateuses en particulier (23)(7). Ces chiffres sont inférieurs à ceux habituellement rapportés dans la littérature, qui retrouvent une incidence de 30 à 70% en cas d'irradiation pelvienne supérieure à 5-10 Gy chez la fille pubère et dépassant 80% en cas d'irradiation supérieure à 6-10 Gy chez la jeune femme adulte (21).

Les conséquences de la TO sur la fonction ovarienne, en particulier quand ce geste a été réalisé en pré ou péri-pubertaire, sont mal connues et peu évaluées. Dans l'étude publiée en 1992 par Thibaud *et al.*, les 12 patientes ayant subi la TO en période pré-pubertaire avaient toutes une fonction ovarienne conservée à distance de la fin du traitement oncologique (17). Dans notre série, deux tiers des patientes non réglées au moment de l'acte avaient une fonction ovarienne préservée. Par ailleurs, bien qu'aucune différence significative n'ait été retrouvée concernant l'incidence de l'altération de la fonction endocrine selon le statut pubertaire, probablement en raison du faible effectif de la population, l'incidence de l'aménorrhée primaire ou secondaire était moins importante chez les patientes pour lesquelles la TO avait été réalisée en période pré ou péri-pubertaire.

La TO effectuée chez des patientes en période pré ou péri-pubertaire ne semble pas affecter le développement pubertaire après ajustement sur les traitements administrés (chimiothérapie gonadotoxiques et irradiation pelvienne). En effet, les seules patientes non réglées au moment de l'acte qui ont présenté une aménorrhée primaire avaient toutes été exposées à des doses importantes de chimiothérapie gonadotoxique. Au contraire, la TO pourrait favoriser la reprise d'un développement pubertaire spontané chez les patientes nécessitant une irradiation pelvienne > 15 Gy puisque, dans cette étude, l'incidence de l'aménorrhée primaire n'était que de 33% contre plus de 80% dans la littérature (21).

Fertilité après transposition ovarienne

Les causes d'infertilité induites par les traitements anticancéreux sont multiples et il est difficile d'évaluer le bénéfice de la TO de manière isolée. L'infertilité peut être d'origine ovarienne par baisse de la réserve folliculaire ovarienne suite à l'exposition à des chimiothérapies gonadotoxiques ou aux radiations ionisantes, et/ou d'origine utérine en cas de radiothérapie pelvienne (24)(25). La baisse de la réserve ovarienne, indépendamment de la persistance d'un cycle menstruel spontané et régulier, diminue les chances de conception et augmente le risque IOP (13). Dans le cadre des TO, les facteurs pouvant occasionner de mauvais résultats en terme de restauration d'une fonction ovarienne et d'une fertilité normale sont l'ischémie ovarienne au cours de l'intervention de transposition ovarienne (26) et l'irradiation de l'ovaire malgré la transposition (27).

Certaines études ont montré que la remise en place des ovaires transposés n'était pas nécessaire pour restaurer la fertilité (28)(29). Cependant, en cas d'infertilité malgré les mesures de préservation mises en œuvre avec une indication de PMA par fécondation in vitro, une dé-transposition est souvent nécessaire afin de limiter le risque d'échec des ponctions ovocytaires après stimulation ovarienne (30)(29). Dans notre étude, 9% des patientes ont subi une deuxième intervention chirurgicale afin de remettre les ovaires à leur position d'origine. Cependant, toutes les grossesses observées sont survenues spontanément, sans que les ovaires aient été dé-transposés. Les 6 grossesses étaient eutociques avec naissance d'un enfant eutrophe à terme sans complication obstétricale dans 50% des cas. Le taux de FCS est de 33% et aucune patiente n'a présenté de retard de croissance intra-utérin ni de mort fœtale in-utero. A

notre connaissance, seules deux grossesses ont été rapportées dans la littérature après une TO réalisée en période pré-pubère (17). Dans cette étude, 2 grossesses se sont produites chez des patientes pour lesquelles la TO avait été réalisée en période péri-pubertaire. Cependant, le faible nombre de grossesse rapporté dans cette étude est expliqué par le jeune âge des patientes incluses (âge moyen = 24,4 ans) et l'absence d'essai de conception pour 69% d'entre elles au moment de l'étude.

Dans cette étude, les patientes qui ont présenté une infertilité étaient moins âgées au moment de la TO que celles qui ont pu concevoir spontanément. De plus, 50% d'entre elles n'étaient pas encore réglées au moment de l'acte et aucune des 5 patientes impubères au moment de la TO n'a présenté de grossesse. Bien que ces résultats soient biaisés par le faible recul de la série rapportée ici, ces constats posent la question des conséquences de la réalisation d'une TO alors que la puberté n'est pas encore survenue. D'autres études seraient nécessaires en ciblant une population pré-pubère.

Transposition ovarienne : technique chirurgicale

La TO a été la première technique proposée dès 1858 aux jeunes filles prises en charge pour une pathologie cancéreuse afin de préserver leur fonction ovarienne des dommages liés à la radiothérapie abdominale et pelvienne (9). Elle n'est justifiée qu'en cas de risque très faible d'envahissement métastatique ovarien microscopique (31). Depuis 1998, la TO est plutôt réalisée par voie cœlioscopique, afin de réduire la durée d'hospitalisation et les risques d'adhérences et d'occlusion intestinale (32)(33), sauf en cas d'indication chirurgicale abdominale carcinologique requérant le recours à une laparotomie. Dans cette étude, 84% des TO ont été réalisées par voie cœlioscopique et l'intervention n'a été réalisée par laparotomie que dans les cas où une intervention abdominale d'exérèse tumorale était indiquée, sauf pour une patiente pour laquelle une laparotomie avait été réalisée dans un contexte de péritonite appendiculaire. Les ovaires ont été transposés en position latérale en dehors des champs d'irradiation ou plus à distance dans 94% des cas et en position médiale rétro-utérine dans 6%. Or, d'après les résultats de plusieurs études, la transposition latérale semble plus efficace pour la préservation de la fonction ovarienne que la transposition médiale rétro-utérine avec protection plombée utérine pendant la radiothérapie (34)(35)(36). En cas de transposition latérale, les ovaires sont habituellement transposés au dessus de la crête iliaque et le plus latéralement possible en dehors du champ d'irradiation après section

du ligament ovarien. Le pédicule vasculo-nerveux ovarien et la trompe de Fallope sont préservés, afin de conserver les possibilités de conception spontanée. Cela a été le cas pour toutes les patientes incluses dans cette étude. En 2003, certaines équipes ont proposé une nouvelle technique chirurgicale, plus rapide et moins invasive, n'imposant pas la dissection du ligament ovarien (37). Cependant, aucune des patientes de l'étude n'a bénéficié de cette nouvelle technique chirurgicale.

En raison du risque de migration secondaire, l'ovaire transposé est fréquemment suturé au péritoine et le délai entre la TO et le début de la radiothérapie doit être aussi court que possible (38). Le bord inférieur de l'ovaire transposé est le plus souvent marqué à l'aide de clips vasculaires afin de faciliter la localisation de l'ovaire sur les clichés radiologiques. Une seule patiente de l'étude a dû être réopérée en cours de radiothérapie en raison d'une migration secondaire d'un des ovaires transposés, probablement en raison d'un délai trop long entre l'intervention et le début de la radiothérapie (3,1 mois). Les principales complications décrites dans la littérature sont la salpingectomie suite à une ischémie peropératoire, l'apparition de kystes ovariens, les douleurs chroniques, la migration secondaire des ovaires dans le pelvis (31), et l'augmentation du risque de retard diagnostic en cas de tumeur ovarienne en raison de l'impossibilité de palpation bimanuelle des ovaires lors de l'examen clinique gynécologique de dépistage (13). Dans cette étude, 1 patiente souffrait de douleurs abdominales chroniques et 1 a présenté une ischémie peropératoire imposant le recours à une salpingectomie homolatérale. Cette patiente n'a pas présenté de trouble de la fertilité puisqu'une grossesse est survenue 12 ans après la fin du traitement oncologique, alors que l'irradiation pelvienne n'avait finalement pas été réalisée en raison de marges carcinologiques suffisantes. Aucune patiente n'a développé de kystes ou de tumeur ovarienne.

Place de la transposition ovarienne parmi les stratégies de préservation de la fertilité en période pré, péri ou post-pubertaire

Le choix des techniques de préservation de la fertilité dépend essentiellement de l'âge et du statut pubertaire de la patiente au moment du traitement oncologique, du diagnostic, du type de traitement oncologique envisagé, et dans certains cas, du risque de métastases ovariennes (13). Les agonistes ou antagonistes de la GnRH pourraient

aider à préserver la fonction ovarienne (39)(40), mais leur intérêt pour limiter le risque d'infertilité est discuté (13)(41)(42)(43) et nécessite probablement l'association à d'autres techniques de préservation de la fertilité (44)(6)(45)(46)(47). Chez les patientes en âge de procréer, les stratégies actuellement validées sont la cryopréservation d'embryons ou d'ovocytes (4)(5). Cependant, ces techniques nécessitent une stimulation ovarienne et ne peuvent être proposées qu'à des patientes pubères, voire déjà inscrites dans un projet de parentalité pour ce qui est de la cryopréservation d'embryons. De plus, la nécessité d'initier rapidement le traitement oncologique rend difficile le recours à de telles stratégies dans un certain nombre de cas. La cryopréservation de tissu ovarien en vue d'une autogreffe ou d'une fécondation in vitro sont des techniques encore expérimentales, mais qui peuvent être proposées aux jeunes filles en période pré ou péri-pubertaire, bien que les caractéristiques du tissu ovarien pré-pubère soient peu connues (nombre important de follicules primordiaux anormaux et absence de fonctionnement folliculaire optimal avant 25 ans (48)(49)). Les séries récentes rapportent des probabilités de grossesse de l'ordre de 30% chez les femmes ayant réutilisé leur cortex ovarien congelé (50). La plupart de ces séries concernent des femmes ayant bénéficié d'une congélation de cortex alors qu'elles étaient déjà pubères, ainsi, l'extrapolation de ces données chez des jeunes filles impubères reste délicate. A ce jour, une soixantaine de naissances ont été rapportées dans la littérature suite à une autogreffe de tissu ovarien prélevé chez des patientes pubères, et les grossesses obtenues à partir de tissu ovarien cryopréservé avant la période pubertaire restent exceptionnelles (51). Dans ce contexte, la TO, qui constitue le seul moyen efficace permettant de réduire la dose d'irradiation reçue au niveau ovarien, conserve toute sa place dans la stratégie de préservation de la fertilité chez les jeunes filles et femmes, notamment en période pré et péri-pubertaire.

CONCLUSION

La place de la transposition ovarienne reste à discuter, notamment chez la jeune fille en période pré ou péri-pubertaire si une radiothérapie pelvienne est envisagée. Aux vues des résultats de cette série, ce geste peut permettre de préserver la fonction ovarienne et la fertilité dans certaines indications bien définies, même en l'absence de repositionnement des ovaires après la fin du traitement oncologique. Si ce geste permet d'éviter les dommages induits par une irradiation ovarienne, il doit être proposé, associé ou non à une cryoconservation d'un des ovaires ou à une vitrification ovocytaire, si le traitement par chimiothérapie est à haut risque d'induire une stérilité. Les données sur les probabilités de grossesse suite à cette technique sont encore insuffisantes et des études complémentaires sont nécessaires, notamment pour évaluer la fertilité des jeunes femmes ayant bénéficié d'une TO en période pré ou péri-pubertaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer. 2010 Sep;17(3):R141–159.

2. Metzger ML, Meacham LR, Patterson B, Casillas JS, Constine LS, Hijiya N, et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1239–47.

3. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):209–18.

4. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016;14:1.

5. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004 Jun;10(3):251–66.

6. Blumenfeld Z, Evron A. Endocrine prevention of chemotherapy-induced ovarian failure. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Aug;28(4):223–9.

7. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7555–64.

8. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Nov 10;28(32):4831–41.

9. McCALL ML, Keaty EC, Thompson JD. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. Am J Obstet Gynecol. 1958 Mar;75(3):590–600; discussion 600–605.

10. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(18):3418–25.

11. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res. 2014;7:69.

12. Cowles RA, Gewanter RM, Kandel JJ. Ovarian repositioning in pediatric cancer patients: Flexible techniques accommodate pelvic radiation fields. Pediatr Blood Cancer. 2007 Sep;49(3):339–41.

13. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917–31.

14. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. Clin Obstet Gynecol. 2010 Dec;53(4):727–39.

15. Bringer-Deutsch S, Belaisch-Allart J, Delvigne A. [Preservation of fertility in case of sterilizing treatment]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S53–66.

16. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update. 2001 Dec;7(6):535–43.

17. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fékété C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. J Pediatr. 1992 Dec;121(6):880–4.

18. Shalet SM, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D, Orrell DH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. Br J Cancer. 1976 Jun;33(6):655–8.

19. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1723–8.

20. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod Oxf Engl. 2003 Jan;18(1):117–21.

21. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):e601–608.

22. Levy MJ, Stillman RJ. Reproductive potential in survivors of childhood malignancy. Pediatrician. 1991;18(1):61–70.

23. Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. Blood. 1981 Oct;58(4):849–51.

24. Anderson RA, Wallace WHB, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. Reprod Camb Engl. 2008 Dec;136(6):681–9.

25. Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):64–8.

26. Damewood MD, Hesla HS, Lowen M, Schultz MJ. Induction of ovulation and pregnancy following lateral oophoropexy for Hodgkin's disease. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 1990 Dec;33(4):369–71.

27. Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, Briot E, Gerbaulet A, Lhomme C, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 Feb 15;25(3):419–24.

28. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, Pautier P, El Hassan J, Duvillard P, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. Fertil Steril. 1998 Nov;70(5):956–60.

29. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. Hum Reprod Oxf Engl. 1998 Mar;13(3):660–3.

30. Zinger M, Liu JH, Husseinzadeh N, Thomas MA. Successful surrogate pregnancy after ovarian transposition, pelvic irradiation and hysterectomy. J Reprod Med. 2004 Jul;49(7):573–4.

31. Barahmeh S, Al Masri M, Badran O, Masarweh M, El-Ghanem M, Jaradat I, et al. Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov;39(11):1533–7.

32. Clough KB, Goffinet F, Labib A, Renolleau C, Campana F, de la Rochefordiere A, et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. Cancer. 1996 Jun 15;77(12):2638–45.

33. Classe JM, Mahé M, Moreau P, Rapp MJ, Maisonneuve H, Lemevel A, et al. Ovarian transposition by laparoscopy before radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer. 1998 Oct 1;83(7):1420–4.

34. Howard FM. Laparoscopic lateral ovarian transposition before radiation treatment of Hodgkin disease. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997 Nov;4(5):601–4.

35. Huang K-G, Lee C-L, Tsai C-S, Han C-M, Hwang L-L. A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation. Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):234–7.

36. Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD. Oophoropexy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. Arch Surg Chic Ill 1960.

1986 Sep;121(9):1083–5.

37. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M, Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. Fertil Steril. 2003 May;79(5):1204–6.

38. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 1999 Nov 15;86(10):2138–42.

39. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod Oxf Engl. 1996 Aug;11(8):1620–6.

40. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Dec 22;314(24):2632–40.

41. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 May 23;

42. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 Jan;2(1):65–73.

43. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015 Jul;126(1):187–95.

44. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist

Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. The Oncologist. 2015 Nov;20(11):1283–9.

45. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Expert Opin Pharmacother. 2015 May;16(7):1009–20.

46. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev. 2014 Jun;40(5):675–83.

47. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? The Oncologist. 2015 Nov;20(11):1233–5.

48. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WHB, Albertini DF, Telfer EE. The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Jan;29(1):97–106.

49. Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, Ye A, Pollack AZ, Bloom MS, et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Jun;28(6):1687–94.

50. Donnez J, Dolmans M-M, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):1097–8.

51. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Sep;30(9):2107–9.

l

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Place de la transposition ovarienne pour préserver la fonction ovarienne

La préservation de la fertilité est indispensable lors de la prise en charge de jeunes patientes atteintes de cancer. Cependant, le risque d'infertilité reste relatif (92) et des grossesses spontanées ont déjà été rapportées suite à des traitements considérés comme stérilisants (59). Dans ce cadre, les indications de recours à des techniques expérimentales et non dénuées de risque, telles que la cryopréservation ovarienne chez la jeune fille pré-pubère, doivent être pesées. Néanmoins, l'accès aux techniques de préservation de la fertilité doit être garanti à toute patiente atteinte de cancer, quelque soit son âge et son statut pubertaire.

Dans ce contexte, la transposition ovarienne semble constituer un moyen intéressant de protection ovarienne contre les dommages liés aux radiations ionisantes. Il s'agit d'une technique validée chez la femme pubère. En effet, elle permet de préserver la fonction ovarienne dans 65% à 70% des cas quand le traitement comprend de la radiothérapie externe (91) et dans 94% des cas quand l'irradiation est réalisée par curiethérapie (90) chez la jeune femme pubère. Des résultats similaires sont rapportés dans cette étude avec 82% de fonction ovarienne préservée parmi les patientes pour lesquelles le bilan hormonal a pu être réalisé à distance du geste chirurgical.

En revanche, peu de données existent quant à son efficacité pour préserver la fonction ovarienne des jeunes filles en période pré ou péri-pubertaire. Les résultats de cette étude suggèrent que la transposition ovarienne pourrait permettre de diminuer l'incidence de l'aménorrhée primaire, qui peut dépasser les 80% en cas d'irradiation supérieure à 15 Gy (32). En effet, dans la série rapportée ici, aucune des 9 patientes non réglées au moment de l'acte n'a présenté d'aménorrhée primaire persistante, malgré une irradiation pelvienne de plus de 20 Gy dans tous les cas. De plus, deux tiers des patientes non réglées au moment de l'acte avaient une fonction ovarienne préservée au moment de l'étude. Ces résultats sont conformes à ceux rapportés par la seule étude menée à ce jour chez des patientes dont les ovaires avaient été transposés en période pré ou péri-pubertaire (87) et suggèrent que la TO réalisée avant la survenue de la ménarche pourrait favoriser la reprise d'un développement pubertaire spontané.

Place de la transposition ovarienne pour préserver la fertilité

La fertilité peut être altérée malgré la présence d'un cycle menstruel régulier après la fin du traitement oncologique et on sait que la baisse de la réserve ovarienne diminue les chances de conception et augmente le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (28). Dans cette étude, deux tiers des patientes nulligestes pour lesquelles la fonction ovarienne a pu être évaluée avaient une réserve ovarienne diminuée. Cependant, le rôle de la chimiothérapie ne doit pas être négligé et la transposition ovarienne ne peut protéger les ovaires que des dommages liés à la radiothérapie. Ainsi, cette technique n'est probablement pas suffisante en cas de traitement comportant l'administration de chimiothérapies gonadotoxiques et son association à d'autres méthodes de préservation de la fertilité doit être discutée quand une chimiothérapie est associée à la radiothérapie. Il est nécessaire d'informer les patientes que ce geste ne permet pas de garantir la préservation de la fonction reproductrice mais peut permettre de diminuer le risque d'infertilité en association à d'autres méthodes selon l'âge, le statut pubertaire et le type de traitement envisagé.

De plus, d'autres facteurs sont connus comme pouvant occasionner de mauvais résultats en terme de restauration d'une fonction ovarienne et d'une fertilité normale : l'ischémie ovarienne au cours de l'intervention (84) et l'irradiation de l'ovaire malgré la transposition (85). Toutes les précautions doivent donc être prises afin d'éviter la migration secondaire de l'ovaire à l'intérieur du champ d'irradiation (diminution du délai entre transposition ovarienne et début de la radiothérapie, vérification de la position de(s) l'ovaire(s) transposé(s) avant le début de l'irradiation).

Enfin, certains travaux ont montré que la remise en place des ovaires transposés n'était pas nécessaire pour restaurer la fertilité (81)(82). Six grossesses sont rapportées dans cette étude, dont 3 menées à terme, sans qu'aucune patiente n'ait eu à subir de chirurgie de repositionnement préalable. Cependant, en cas d'infertilité malgré les mesures de préservation mises en œuvre avec une indication de procréation médicalement assistée par fécondation *in vitro*, une dé-transposition est souvent nécessaire afin de limiter le risque d'échec des ponctions ovocytaires après stimulation ovarienne (83)(82).

Apports de cette étude et perspectives de recherche

Cette étude est la seconde menée chez des patientes jeunes et ayant subi ce geste dans un objectif de préservation de la fertilité. Les premiers travaux, publiés en 1992 par Thibaud *et al.* sur 12 patientes seulement, rapportent la survenue de deux grossesses après une transposition ovarienne réalisée en période pré-pubère (87). Dans la série rapportée ici, parmi les 6 grossesses obtenues, 2 se sont produites alors que l'intervention avait été réalisée en période péri-pubertaire. Ces résultats confirment que la transposition ovarienne est une option envisageable qui nécessite d'être discutée, y compris chez les jeunes filles en période péri-pubertaire. Il apparaît nécessaire de suivre la fonction endocrine et la réserve ovarienne de ces patientes au long court après la fin des traitements oncologiques, afin de les orienter au mieux en cas de désir de grossesse. Un suivi gynécologique doit être préconisé pour ces jeunes patientes à risque d'insuffisance ovarienne prématurée, avec une orientation rapide en procréation médicalement assistée en cas de difficultés de conception. Une cryopréservation d'ovocytes matures pourrait même être proposée une fois ces patientes parvenues à l'âge adulte, y compris en l'absence de projet parental immédiat, afin de parer à l'éventualité de la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée.

Cette étude confirme la faisabilité de la transposition ovarienne en cours de traitement oncologique, y compris les jeunes filles impubères, sans risque de complication majeure. En revanche, bien que les données rapportées ici confirment que des grossesses peuvent survenir après transposition ovarienne, elles ne permettent pas de conclure sur les possibilités de grossesse chez les patientes pré-pubères au moment de l'acte, puisqu'aucune grossesse n'a été rapportée chez ces patientes. Cependant, le jeune âge de la plupart des patientes incluses dans cette étude peut expliquer ce résultat, le recul n'étant probablement pas suffisant pour que toutes se soient déjà inscrites dans une logique de procréation. Il apparaît donc nécessaire d'étudier la fertilité de ces jeunes patientes sur des effectifs plus larges. La réalisation d'études complémentaires permettrait également d'aboutir à l'établissement de recommandations afin de mieux définir les circonstances dans lesquelles la transposition ovarienne serait le plus indiquée, en association ou non avec une cryopréservation d'ovocytes ou de tissu ovarien en cas de traitement comportant une chimiothérapie à haut risque de stérilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015.

2. Desandes E, Lacour B, Sommelet D, Buemi A, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer incidence among adolescents in France. Pediatr Blood Cancer. 2004 Dec;43(7):742–8.

3. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. Pediatr Hematol Oncol. 2013 May;30(4):291–306.

4. Desandes E, Clavel J, Lacour B, Grosclaude P, Brugieres L. Surveillance of cancer in adolescents and young adults in France. 2013 Dec 17;

5. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2009 Apr;45(6):992–1005.

6. Lacour B, Clavel J. Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005). Bull Epidémiologique Hebd. 2010 Dec 28;

7. Robison LL. The Childhood Cancer Survivor Study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. Minn Med. 2005 Apr;88(4):45–9.

8. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Jan;43(1):149–60.

9. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LCM, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. Acta Oncol Stockh Swed. 2015 May;54(5):655–68.

10. Berbis J, Michel G, Baruchel A, Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F, et al. Cohort Profile: the French childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). Int J Epidemiol. 2015 Feb;44(1):49–57.

11. Sudour-Bonnange H, Tabone M-D, Thomas-Teinturier C, Pacquement H, Oberlin O, Marec-Berard P, et al. [Fertility preservation in children and teenagers with cancer]. Bull Cancer (Paris). 2013 Aug;100(7-8):727–35.

12. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, Ness KK, Ehrhardt MJ, Joshi VM, et al. Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-sectional Study. Ann Intern Med. 2016 Jan 19;164(2):93–101.

13. Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H. Cardiac Outcomes in Survivors of Pediatric and Adult Cancers. Can J Cardiol. 2016 Jul;32(7):871–80.

14. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2002 Dec 1;95(11):2431–41.

15. Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, Ness KK, Hagood JS, Chow EJ, et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2016 Aug 9;

16. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE. Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. Pediatr Blood Cancer. 2016 Nov;63(11):2026–32.

17. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AYN, Bökenkamp A, Blufpand H, van Dulmen-den Broeder E, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD008944.

18. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. Clin J Am Soc Nephrol CJASN.

2013 Jun;8(6):922–9.

19. Agence de biomédecine, Institut National du Cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. Etat des connaissances et propositions. 2012 Décembre.

20. Metzger ML, Meacham LR, Patterson B, Casillas JS, Constine LS, Hijiya N, et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1239–47.

21. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer. 2010 Sep;17(3):R141–159.

22. Jackson SE, Wardle J, Steptoe A, Fisher A. Sexuality after a cancer diagnosis: A population-based study. Cancer. 2016 Aug 16;

23. Reinmuth S, Liebeskind A-K, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, et al. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. Klin Pädiatr. 2008 Jun;220(3):159–65.

24. Bringer-Deutsch S, Belaisch-Allart J, Delvigne A. [Preservation of fertility in case of sterilizing treatment]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S53–66.

25. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. Clin Obstet Gynecol. 2010 Dec;53(4):727–39.

26. Donnez J, Jadoul P, Squifflet J, Van Langendonckt A, Donnez O, Van Eyck A-S, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010 Feb;24(1):87–100.

27. Doz F. [Gonadal toxicity of cancer therapies in children]. Bull Académie Natl

Médecine. 2013 May;197(4-5):865–876; discussion 876.

28. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917–31.

29. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):209–18.

30. Chiodi S, Spinelli S, Bruzzi P, Anserini P, Di Grazia C, Bacigalupo A. Menstrual patterns, fertility and main pregnancy outcomes after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol. 2016 May 6;1–6.

31. Levy MJ, Stillman RJ. Reproductive potential in survivors of childhood malignancy. Pediatrician. 1991;18(1):61–70.

32. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):e601–608.

33. McCALL ML, Keaty EC, Thompson JD. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. Am J Obstet Gynecol. 1958 Mar;75(3):590–600; discussion 600–605.

34. Barahmeh S, Al Masri M, Badran O, Masarweh M, El-Ghanem M, Jaradat I, et al. Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov;39(11):1533–7.

35. Clough KB, Goffinet F, Labib A, Renolleau C, Campana F, de la Rochefordiere A, et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. Cancer. 1996 Jun 15;77(12):2638–45.

36. Classe JM, Mahé M, Moreau P, Rapp MJ, Maisonneuve H, Lemevel A, et al. Ovarian

transposition by laparoscopy before radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer. 1998 Oct 1;83(7):1420–4.

37. Howard FM. Laparoscopic lateral ovarian transposition before radiation treatment of Hodgkin disease. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997 Nov;4(5):601–4.

38. Huang K-G, Lee C-L, Tsai C-S, Han C-M, Hwang L-L. A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation. Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):234–7.

39. Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD. Oophoropexy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. Arch Surg Chic Ill 1960. 1986 Sep;121(9):1083–5.

40. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M, Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. Fertil Steril. 2003 May;79(5):1204–6.

41. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 1999 Nov 15;86(10):2138–42.

42. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016;14:1.

43. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004 Jun;10(3):251–66.

44. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):277–85.

45. Trudgen K, Ayensu-Coker L. Fertility preservation and reproductive health in the pediatric, adolescent, and young adult female cancer patient. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014 Oct;26(5):372–80.

46. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):186–93.

47. Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: which one is better? Curr Opin Obstet Gynecol. 2009 Jun;21(3):270–4.

48. 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. 2014 Aug;29(2):159–76.

49. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online. 2009 Jun;18(6):769–76.

50. Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. Hum Reprod Oxf Engl. 2009 Sep;24(9):2158–72.

51. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1919.

52. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet Lond Engl. 2004 Oct 16;364(9443):1405–10.

53. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):318–21.

54. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose

chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Lancet Lond Engl. 2001 Apr 14;357(9263):1172–5.

55. Tryde Schmidt KL, Yding Andersen C, Starup J, Loft A, Byskov AG, Nyboe Andersen A. Orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to a woman cured of cancer - follicular growth, steroid production and oocyte retrieval. Reprod Biomed Online. 2004 Apr;8(4):448–53.

56. Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):193–8.

57. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. JAMA. 2001 Sep 26;286(12):1490–3.

58. Kolp LA, Hubayter Z. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a procedure with promise, risks, and a need for a registry. Fertil Steril. 2011 May;95(6):1879–86.

59. Anderson RA, Wallace WHB, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. Reprod Camb Engl. 2008 Dec;136(6):681–9.

60. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. The Oncologist. 2007 Dec;12(12):1437–42.

61. Macklon KT, Jensen AK, Loft A, Ernst E, Andersen CY. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. J Assist Reprod Genet. 2014 Nov;31(11):1557–64.

62. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of

cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril. 2013 May;99(6):1503–13.

63. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod Oxf Engl. 1996 Aug;11(8):1620–6.

64. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Dec 22;314(24):2632–40.

65. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 May 23;

66. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 Jan;2(1):65–73.

67. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015 Jul;126(1):187–95.

68. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. The Oncologist. 2015 Nov;20(11):1283–9.

69. Blumenfeld Z, Evron A. Endocrine prevention of chemotherapy-induced ovarian

failure. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Aug;28(4):223–9.

70. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Expert Opin Pharmacother. 2015 May;16(7):1009–20.

71. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer Treat Rev. 2014 Jun;40(5):675–83.

72. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? The Oncologist. 2015 Nov;20(11):1233–5.

73. Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. Blood. 1981 Oct;58(4):849–51.

74. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7555–64.

75. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. Lancet Lond Engl. 2012 Feb 11;379(9815):588.

76. Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2013 Mar;49(4):911–4.

77. Leporrier M, von Theobald P, Roffe JL, Muller G. A new technique to protect ovarian function before pelvic irradiation. Heterotopic ovarian autotransplantation. Cancer. 1987 Nov 1;60(9):2201–4.

78. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. Hum Reprod Oxf Engl. 2015 Sep;30(9):2107–9.

79. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WHB, Albertini DF, Telfer EE. The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Jan;29(1):97–106.

80. Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, Ye A, Pollack AZ, Bloom MS, et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Jun;28(6):1687–94.

81. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, Pautier P, El Hassan J, Duvillard P, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. Fertil Steril. 1998 Nov;70(5):956–60.

82. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. Hum Reprod Oxf Engl. 1998 Mar;13(3):660–3.

83. Zinger M, Liu JH, Husseinzadeh N, Thomas MA. Successful surrogate pregnancy after ovarian transposition, pelvic irradiation and hysterectomy. J Reprod Med. 2004 Jul;49(7):573–4.

84. Damewood MD, Hesla HS, Lowen M, Schultz MJ. Induction of ovulation and pregnancy following lateral oophoropexy for Hodgkin's disease. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 1990 Dec;33(4):369–71.

85. Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, Briot E, Gerbaulet A, Lhomme C, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 Feb 15;25(3):419–24.

86. Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):64–8.

87. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fékété C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. J Pediatr. 1992 Dec;121(6):880–4.

88. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Sep;29(9):1931–40.

89. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, 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 Oxf Engl. 2014 Feb;29(2):276–8.

90. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res. 2014;7:69.

91. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(18):3418–25.

92. De Lambert G, Poirot C, Guérin F, Brugières L, Martelli H. [Preservation of fertility in children with cancer]. Bull Cancer (Paris). 2015 May;102(5):436–42.

AUTORISATION D'IMPRIMATUR

VU

NANCY, le **16 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Pascal CHASTAGNER

NANCY, le **22 septembre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9286

NANCY, le **23 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT