HAL
open science

Évaluation de l'impact des facteurs histopronostiques du cancer du sein sur la réserve ovarienne, chez les femmes de moins de 42 ans

Tania Ghomashchi

To cite this version:

Tania Ghomashchi. Évaluation de l'impact des facteurs histopronostiques du cancer du sein sur la réserve ovarienne, chez les femmes de moins de 42 ans. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297407

HAL Id: hal-03297407

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297407v1

Submitted on 15 Dec 2022

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

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

Par

Tania GHOMASHCHI

Le 21 Septembre 2018

« EVALUATION DE L'IMPACT DES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DU CANCER DU SEIN SUR LA RESERVE OVARIENNE, CHEZ LES FEMMES DE MOINS DE 42 ANS »

Membres du jury :

Monsieur le Professeur G. WERYHA	*Président du Jury*
Monsieur le Professeur O. MOREL	*Juge*
Monsieur le Professeur G. GAUCHOTTE	*Juge*
Monsieur le Docteur M. AGOPIANTZ	*Juge et Directeur de Thèse*

12 juillet 2018

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 Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
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 - 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 Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - 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 – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - 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 Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

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
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 - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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 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)*
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : *(Réanimation)*
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
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; 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 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
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
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 Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
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 Antoine VERGER (stagiaire)
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Docteur Damien MANDRY

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 AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)
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
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

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 – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
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

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

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

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - 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)

Une Thèse c’est l’accomplissement des études médicales, mais c’est aussi le moment de dire tout fort, ce que l’on pense tout bas.

REMERCIEMENTS

A notre maître président et jury

Monsieur le ***Professeur WERYHA***

Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques
Chef de service de Gynécologie Médicale.
Coordinateur de la spécialité de Gynécologie Médicale.

Je vous remercie tout d'abord de me faire l'honneur d'être le Président de mon jury de Thèse. Je voulais également vous témoigner toute ma gratitude pour les neufs mois passés au sein de votre Service. Ils m'ont permis d'acquérir des connaissances qui me seront utiles toute une vie. Grace à votre pédagogie et votre patience, je peux dire que vous m'avez permise d'avoir quelques bases en Endocrinologie, une spécialité que j'affectionne particulièrement.
Votre esprit aiguisé et votre regard juste m'ont été indispensables à l'élaboration de ce travail.

A notre maître et juge

Monsieur le ***Professeur MOREL***

Professeur de Gynécologie-Obstétrique
Chef de service de la Maternité Régionale de Nancy
Chef de Pôle.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté mon invitation à faire partie de mon Jury, c'est un grand honneur pour moi. Vous êtes un exemple pour nous tous.

A notre maître et juge

Monsieur le ***Professeur GAUCHOTTE***

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHRU de Nancy

Je vous remercie de faire partie de mon jury, votre sens critique et scientifique sont remarquables.

A notre directeur et juge

Monsieur le ***Docteur AGOPIANTZ***

Praticien Hospitalier en Gynécologie Médicale et Médecine de la Reproduction
Responsable de la préservation de la fertilité – Maternité Régionale de Nancy

Mon cher Mikael, je te remercie d'avoir participé à ce travail. Ton regard critique et perfectionniste, m'a toujours guidée vers le meilleur. Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans ton aide. Je voulais également te remercier pour ton dévouement pour notre spécialité. Je suis ravie de pouvoir te compter parmi mes amis et confrères.

Aux différentes personnes que j'ai pu rencontrer durant mes études et ces quatre années d'internat,

A toute ***l'équipe du CAL de Nice***, sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour.
Renaud *et* ***Julien***, je vous remercie de votre patience, votre professionnalisme, et votre sourire. « Les données manquantes » vont me manquent déjà (p value = 0,00001) !
A Madame le ***Docteur BEAUGRAND***, au nom de toutes les femmes je vous remercie de votre dévouement. Je vous remercie aussi de m'avoir donné l'opportunité de ce travail qui me tient vraiment à cœur, vous pouvez être fière de votre base ONCOFERT. Si vous m'en donnez l'occasion, je continuerai de la faire vivre.
A Madame le ***Docteur MARI***, votre gentillesse et votre curiosité intellectuelle m'ont frappées.

A Monsieur le ***Professeur Marquette***,
Je vous remercie pour votre soutien pendant l'externat et surtout pour le conseil que vous m'avez donné (en parlant de la spécialité) « l'amour des 20 ans n'est pas l'amour d'une vie ». J'ai trouvé l'amour à ce jour.

A Madame le ***Docteur ISNARD***,
Vous m'avez transmis cette vocation de l'Aide Médicale à la Procréation. Je n'oublierai jamais l'émerveillement que j'ai ressenti en vous écoutant et en vous observant avec les patients. L'excellence et l'empathie sont l'essence de notre métier de Médecin, et je peux dire que vous incarnez pleinement ces qualités.

Aux différentes équipes que j'ai eu la chance d'intégrer pendant mon internat.

Je citerai principalement l'équipe de sages-femmes et d'aide soignantes du ***CH de Briey***, je ne vous oublierai jamais, vous m'avez tellement bien accueillie que je ne voulais plus vous quitter. Ne changez rien, votre humanité vaut de l'or.

A toute ***l'équipe d'AMP de l'hôpital Mercy***, je vous suis ravie que vous m'ayez intégrée à votre « famille ».

Mesdames les ***Docteurs SCHWEITZER et LESTRADE***, je pense que je peux dire que vous m'avez tout appris. Je vous serai éternellement redevable pour m'avoir transmis votre curiosité, votre quête de l'excellence et vos astuces, et comme vous dites si bien, « si on ne cherche pas, on ne trouve pas ! ». Vous formez bien un duo de choc !

A Monsieur le ***Docteur RAGAGE***, vous êtes mon père spirituel. Je vous remercie de votre patience et pour la joie et l'admiration que j'avais à partager avec vous les longs blocs d'endométriose. Votre sens clinique et votre expérience sont des joyaux pour nous tous. D'ailleurs nos « tea time » après la consultation du jeudi, à refaire le monde avec le Docteur SCHWEITZER vont énormément me manquer !

Je n'oublie pas ***Dalila*** avec qui j'ai aussi beaucoup appris, c'est un véritable plaisir de te voir opérer.

A toute l'équipe de secrétaires, ***Miriam, Cathy, Nadège*** et la nouvelle venue prometteuse ***Claire***. Je vous adore, le stage ne serait pas identique sans vous. Merci pour votre sourire quotidien, c'est réel plaisir de vous voir tous les matins. Sans oublier l'équipe de biologistes et de techniciennes. ***Fatima***, nos grandes discussions vont me manquer. ***Claudine***, grande par la taille et le cœur. ***Jennifer***, ton sourire matinal me manquera. ***Nadine et Elodie***, merci pour votre douceur et votre bienveillance.

A Madame et Monsieur les ***Docteurs SCHEFFLER***, j'ai été ravie d'inaugurer avec vous, le premier stage en libéral de Lorraine, vous êtes pour nous tous, un exemple d'intégrité et d'excellence.

A Madame le ***Docteur PEPIN-MINOT***, votre énergie est communicative et vos astuces toujours aussi utiles. C'était un plaisir de partager à vos côtés ces journées de travail.

A ***l'équipe de Biologie de la Reproduction de Nancy***, si j'ai par moment, une vision un peu trop biologique, c'est par votre faute ! Je vous remercie de tout ce que vous m'avez enseigné.

Sans oublier toute l'équipe du service de Gynécologie-obstétrique et de l'AMP du CH4V, principalement Madame le ***Docteur BELAISCH-ALLART*** et son équipe formidable. Bientôt, j'aurai la joie d'être à vos côtés.

A ma famille, mon noyau dur, ma raison de vivre,

Tout d'abord, mes parents, ***Maman, Papa***, je n'ai pas de mots pour vous exprimer toute mon admiration et pas assez d'une vie pour vous rendre ce que vous m'avez offert : de l'amour, de la stabilité et du soutien. Si je suis ce que je suis aujourd'hui, c'est grâce à vous. Je vous remercie de m'avoir poussée à accomplir mon rêve. Visiblement j'étais destinée à être médecin depuis l'enfance, puisque dès l'âge de 2ans, je faisais mes propres ordonnances « Marizi, vitoleh bokhor », traduisez : « si tu es malade, prends des vitamines ». Si passer Médecine une fois est difficile, je pense que vous avez passé Médecine deux fois, puisque vous avez donné la même force à ma Sœur.

Ma Sœur, ***Nathalie***, ou Nicky pour les intimes (ou tous les surnoms bizarres que tu as portés), je pense que je ne pourrai pas vivre sans toi. Tu es à la fois ma confidente, ma conseillère (et pas qu'en image), mais aussi ma coéquipière, mon âme-sœur presque mon double. Je t'aimerai toute ma vie et n'oublies pas « PIB ».

Mon frère, ***Aryo***, mon essentiel, je te remercie aussi d'avoir été un soutien pour moi durant ma vie et surtout dans ma vie d'externe. Quand je criais « la pooooorte », tu accourrais pour fermer la porte de ma chambre ! On est le triangle, un triangle équilatéral. N'oublies jamais que notre amour et notre soutien sont éternels.

Votre soutien sans faille me porte vers l'avant, vers l'excellence et j'ose (y croire) grâce à vous. Vous êtes tous indispensables à mon équilibre. Bref j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés, je me sens plus forte grâce à vous.
Je vous aime !

Au reste de ma famille dispersée, aux quatre coins du monde, ça y est le jour à partir duquel vous pouvez m'appeler « Khanoom Doctor » est arrivé. J'espère vous rendre fière. Mention spéciale à ma Tante que j'aime comme une mère.

A mes amis, connus durant mes différentes vies :

Angélique, une amitié depuis le collège, ça n'a pas de prix !

Lucile, ma Sis, je me souviendrai toujours ce que je me suis dit à notre première rencontre, je savais que ça nous mènerait à une amitié solide. On en a traversé des étapes ensemble. Mes années d'externat n'auraient pas été les mêmes sans toi. N'oublies pas Sis, what we want, we will get it !!!!

Chrystelle, ma petite, je suis contente que tu aies pris de mes nouvelles durant cette première année de Médecine, sinon je serai passée à côté une amie exceptionnelle. Nos différents fous rires et anecdotes me donnent toujours autant le sourire ! Merci d'être toi.

Alizée, ma Twinny, je crois que nous sommes nées dans la même famille. Je t'aime comme une sœur.

Antonin, Bro, ton humour déplacé me manque depuis qu'on a quitté Nice.

Sophie et ***Julia***, alias Soso et Juju, je crois que votre amitié est la meilleure chose qui me soit arrivée lors de notre semestre en Endoc. A chaque fois que j'ai une petite question je pense à vous.
Sans oublié mon cher ***Thomas***, ce semestre en endocrino a été génial, et t'y es pour quelque chose. On se souvient tous de nos visites « sportives » et de mes créneaux au millimètre ! Tu nous manques depuis que tu es à Marseille.

Caroline, ma Caro, nos « tea time » et nos fous rire m'ont comblée de joie à mon retour en Lorraine. Bientôt à Paris pour un nouveau barbecue ?
Dr Monnin, Nico, tu es notre puit de savoir. Je te remercie de nous avoir tant appris et merci aussi pour ta bonne humeur constante. Je pense que tu n'oublieras pas ton premier jour en tant qu'Assistant, et « l'incident avec l'interne difficile ». Au fait, j'espère que Mister Happy va bien...

Aux deux **Anaïs** (avec et sans la particule), nos soirées retrouvailles sont un pur bonheur !

Olivia, je me souviendrai toute ma vie du jour de notre rencontre : mon premier jour d'interne, à Briey. Merci d'avoir été mon soutien, ma confidente et ma complice dans tous ces fous rires !

A ***Laurène***, super docteur, super co-interne et super maman. Ta bienveillance et ton professionnalisme sont un exemple pour nous tous. Je te remercie encore de la confiance que tu m'as accordée pour le suivi de Louise. Même loin, n'oublies pas, tu pourras m'appeler n'importe quand !

Négar, ma future co-assistante, ta joie, ton optimisme, et ta bienveillance me font du bien. De travailler à tes côtés est pur un bonheur ! J'ai hâte ! Ca sera surement le début d'autre chose.

A **Biljana**, alias notre Bibi (t'es une fille exceptionnelle) et **Igor**, on formait une super équipe à St Cloud !

A ***toutes les GM*** (ma Juliette (ma co-interne), Chloé, Perle, Julien, Anissa, Louise, Asma (merci pour ton soutien), Mathilde, Floriane, Pauline (super référente), Elena et Marine (et bientôt Lauriane). Je suis contente de vous avoir connus et fière d'avoir pu vous représenter durant ces années. Vous avez devant vous une brillante carrière, ne doutez pas, foncez ! On reste bien sûr en contact !

Le meilleur pour la fin, mon chéri, ***Alexandre***, je te remercie pour ton soutien depuis notre rencontre, ce qui me permet d'aller de l'avant. Nos voyages et nos moments passés ensemble me remplissent chaque jour de bonheur. A tes côtés je n'ai plus peur de l'avenir.

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS 21

I. INTRODUCTION ET GENERALITES SUR LA FERTILITE FEMININE 22

1) LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE FÉMININE : 22
2) LA FERTILITÉ DE LA FEMME : 23
3) LA RÉSERVE OVARIENNE ET SES MARQUEURS : 24
   3.1. L'HORMONE ANTI-MÜLLÉRIENNE (AMH) : 25
   3.2. LE COMPTE DES FOLLICULES ANTRAUX (CFA) : 26
4) LA FÉCONDATION : 26

II. LE CANCER DU SEIN 28

1) EPIDÉMIOLOGIE : 28
2) LES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DU CANCER DU SEIN : 29
3) L'IMPACT DU CANCER DU SEIN SUR LA RÉSERVE OVARIENNE ET LA FERTILITÉ : 32
   3.1. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE : 32
   3.2. IMPACT DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS : 33
   3.3. BRCA 1/2 : GÈNE IMPACTANT LA RÉSERVE OVARIENNE : 36
   3.4. RÉPONSE À LA STIMULATION OVARIENNE DANS LE CADRE DU CANCER DU SEIN : 37
   3.5. DÉLAIS AVANT L'OBTENTION D'UNE GROSSESSE : 38

III. LA PRÉSERVATION DE FERTILITÉ 39

1) LE CADRE LÉGAL : 39
   1.1. LE CADRE LÉGISLATIF : 39
   1.2. LES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES : 40
   1.3. LE PLAN CANCER 2014-2019 : 40
2) LES INDICATIONS : 40
3) LES MODALITÉS : 41

IV. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 43

V. ARTICLE 44

VI. CONCLUSIONS 57

1) LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE : 57
   1.1. LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE : 57
   1.2. DISCUSSION DES RÉSULTATS : 58
   1.3. LES LIMITES DE L'ÉTUDE : 60
2) LES CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE : 60

VII. OUVERTURE 61

VIII. RÉFÉRENCES 62

IX. ANNEXES 72

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : La gonade au stade indifférenciée 72

Figure 2 : La différenciation sexuelle en gonade femelle 73

Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien :..... 74

Figure 4 : La fécondation nécessite une cavité utérine et des trompes indemnes 75

Figure 5 : Les phases de l'ovogenèse..... 75

Figure 6 : La folliculogénèse : les follicules antraux sont sensibles et sécrètent de l'AMH ... 76

Figure 7 : Le compte des follicules antraux (CFA) en échographie 76

Figure 8 : La Fécondation et la nidation de l'embryon 77

Figure 9 : La segmentation du zygote 78

Figure 10 : La segmentation du zygote en microscopie..... 78

Figure 11 : Evolution de l'incidence du cancer du sein 79

Figure 12 : Le déclin de la qualité et de la quantité ovocytaire 82

Figure 13 : La relation entre les différentes voies cellulaires 83

Figure 14 : La relation entre les voies cellulaires et l'inflammation..... 84

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Univariate analysis according to TMN staging 80

Tableau II : Univariate analysis according to tumor's grading and amenorrhea status 81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMH : Hormone Antimüllérienne
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
BMI = IMC : Indice de Masse Corporelle
CFA : Compte des Follicules Antraux
CGP : Cellule germinale primordiale
CM : Canal de Müller
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CW : Canal de Wolff
ERK : extracellular signal-regulated kinase
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
HER 1 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-1
HER 2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HER 3 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-3
IEX1 : Immediate early response gene X-1
IL 6 : Interleukine 6
IKK : IkappaB kinase
IkB : Inhibitor of kappa B
INCa : L'institut National du cancer
IOP : Insuffisance ovarienne prématurée
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MEK : mitogen activated protein kinase
MMP 2/3/9 : métalloprotéases 2/3/9
NFκB : nuclear factor kappa B
PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1
PI3K : Phosphatidyl-inositol 3 kinase
PTEN : Phosphatase and tensin homolog
RAS : Ras protein
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RH : Récepteurs hormonaux
RO : Réserve ovarienne
RP : Récepteurs à la progestérone
SBR : Grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson ou d'Elston-Ellis
SRY : Sex determining region on chromosome Y
TGF-β : Transforming Growth Factor béta
TNM : Classification TNM (T = Taille de la tumeur / N = Etat ganglionnaire/ M = Métastase)
uPA : urokinase plasminogen activator
WNT : Wingless integrated

I. INTRODUCTION ET GENERALITES SUR LA FERTILITE FEMININE

1) LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE FÉMININE :

Le développement de l'appareil urogénital (comprenant les reins, les gonades, la vessie et les conduits urinaires et reproducteurs) chez les vertébrés commence peu après la gastrulation, par la différenciation du mésoderme intermédiaire. Cette structure va, dans un premier temps, proliférer puis certaines cellules vont se différencier pour former les futures structures reproductrices mâles et femelles [1,2]. La différenciation de la gonade est déterminée par le sexe génétique, XY chez l'homme et XX chez la femme. C'est le gène SRY (Sex determining Region on chromosome Y) porté par le chromosome Y qui est responsable de la différenciation testiculaire. Par ailleurs, chez le fœtus de sexe féminin, après leur migration, les cellules germinales primordiales (CGP) prolifèrent par mitose et se différencient en ovogonies (Schéma n°1). Il s'agit de la première étape morphologique de la différenciation ovarienne [3,4]. Les follicules vont ensuite se former par regroupement de cellules somatiques avec des ovocytes, au sein de structures épithéliales, appelées cordons ovariens. Au début de la folliculogénèse, ces cordons se fragmentent et chaque follicule primordial se constitue par association d'un ovocyte I et d'une assise de cellules de la granulosa. La formation des follicules primordiaux a lieu in utero chez la femme[5]. De là, on peut dire que la différenciation du tractus femelle est un événement passif. En l'absence de sécrétion d'AMH par la gonade fœtale, les canaux de Müller sont maintenus et la dégénérescence des canaux de Wolff débute. Les canaux de Müller vont constituer par la suite l'utérus et la partie supérieure du vagin (Schéma n°2).

2) LA FERTILITÉ DE LA FEMME :

Chez la femme, la fonction reproductive nécessite :

- une production d'ovocytes matures et ovulées, quantitativement et qualitativement normale, impliquant l'existence d'une réserve ovarienne correcte, d'une fonction hypothalamo-hypophysaire intègre et d'une capacité ovulatoire (Schéma n°3).
- une fonction tubaire permettant le passage de l'ovocyte ovulé et sa rencontre avec les spermatozoïdes.
- un col utérin perméable et sélectionnant les spermatozoïdes.
- un corps utérin et notamment un endomètre en capacité d'accueillir une implantation embryonnaire et une gestation menée à terme (Schéma n°4).

Les techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) ont permis de s'affranchir petit à petit de certaines altérations du potentiel reproductif féminin. C'est ainsi que la dilatation cervicale et l'insémination intra-utérine (IIU) ont permis de prendre en charge les infertilités d'origine cervicales. De même, la technique de fécondation in-vitro (FIV) a permis de s'affranchir de la perméabilité tubaire en allant chercher les ovocytes maturés directement au niveau des ovaires par une ponction transvaginale échoguidée après hyperstimulation ovarienne contrôlée, et associée à une fécondation au laboratoire en technique classique ou avec micro-injection du spermatozoïde (ICSI).

Concernant la fonction hypothalamo-hypophysaire, celle-ci peut être notamment altérée de manière pathologique par l'existence d'une processus extensif local (adénome, craniopharyngiome...) ou d'une infiltration (histiocytose...), ou de manière iatrogène, par chirurgie mutilante ou radiothérapie. La possibilité de substituer les patientes en GnRH par pompe recréant les pulses naturels lors des dysfonctions hypothalamiques, ou en gonadotrophines associant FSH et LH lors des dysfonctions hypophysaires, permettent ainsi de recréer artificiellement la commande centrale, et a rendu caduque toute indication de préservation de la fertilité chez la femme dans cette situation.
Il n'en est pas de même chez l'homme chez qui l'on peut proposer une cryoconservation de spermatozoïdes après recueil de sperme, lorsque l'on peut prévoir une défaillance centrale, notamment avant chirurgie ou radiothérapie hypophysaire. Ceci s'explique par le fait que la

méthode de préservation chez l'homme est extrêmement plus facile que chez la femme, alors que la stimulation de la gamétogénèse est plus aisée chez la femme.

Concernant la fonction utérine et notamment endométriale, la préservation de la fertilité fait appel à des méthodes préventives et conservatrices, dans le cadre de pathologies ou de traitements touchant l'appareil reproducteur et l'utérus en particulier. C'est ainsi que dans les pathologies bénignes de type endométriose, adénomyose, myome, le traitement médical notamment progestatif et la chirurgie conservatrice doivent avoir une place privilégiée [6]. De la même manière, dans les pathologies malignes, la question peut se poser. Ainsi, dans le cas d'un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de grade histopronostique 1 sans invasion myométriale, un traitement conservateur peut être proposé permettant à une grossesse de se dérouler [7]. Et ceci d'autant plus que les solutions thérapeutiques, en l'absence de la gestation pour autrui (GPA), se réduisent à l'espoir du développement de la technique de greffe d'utérus, encore de l'ordre de l'expérimental [8].

3) LA RÉSERVE OVARIENNE ET SES MARQUEURS :

Les ovaires renferment un pool de follicules primordiaux qui atteint son apogée au 5ème mois de la vie embryonnaire avec 5 à 7 millions de follicules. Puis on observe une diminution exponentielle au cours de la vie avec 1 à 2 millions de follicules à la naissance. Il n'en reste que 400 000 à la puberté, 25 000 à l'âge de 37 ans, pour atteindre un stock inférieur à 1000 à l'âge de 50 ans, au moment de la ménopause (Schéma n°5). Ainsi l'ovaire avant la ménopause contient d'une part les follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne et d'autre part les follicules en maturation dont la destinée est l'apoptose cellulaire.
Le vieillissement ovarien qui altère la folliculogénèse et la stéroïdogénèse est un phénomène inéluctable au cours de la vie de la femme, avec une baisse de la fertilité avec l'âge.

La connaissance de la réserve ovarienne avant traitement gonadotoxique est indispensable afin d'évaluer la probabilité de grossesse spontanée après traitement et de proposer, si le risque d'insuffisance ovarienne définitive est élevée, une préservation de la fertilité.
L'évaluation de la réserve ovarienne repose sur le dosage de l'hormone anti-Mullérienne (AMH) et le Compte des follicules antraux (CFA).

3.1. L'hormone anti-müllérienne (AMH) :

Découverte en 1947, l'AMH est une glycoprotéine de la famille des TGF- β. Elle a pour rôle la répression des canaux de Muller (ébauche de l'utérus, des trompes et 1/3 sup du vagin) pendant la différenciation sexuelle mâle. Elle est aussi sécrétée chez la femme, par les cellules de la granulosa des follicules en croissance (<6mm), sa concentration plasmatique semble également être le reflet du stock de follicules primordiaux[9–11]. Elle est considérée de nos jours comme un des meilleurs marqueurs de la réserve ovarienne. Elle inhibe la production d'aromatase par les cellules de la granulosa, réprime la transition du follicule primordial en follicule primaire, module la réponse folliculaire à la FSH (Follicule antral) lors du recrutement cyclique.
Dans le domaine de la fertilité, AMH est un des marqueurs les plus fiables dans le cadre de la cryopréservation d'embryon.

En pratique AMH présente plusieurs avantages par rapport aux autres marqueurs ovariens :

- Taux plasmatiques constant au cours du cycle [12]
- Moindre variabilité inter cyclique [13]
- Marqueur physiologique de la décroissance folliculaire dès l'âge de 25ans [14]
- Marqueur indépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire [15]
- Marqueur plus sensible et précoce d'une insuffisance ovarienne que la FSH [15]

Par ailleurs, il existe une très bonne corrélation entre les taux AMH et le CFA, autre marqueur du statut folliculaire [16,17].

En accord avec d'autres auteurs, Bozza et al. ont montré que l'utilisation de l'AMH comme marqueur biologique prédictif de la fertilité en post-chimiothérapie reste à être prouvé et clarifié : bien qu'il constitue une information précieuse pour le clinicien, de nombreux points d'interrogation subsistent. Des grossesses ont été reportées avec pourtant des taux très bas voir indétectables d'AMH [18], et le retour de la production d'AMH post-chimiothérapie semble être influencé par d'autres facteurs, tels que notamment l'index de masse corporelle et le tabac. Egalement, dans leurs travaux Anderson [19,20] et Partridge [19,21] suggèrent que le taux d'AMH pourrait être influencé par les traitements.

3.2. Le Compte des follicules Antraux (CFA) :

On compte en échographie à J2-J4 du cycle le nombre de follicules < 9mm (Image n°1).

Une analyse rétrospective montre que l'AMH et le CFA ont une corrélation avec le nombre d'ovocyte et le nombre d'ovocytes matures récupérés bien plus important que les paramètres âge, taux de la FSH et taux de l'inhibine B, chez des femme atteintes d'un cancer et traitées en adjuvant [22]. (Schéma n°6).

De fait, AMH et CFA représentent des paramètres très utiles, fiables et reproductibles, pour conseiller les patientes atteintes d'un cancer qui souhaitent une préservation de la fertilité [22].

4) LA FÉCONDATION :

La fécondation est le stade de la reproduction sexuée et consiste en une fusion des gamètes : un gamète mâle et un gamète femelle en une cellule unique nommée zygote. Elle a été observée et décrite pour la première fois par Gustave Adolphe Thuret en 1854 chez l'algue brune *Fucus.* En 1876, Oscar Hertwig publie un article démontrant que la fécondation est l'union du noyau d'un gamète mâle avec un gamète femelle. Il avait alors travaillé sur l'oursin.

La fécondation permet le passage de deux cellules haploïdes (les gamètes), en une cellule diploïde (le zygote). La fécondation humaine a lieu dans l'ampoule tubaire des trompes de Fallope. Après migration et capacitation des spermatozoïdes, une série d'événements va permettre la fusion des gamètes :

Le spermatozoïde doit d'abord atteindre la zone pellucide entourant l'ovocyte. Cette étape ne nécessite pas l'action d'enzymes, le mouvement hyperactivé (acquis après la capacitation) du spermatozoïde suffit.

La reconnaissance spécifique : le spermatozoïde et l'ovocyte se reconnaissent comme appartenant à la même espèce via la liaison d'un couple ligand – récepteur présents sur la membrane des gamètes. Ce mécanisme de reconnaissance spécifique est surtout utile pour les animaux à fécondation externe, comme certains poissons.

Chez l'espèce humaine, les expériences ont montrés qu'une fécondation entre deux espèces différentes n'était pas possible, du fait de la spécificité de la partie glucidique glycoprotéine

ZP3 (spécifique pour une espèce donnée, la partie protéique étant très conservée au cours de l'évolution) intervenant dans le processus de fécondation.

Il se produit alors une réaction acrosomique, qui va « dissoudre » la zone pellucide et permettre le passage du gamète mâle jusqu'à la membrane plasmique de l'ovocyte.

L'étape cruciale est la fusion du spermatozoïde et de l'ovocyte : afin de garder une quantité 2n de matériel génétique chez le zygote, un seul spermatozoïde doit féconder l'ovocyte : c'est la monospermie. Le spermatozoïde en entier est intégré à l'ovocyte, flagelle compris. S'ensuit la réaction corticale (exocytose des granules corticaux accumulés contre la membrane) qui imperméabilise la zone pellucide : cela évite la polyspermie. Toutes les mitochondries du spermatozoïde sont détruites ainsi que les constituants du flagelle.

La reprise de la méiose pour l'ovocyte : celui-ci était bloqué en métaphase II avant l'ovulation. Il finit donc sa deuxième division de méiose et expulse son deuxième globule polaire. Une fois cette étape terminée, on trouve dans l'ovocyte deux noyaux, appelés *pronuclei* : le pronucléus femelle et le pronucléus mâle (Schéma 7).

L'amphimixie et déclenchement du développement embryonnaire : il s'agit de la fusion des deux pronuclei (caryogamie). En réalité, les deux pronuclei ne se fusionnent pas à proprement parler, comme on pourrait l'imaginer, mais le matériel génétique se rassemble sur la plaque équatoriale au moment de l'anaphase de la toute première division cellulaire du nouveau zygote (Schéma 8 et Image 2).

II. LE CANCER DU SEIN

1) EPIDÉMIOLOGIE :

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme, nettement devant les autres cancers. Il représente la première cause de décès chez les femmes de moins de 30 ans, même s'il a eu de nombreux progrès de prise en charge. En France, le cancer du sein représente en 2017 : 58 968 nouveaux cas (Schéma n°9). L'âge moyen au diagnostic en 2017 est de 63 ans. Dans plus de 8 cas sur 10, ce cancer touche des femmes âgées de 50 ans et plus. Mais il tue encore beaucoup avec 11 883 décès (soit 18,2% des décès par cancer chez la femme) par cancer du sein, avec un âge moyen au décès en 2017 de 73 ans.

La survie nette (c'est-à-dire celle qu'on observerait si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer) en 2008 (diagnostics portés entre 1989 et 2004) : 87 % à 5 ans, 76% à 10 ans *(selon l'INCa)*.

L'incidence chez la femme jeune est en constante augmentation : 10% des cancers du sein concernent des femmes de moins de 40 ans, mais ce sont la plupart du temps des formes agressives qui requièrent des traitements lourds pour lesquels l'impact sur la qualité de vie des patientes et la fonction reproductive est non négligeable (Schéma n°9).

Le cancer du sein regroupe plusieurs entités :

- *Les Adénocarcinomes in situ* : Lorsque les cellules cancéreuses se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin, on parle de cancer ou carcinome in situ.

- Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canalaires in situ.
- La maladie de Paget est un adénocarcinome du sein ; c'est un cancer canalaire in situ de haut grade. Elle prend naissance dans les canaux galactophores.
- Le cancer lobulaire in situ ou néoplasie lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ (CLIS) est plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme un précurseur direct de cancer.

-*Les Adénocarcinomes infiltrants* : Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant.

Les cancers infiltrants sont le plus souvent des cancers canalaires. Le cancer lobulaire infiltrant reste plus rare. Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps : c'est le stade métastatique.

-Les autres formes rares représentent moins de 5% des cas (mucineux, papillaire, médullaire et tubuleux).

2) LES FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DU CANCER DU SEIN :

Ils représentent les facteurs intervenant dans la cancérogénèse et dans son développement plus ou moins agressif.

- **L'âge** [23]. Le cancer du sein qui affecte les femmes jeunes tend à être plus agressif, de haut grade et plus avancé au moment du diagnostic, avec un risque accru de récidive.
- **La taille de la tumeur** [24]. Le pronostic est meilleur lorsque la tumeur est de petite taille.
- **Le stade TNM** [25] : il représente le stade évolutif de la tumeur, il en découle le traitement, la survie et le pronostic de la tumeur.

Classification TNM 2010 du cancer du sein

TNM	Stade	Localisation
T	is	In situ
	1	≤ 2cm (a ≤ 0,5cm / b : 0,5 à 1cm / c : 1 à 2cm)
	2	2-5cm
	3	> 5cm
	4	extension direct a : paroi thoracique sauf m.pectoral b : peau = œdème, peau d'orange, ulcération, nodules perméation c : T4a + T4b d : Tumeur inflammatoire
N	0	Pas d'envahissement ganglionnaire
	1	ADP axillaires homolatérales mobiles
	2	ADP axillaires homolatérales fixes a : ADP axillaires homolatérales fixes b : ADP mammaires internes homolatérales sans ADP axillaires cliniques
	3	ADP mammaires internes ou sous-claviculaires + ADP axillaires ou sus-claviculaires cliniques a : ADP sous-claviculaires + axillaires homolatérales b : ADP mammaires internes + axillaires homolatérales c : ADP sus-claviculaires
M	0	Pas de métastase
	1	Métastase (ADP sus-claviculaires incluses)

Le nombre de ganglions (N) touchés et l'index Ki-67 sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie sans progression et la survie globale.

- **La présence d'emboles vasculaires ou lymphatiques axillaires ou sus-claviculaires.** Si le cancer du sein s'est propagé aux ganglions lymphatiques, le risque de récidive est plus grand que si le cancer ne s'y est pas propagé. Le pronostic s'aggrave avec le nombre de ganglions atteints.
- **Le type histologique de cancer.** Certains types de cancers du sein infiltrants (comme les carcinomes tubuleux, mucineux, médullaire et papillaire) risquent moins de se propager aux ganglions lymphatiques ; ils engendrent alors un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.
- **Le grade du cancer du sein.**[26] Le grade histopronostique d'Elston-Ellis est classé de I à III et repose principalement sur l'apparence des cellules cancéreuses (architecture tumorale) et la vitesse à laquelle elles se développent (activité mitotique).
- **L'antigène Ki-67** [27] : est un marqueur de prolifération (étude réalisée, à l'origine dans la ville de Kiel (Ki) sur un clone de cellules 67). Cet antigène est présent au niveau du noyau des cellules proliferatives, en phase G1, S, G2 et M et absent des cellules

quiescentes, G0. L'index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67. Un index Ki-67 élevé indique que les cellules cancéreuses se divisent rapidement. Une méta-analyse portant sur 12 155 patientes de 38 études a démontré qu'un Ki 67 élevé est associé à un risque de rechute élevé. L'index Ki-67 est un facteur indépendant influençant la survie sans progression et la survie globale. Il donne, ainsi, une information supplémentaire pour l'évaluation du risque. La pertinence d'un niveau du seuil à 20 %, le plus fréquemment utilisé, pour séparer les tumeurs de bon ou mauvais pronostic.

- **Le statut des récepteurs hormonaux (RH)** [28]**.** Lorsque qu'une tumeur possède des récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP), on dit qu'elle est hormonosensible ou RH positive. Les tumeurs RH+ sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-). Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie qui vise à diminuer le risque de récidive est proposée.
- **Le statut du HER2** [29]**:** HER2 est un oncogène situé sur le bras long du chromosome 17 (17q21). HER2 est une protéine de la surface des cellules, impliquée dans 20 % des cancers du sein. La protéine HER2 joue un rôle, entre autres, dans la croissance et la migration des cellules. Le statut HER2 du tissu tumoral peut être analysé au moyen de différents tests de laboratoire : par immunohistochimie (IHC), par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou par hybridation in situ chromogénique (CISH). Un cancer est HER2 positif lorsque le résultat du test IHC est de 3+ ou lorsque le résultat du test FISH ou CISH est positif, comme mentionné dans le compte-rendu d'anatomopathologie. Dans les autres cas, le statut HER2 est négatif. Avant l'apparition des thérapies ciblant directement la protéine HER2, les cancers HER2 positifs étaient plus agressifs que les autres.
- **Le Statut BRCA** [30] : On retrouve l'anomalie chez 6 à 13% des femmes jeunes ayant un cancer du sein. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs.

-Le gène BRCA 1 est un grand gène situé sur le chromosome 17. Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites, et le plus souvent une mutation semble unique pour chaque famille.

Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission autosomique dominante présentent une anomalie chromosomique de cette région.
Pour les familles n'ayant que des cancers du sein, on retrouve l'anomalie dans environ 45% des cas. Certaines familles, n'ayant que des cancers de l'ovaire, ont aussi une anomalie de BRCA1.
L'anomalie génétique de BRCA1 est transmise de façon autosomique dominante mais avec une pénétrance incomplète. Environ 50% des enfants portent ce trait. Les femmes porteuses du trait ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas.
-Le gène BRCA2 isolé en 1995, est situé sur le chromosome 13 et n'a aucune homologie avec le gène BRCA1. Plus de 100 mutations différentes ont été dénombrées avec peu de mutations communes aux différentes familles. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une anomalie de BRCA2 est d'environ 55 à 85% et de cancer ovarien de 10 à 20%.
A la différence de BRCA1, il semble exister chez les hommes un excès de cancers de la prostate et peut-être du larynx.
La caractérisation des anomalies protéiniques produites par les anomalies des gènes n'est pas toujours facile à démontrer. Certaines anomalies ont été surtout retrouvées chez les femmes juives Ashkénazes.

3) L'IMPACT DU CANCER DU SEIN SUR LA RÉSERVE OVARIENNE ET LA FERTILITÉ :

3.1.Principes de prise en charge :

La prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein chez la femme jeune est adaptée au niveau du risque, défini par la classification TNM, par le type histologique de la tumeur et son statut hormonal et celui de HER2. Elle est standardisée et correspond à des recommandations à usage national ou international, dont les lignes directrices sont comparables. Elle repose ainsi sur :
- la réalisation d'une chirurgie à type de mastectomie partielle si cela est possible, totale si la lésion est trop étendue ou agressive.
- la réalisation, quasi systématique, d'une radiothérapie du lit opératoire avec éventuellement des champs ganglionnaires.

- la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante est indiquée, notamment lorsque les examens clinique et anatomopathologique laissent à penser que le risque de récidive est important. La chimiothérapie a ici pour but de le réduire et d'améliorer les chances de guérison. Elle peut dans certains cas être associée à une thérapie ciblée. Le traitement est débuté dans un court délai après la chirurgie.
- la mise en place d'une hormonothérapie si la tumeur est hormonodépendante. Elle sera composée de Tamoxifène si la femme est jeune, et d'anti-aromatase si la femme est déjà ménopausée.
- enfin l'arsenal thérapeutique peut être complété par les thérapies ciblées telles que l'HERCEPTIN® utilisée dans les tumeurs HER2 +.

3.2.Impact des différents traitements :

Les traitements anticancéreux utilisés, en particulier les chimiothérapies contenant des agents alkylants, induisent une gonadotoxicité avec comme corolaire une altération de la fonction de reproduction. Or la possibilité de mener à bien un projet parental est un élément essentiel de la qualité de vie à distance des traitements du cancer. Alors, l'infertilité résultant de ces traitements peut être responsable de difficultés psychosociales majeures.
La préservation de la Fertilité Féminine, domaine récent en plein essor doit être inscrite dans les soins de cancérologie de l'après cancer.
Toute patiente jeune atteinte de cancer doit être informée des effets des traitements sur sa fertilité, sur le report éventuel d'un projet de grossesse, et sur les possibilités de prise en charge en médecine de la reproduction.
Les protocoles de chimiothérapies, en particulier ceux contenant des agents alkylants, sont particulièrement gonadotoxiques, détruisant des follicules à tout stade de développement [12,31].
Les mécanismes précis de cette atteinte ovarienne ne sont pas bien connus. Une augmentation de l'apoptose semble être le principal mécanisme [12,14,32]. Mais des phénomènes de fibrose corticale et d'altérations vasculaires sont également décrits [15]. Ces phénomènes pourraient expliquer une atteinte folliculaire à plus long terme par la détérioration de la vascularisation folliculaire.
L'altération de la fonction ovarienne peut être permanente conduisant à l'insuffisance ovarienne prématurée et à l'infertilité.
La persistance d'une aménorrhée au-delà de 24 mois après la fin de la chimiothérapie signe l'insuffisance ovarienne prématurée.

Dans d'autre cas une récupération de la fonction ovarienne peut être observée [33,34]. On parle d'aménorrhée transitoire. Mais une reprise des cycles n'est pas synonyme de fertilité.
Une étude récente [32,35] a comparé un groupe de 71 femmes de 15-39 ans survivantes d'un cancer avec un groupe contrôle de 67 femmes de même âge, en bonne santé :

- Les taux de FSH significativement plus hauts (11,2mUI/ml vs 7,5) et d'AMH plus bas (0,81ng/ml vs 2, 85) chez les « cancer survivors »
- Chez celles avec FSH <10, l'AMH était plus basse que dans le groupe contrôle.

Il est maintenant bien établi que le degré de toxicité ovarienne est fortement dépendant de l'âge de la patiente, du type de traitement et de la dose reçue [36].

Le risque d'insuffisance ovarienne précoce augmente avec l'âge de la patiente dont le contingent folliculaire est moins important que chez la jeune fille pré pubère. Le risque étant plus élevé chez les patientes de 35 ans et plus [34].
Selon l'étude de Lobo en 2005, un traitement associant une chimiothérapie avec ou sans irradiation a un effet plus néfaste après 25ans, avec des chances de grossesse spontanée de 5% contre 28% avant l'âge de 20ans [31].
Ainsi, une femme peut présenter une aménorrhée pendant le traitement, avec un retour des règles ensuite, et avoir une grossesse mais par la suite développer une insuffisance ovarienne précoce ou une ménopause précoce (entre 40 et 44 ans) [37]. Inversement, des cycles irréguliers ou une aménorrhée n'impliquent pas toujours une infertilité [38].

- **La Chimiothérapie :**

La toxicité des traitements du cancer sur le fonctionnement de la gonade est clairement identifiée *a posteriori* devant l'altération complète de la gamétogenèse, constatée après traitement, avec absence totale de cellules germinales à l'histologie de la gonade.
Toutefois, récemment, Anderson et al. ont montré que le taux AMH avant chimiothérapie pouvait être prédictif de la reprise des cycles chez les jeunes femmes traitées pour cancer du sein (cut-off=0,96ng/ml) [39].

La toxicité gonadique des chimiothérapies serait presque toujours irréversible. Les paramètres pronostiques les plus importants de l'altération de la fonction ovarienne sont : l'âge de la patiente, la classe de chimiothérapie utilisée, et la dose cumulative. Chez la

femme, les conséquences peuvent se manifester à distance avec l'apparition d'une insuffisance ovarienne prématurée, bien avant l'âge habituel de la ménopause, et parfois masquée par la persistance de cycles menstruels réguliers. Les différents traitements du cancer sont pour la plupart d'entre eux potentiellement toxiques sur la fonction de reproduction, qu'il s'agisse de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie, en particulier celle de l'appareil reproducteur.

Chez les adolescentes traitées par chimiothérapie, le risque d'extinction ovarienne précoce est majoré par quatre tandis qu'il est augmenté d'un facteur 27 chez des femmes âgées de 21 et 25 ans. Plusieurs études ont montré que, chez des femmes de moins de 20 ans, le taux d'aménorrhée après chimiothérapie était de l'ordre de 20 % à 50 %, et que ces femmes étaient statistiquement plus à risque de ménopause précoce [40]. Parmi toutes les femmes traitées pour un cancer (tous âge confondu), 17 % auront une extinction ovarienne précoce (souvent vers 26 ans) [41] et 42 % l'auront dans la troisième décennie, avec un risque global approximatif d'extinction ovarienne précoce de l'ordre de 60 %.

Des grossesses spontanées ont pu se produire chez 28 % de jeunes femmes traitées pour cancer, malgré l'altération documentée de leur fonction ovarienne [42]. Chez les femmes de plus de 25 ans traitées pour cancer, le taux d'aménorrhée peut atteindre 80 à 90 % ; et elles subiront potentiellement une extinction ovarienne plus précoce et seules 5 % obtiendront une grossesse spontanée.

Dans le cancer du sein, les multiples protocoles de poly-chimiothérapies rendent difficile l'incrimination d'un médicament précis. Ces drogues peuvent altérer la maturation folliculaire ou épuiser le pool de follicules primordiaux [43].

De façon générale, les cellules germinales sont extrêmement sensibles, et on peut observer une altération de leur maturation ou une déplétion, voire même une disparition de ces cellules qui peut être définitive, si le stock de cellules souches est atteint. Dans l'emploi des chimiothérapies, l'effet dose, l'effet produit et les susceptibilités individuelles ont une influence marquée. Classiquement, ce sont les agents alkylants qui, interagissant avec l'ADN cellulaire, sont connus pour être les plus agressifs sur le tissu gonadique. Un cancer du sein a montré une toxicité gonadique des chimiothérapies par une diminution du taux d'AMH et du nombre de follicules antraux. Il semble que l'ajout des Taxanes aux Sels de platine aggrave cette toxicité [44]

Pour certains, une période de six mois après la fin de la chimiothérapie constitue le délai minimum pendant lequel il faut s'abstenir de mettre en route une grossesse avec les spermatozoïdes éjaculés [45] mais pour d'autres, une période de contraception de couple de 1 à 2 ans est recommandée [46].

- **La Radiothérapie** :

Les effets dépendent du site d'irradiation, de la dose totale délivrée, de la dose par fraction et de l'âge au moment du traitement [47].

Même situé en dehors du champ d'irradiation, un organe sexuel peut recevoir une certaine dose par rayonnement diffusé. Cette dose décroit avec la distance. L'irradiation ovarienne entraîne une déplétion du stock de follicules primordiaux contenant les ovocytes, générant une insuffisance ovarienne prématurée et donc une réduction de la « fenêtre » de fertilité. La gravité des lésions dépend de la dose, du schéma de fractionnement et de l'âge au moment de l'irradiation. La radiothérapie abdominopelvienne et l'irradiation corporelle totale exposent également les ovaires à ces effets toxiques. La gravité de la déplétion ovocytaire est proportionnelle à la réserve d'ovocytes préexistante au traitement. Au niveau des doses, Wallace a estimé que la dose nécessaire pour détruire 50 % des ovocytes existants est inférieure à 2 Gy. Une dose de plus de 20 Gy délivrée directement au niveau des ovaires entraîne un déficit de la fonction ovarienne dans 70 % des cas.

L'irradiation a des effets mutagènes sur les cellules germinales et peut induire des anomalies chromosomiques [48,49] ainsi que des instabilités génomiques et des altérations de l'ADN transmissibles à la descendance [50–52].

3.3.BRCA 1/2 : Gène impactant la réserve ovarienne :

Les gènes BRCA 1 et BRCA 2, ont une place certaine dans les cancers des femmes jeunes puisqu'ils sont responsables du couple cancer sein/ovaire. L'avancée du dépistage et de ses techniques, a permis de découvrir les tumeurs à un stade plus précoce et ce qui le rend donc guérissable, rendant alors possible une grossesse suite à un cancer du sein.

Un lien entre mutation du gène BRCA1 et ménopause plus précoce avait été suggéré dans une

étude de cohorte polonaise, où parmi les femmes atteintes de cancer du sein, l'âge moyen de survenue de la ménopause était significativement plus précoce chez les femmes mutées BRCA1 (45,3 ans), que chez les femmes non mutées (48,2 ans) ($p < 0,05$) [53].

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude transversale, comparant 382 patientes caucasiennes porteuses d'une mutation BRCA1/2 à 765 femmes caucasiennes de la population générale [54]. Après ajustement sur la parité, le tabagisme et la prise de contraception orale, la ménopause (définie comme une aménorrhée d'au moins un an) survenait significativement plus tôt chez les femmes BRCA1/2. La dernière étude cas-témoins sur le sujet, publiée en 2013[53], n'a pas retrouvé cette différence.

Dans l'étude cas-témoins canadienne retrouvant une ménopause plus précoce chez les femmes mutées BRCA1/2, la survenue plus précoce de la ménopause ne s'accompagnait pas de troubles de la fertilité.

Une étude incluant 260 patientes juives ashkénazes ayant été traitées pour cancer de l'ovaire (dont 96 porteuses de mutation BRCA et 164 non porteuses), et 331 femmes juives ashkénazes sans antécédent de cancer de l'ovaire [55], il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de fertilité et de nombre moyen de grossesses obtenues par femme en comparant les femmes porteuses aux non porteuses.

Le lien entre la présence du gène BRCA et la diminution de la réserve ovarienne semble être controversé, puisque les différentes publications ne vont pas toutes dans le même sens. En effet, Giordano et son équipe semble avoir démontré que le taux d'AMH est dix fois plus faible chez les patientes de plus de 35 ans porteuses du BRCA 1.

Enfin les dernières publications ont suggéré que les patientes BRCA1/2 auraient une réserve ovarienne plus faible que la population générale, les exposant ainsi à un risque d'infertilité, indépendamment de la survenue d'un cancer.

3.4.Réponse à la stimulation ovarienne dans le cadre du cancer du sein :

Les résultats de la stimulation en vue d'une préservation de la fertilité semblent être identiques quel que soit la partie du cycle où elle est débutée [56]. De même une récente étude montre que les résultats de la stimulation, les doses administrées de FSH, ainsi que le total des ovocytes matures étaient identiques que la patiente soit porteuse ou non d'un cancer du sein.

Ce qui suggère que leur capacité de réponse aux gonadotrophines n'est pas altérée par le cancer [57].

Néanmoins d'autres études plus anciennes ne corroborent pas cette hypothèse. En effet, de nombreuses études montrent que, dans le cancer, notamment du sein, la réponse aux stimulations reste correcte mais avec un nombre d'ovocytes matures moindre par rapport à une patiente indemne, ce qui reste un problème majeur dans l'approche de « préservation de la fertilité »[58].

La stimulation par Létrozole et Gonadotrophine semble avoir de meilleurs résultats, avec un plus grand nombre d'ovocytes matures, et des taux d'œstrogènes plus faibles [59,60], ceci étant les deux principaux objectifs dans les protocoles de stimulation de la femme atteinte d'un cancer hormono-dépendant. Dans ce sens, les équipes médicales tentent d'élaborer des protocoles de stimulation plus adaptés à ces femmes. Malheureusement ces protocoles ne sont pas encore autorisés en France, puisque le Létrozole n'a pas l'AMM dans ce cas.

3.5. Délais avant l'obtention d'une grossesse :

Après un cancer, pour la Femme en âge de procréer, la grossesse semble être la concrétisation de sa rémission, voire même de sa guérison. C'est pourquoi, il paraît indispensable de proposer systématiquement une préservation des gamètes, bien que celle-ci, est dans certains cas impossible.

Par ailleurs, la persistance des cycles et d'une bonne réserve ovarienne, ne sont souvent pas garanties, et sont fonction de la dose reçue et du type de chimiothérapie et du traitement par Tamoxifène.

Le délai entre le traitement du cancer du sein et la grossesse varie selon le stade du cancer et selon les équipes [61].

De même, chez les patientes ayant une grossesse après un cancer du sein, les données de la littérature sont rassurantes et ne mettent pas en évidence de majoration du risque de décès ni de récidive [62,63].

III. LA PRÉSERVATION DE FERTILITÉ

La préservation de la fertilité consiste en la conservation dans le temps, du potentiel de reproduction d'un individu, femme et homme, enfant et adulte. Cette préservation de la fertilité peut être d'indication médicale ou sociétale. Dans l'indication sociétale, la demande est formulée par le patient alors qu'aucun péril concernant sa propre fertilité n'est à craindre dans le temps, en deçà des limites physiologiques de la période reproductive [64].

1) LE CADRE LÉGAL :

1.1. Le cadre législatif :

En France la Préservation de la Fertilité s'inscrit dans le cadre de la loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32: « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle. Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article. »

Le III-4.1. Information et consentement de l'annexe de l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, prévoit les dispositions suivantes :
« III-4.1. Information et consentement : Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinal. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.

Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement. »

1.2. Les Recommandations des Sociétés Savantes :

L'institut National du cancer (INCa) a inscrit en 2010, dans ses recommandations de prise en charge que tout adolescent devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informé des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité.
Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a précisé dans ses recommandations de prise en charge de l'infertilité de 2010 que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques des traitements et des possibilités de préservation de la fertilité.

1.3. Le Plan Cancer 2014-2019 :

Ce Plan cancer prévoit de systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents.
Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compètent en préservation de la fertilité.

2) LES INDICATIONS :

Dans l'indication médicale, seule règlementaire en France, ce péril de la fertilité existe et peut être pointée. Il peut s'agir de :

- la mise en place d'un traitement gonadotoxique, comme une chimiothérapie, ou altérant l'appareil reproducteur, comme la radiothérapie pelvienne,
- l'existence d'une pathologie connue comme pouvant accélérer la baisse du potentiel reproducteur de l'individu, comme le diabète chez l'homme (par anéjaculation) ou

l'existence d'une pré-mutation du gène *FMR1* (par altération de la réserve ovarienne), chez la femme [65]

- le diagnostic d'une fonction reproductive altérée de manière non physiologique présentant un risque potentiel d'altération définitive précoce, et ce quelle qu'en soit la cause, comme la cryptozoospermie chez l'homme, ou l'insuffisance de réserve ovarienne avant 40 ans chez la femme,
- le report du projet de grossesse dans le temps, faisant craindre une altération de la fonction ovarienne chez la femme.

En conséquence, la préservation de la fertilité chez la femme concerne majoritairement la conservation de la réserve ovarienne. Comme nous l'avons vu celle-ci peut être altérée par des traitements, par des pathologies, et de manière physiologique par le temps. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est ainsi définie par une altération irréversible de la fonction ovarienne notamment exocrine avant 40 ans [66]. Le pool folliculaire installée lors de la vie fœtale et contenant les ovocytes en cours de méiose, incapables de se diviser ultérieurement, diminue avec le temps. A l'âge de 35 ans, le capital folliculaire n'est plus que le dixième de l'initial. De plus, la qualité ovocytaire se dégrade fortement avec l'âge. Ainsi, le pourcentage d'ovocytes aneuploïdes augmente avec le temps [67,68]. La préservation de la fertilité de la femme s'attachera donc à conserver des ovocytes chez des patientes dont la qualité gamétique et/ou la réserve folliculaire est menacée, d'autant plus que la seule alternative en cas d'altération définitive sera le cas échéant le don d'ovocytes et la réalisation d'une FIV avec tiers donneuse.

3) LES MODALITÉS :

Lors d'une préservation ovocytaire, plusieurs techniques peuvent être mises en place, en fonction de l'âge de la patiente, du caractère d'urgence et du type de situation rencontrée.

La cryoconservation peut concerner la vitrification d'ovocytes matures prélevés par ponction ovarienne après hyperstimulation contrôlée, la vitrification d'ovocytes maturés in-vitro à partir de vésicules germinatives, ou encore la congélation de fragments de cortex ovarien contenant des follicules primordiaux, préparés à partir d'un ovaire prélevé chirurgicalement par cœlioscopie [22]. L'ensemble de ces méthodes permet à l'ovocyte d'être à l'abri de toute altération, et de toute contrainte temporelle, laissant la possibilité de le réutiliser

ultérieurement. Dans le cadre de la cryoconservation ovocytaire, du fait de l'amélioration des techniques, notamment par l'utilisation de la vitrification, 10 ovocytes sont en moyenne nécessaires pour l'obtention d'une grossesse menée à terme [69,70]. Concernant les fragments ovariens, une quarantaine de grossesses est actuellement décrite dans le monde [71].

Ces techniques restent donc récentes et avec peu de recul. Cependant, la préservation de la fertilité, longtemps cantonnée à l'homme, se développe très vite chez la femme. Les oncologues et les médecins de la reproduction se sont emparés de la question et les sociétés savantes ont proposé des recommandations de bonnes pratiques guidant ainsi le praticien [47,69]. Ainsi, lors d'un diagnostic de cancer, la patiente doit être informée sur les risques du projet thérapeutique concernant sa fertilité. Elle doit être adressée le plus tôt possible à un praticien en médecine de la reproduction qui évaluera les risques des traitements sur la fertilité, et notamment les éventuelles altérations de la qualité ovocytaire et de la réserve ovarienne ; en vue du choix de l'indication et le cas échéant de la méthode de préservation de la fertilité [22,72].

La préservation de la fertilité féminine connaît en conséquence une croissance de ses indications dans des situations de plus en plus variées. Toujours majoritairement pratiquée avant chimiothérapie dans le cadre d'un cancer solide ou d'une hémopathie, de nouvelles indications s'imposent peu à peu : avant traitement gonadotoxique dans le cadre de maladies de système, en cas d'insuffisance de réserve ovarienne prématurée (IOP), même sans étiologie retrouvée, ou encore en cas d'IOP prévisible comme dans le syndrome de Turner ou la pré-mutation du gène *FMR1*, et enfin en cas de report du projet de grossesse comme dans le cancer du sein traité par hormonothérapie.

IV. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

A l'époque où l'âge de la première grossesse recule, la fertilité, reste la grande problématique des femmes jeunes de moins de 40ans, puisque la réserve ovarienne décroît à partir de l'âge de 35ans.

L'impact réel du carcinome mammaire sur la réserve ovarienne avant tout traitement n'a pas été encore réellement évalué. Il semble qu'il existe une influence de l'état inflammatoire lié au cancer sur la réserve ovarienne. Ce constat a pu être fait, sans preuve, lors des procédures de préservation de fertilité chez les patientes atteintes de cancer, et plus précisément atteintes de cancer du sein.

En effet, on note en pratique, comme dans littérature, que la récolte ovocytaire n'est pas pleinement satisfaisante en cas de cancer (comparativement aux patiente aux mêmes caractéristiques cliniques, échographiques et biologiques, mais indemnes). Il y a moins d'ovocytes recueillis et également une moins bonne qualité intrinsèque des ovocytes [73].

C'est pourquoi notre étude a pour objectif principal d'évaluer, si les facteurs histopronostiques du cancer du sein, ont un impact sur la réserve ovarienne des patientes âgées de moins de 42 ans et atteintes de cancer du sein.

L'objectif secondaire était de voir si les marqueurs de la réserve ovarienne de référence (AMH et CFA), étaient fiables en vue d'une préservation ovocytaire.

V. ARTICLE

Cet article a été soumis au journal « Human Reproduction »

Anti mullerian hormone is correlated with HER2 status in breast cancer

GHOMASHCHI Tania [2], AGOPIANTZ Mikael [2], SCHIAPPA Renaud [1], WERYHA Georges [2], MARI Veronique [1], VIOTTI Julien [1], BEAUGRAND VAN- KLAVEREN Dominique [1].

1. Centre anti cancéreux Antoine Lacassagne (CAL) – service de Sénologie
2. Centre hospitaier et universitaire de Nancy (CHRUN) – service de préservation de fertilité et d'Aide médicale à la procréation

ABSTRACT

Introduction:

Breast cancer is common and aggressive cancer in young women. We have determined if and to what extent ovarian reserve is negatively affected by degree of severity of breast cancer, prior to any therapeutic intervention. We also tried to determine if ovarian reserve can be assessed by the same markers than patients with procedure of in vitro fertilization.

Materials and Methods:

186 patients with a breast cancer diagnosed from 2 French cancer centers. Their ovarian reserve was assessed by anti-mullerian hormone (AMH), antral follicles count (AFC), when their cancer was diagnosed and before every treatment.

Results:

In univariate analysis, AFC and AMH did not differ significantly according to PR, ER, TNM status (p = 0,699). AMH seems to be higher in the group with a HER2 positive breast cancer (p = 0,052). In multivariate analysis, with AMH and AFC adjusted on age (cut-off at 35 years old), in HER2 positive breast carcinomas, mean AMH was measured at 4,2ng/mL versus 2,63 ng/mL (p=0,014) if HER2 was negative.

Discussion:

These results may be explained by multiple physiological and pathological molecular ways. The activation of PI3K pathway, by HER2 heterodimerization in HER2 positive breast cancer, induces also the activation of NF-κB and beta-catenin pathways, which are implicated in cell division, inflammation, inhibition of apoptosis and metastasis. These pathways are also promoted by AMH. That is why, AFC should be preferred in patients with breast carcinoma because it is not impacted by cancer prognostic factors and it is better correlated with ovarian reserve.

Introduction:

Breast cancer is one of the most common cancer in the world. In France, 22% of breast cancers occur in young women (under 40 years old) and 12% are under 35 years old [23,74]. Breast cancers in young women are more aggressive and have specific characteristics: 19% to 34% them are HER2 positive [29], and 17% are triple negative[75],(versus 12% to 20% after 50 years old). These characteristics force the oncologist to use aggressive treatments (i.e : chemotherapy) which have an impact on fertility[20]. Despite aggressive tumors, survival is improving, with 83% of patients alive at 5 years, allowing fertility preservation and quality of life to be considered as soon as the diagnostic is made. Ovarian reserve is measured by combination of hormone and ultrasound assessment, including anti mullerian hormone (AMH) [76–78]. AMH, a member of the transforming growth factor beta super family (TGF-β), is produced by the granulosa cells of preantral and early antral ovarian follicles[79,80]. AMH seems to play a pivotal role in regards to follicle recruitment, by inhibiting the recruitment of primordial follicles into the pool of growing follicles and also decreasing the responsiveness of growing follicles to FSH [80]. Recently AMH has been shown to be one of the most sensitive markers of ovarian reserve [16,77,78,81,17]. Indeed, ovarian reserve refers to quantity and, to some authors, quality of follicles presents in ovaries at a given time[82,83].

Because AMH remains relatively stable throughout the menstrual cycle, it may be a more clinically useful biomarker of ovarian reserve than other more menstrual-phase dependent measures of ovarian reserve (e.g. estradiol, FSH, and inhibin) in cancer patients[81]. Ovarian reserve is also assessed through ultra-sonography imaging by counting of antral follicles count (AFC)[16]. AFC is usually defined as the number of follicles, < 10 mm in diameter detected by ultrasound in the early follicular phase.[84] In young women with cancer, having a fertility preservation procedure, the oocyte retrieval is often less important as attempted,

which suggests an impact on this function [85,86]. As more and more women with breast cancer consider future fertility and pregnancy, so we have determined if and to what extent ovarian reserve is dependent of severity of breast cancer, prior to any therapeutics.

Materials and Methods:

Patients

In this prospective, observational study, (ONCOFERT, CNIL registration number 1763401), we enrolled 186 patients, diagnosed between October 2010 and May 2017 from two French cancer centers: 146 patients came from Cancer Healthcare Institute Antoine Lacassagne (CAL, center 01) in Nice and 40 patients from CHRU of Nancy (CHRUN, center 02) in Nancy.

Characteristics of the patients included age, body mass index (BMI), AMH, AFC and amenorrhea status, and also characteristics of the pathology included TNM stage, SBR grade, estrogen and progesterone receptors expression, HER2 status, Ki67 expression and lymphatic and vascular invasion were summarized in Table 1. Women included in this study were under 42 years old at the diagnosis of their breast cancer. (Figure 1). According to status of this study, no written consent was provided.

Ovarian reserve

Total antral follicle count (AFC) was the sum of antral follicles (2-9 mm) measured from both ovaries. Ultrasound was performed by experienced physicians, only in these two centers. In center 01, the sonography was performed always by the same gynecologist. AMH rate was measured with an electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) using Cobas kit (Roche Diagnostics)[9,87]. We excluded three women because of their AMH's aberrant rate (>30ng/mL).

Statistical methods

Characteristics of the patients and pathologies were described as absolute frequency, relative frequency for qualitative data and as median, extreme, mean, standard deviation for quantitative data.

Comparison between the populations of the 2 centers was performed, for quantitative data, thanks to t-test (or Man-Whitney test if application condition of t-test were not validated) and

thanks to chi² test (or fisher if applications conditions of chi² test were not validated) for qualitative data.
Univariate analysis included the comparison between AMH or CFA and patients or cancer characteristics. These comparisons were performed thank to t-test or Man-Whitney test if application condition of t-test were not validated. Multivariate analysis between AMH or CFA and patients or cancer characteristics adjusted on age were performed thank to linear regression.
All the analyses were performed on R 3.4.0, P-value <0.05, with bilateral hypothesis. Data management was performed according to data management good clinical practice with Ennov clinical® software.

Results:

Population

146 women came from Center 01 and 40 from Center 02. The two populations were comparable. They were aged from 22 to 42 years old at time of breast cancer diagnosis. Mean and median age was 34,4 years. Mean BMI was 22,7 kg.m^2 [15,43-36,83]. The two populations were comparable on each characteristic (Table 1). AMH values were between 0,07 and 15 ng/mL, mean AMH was 3,49 ng/mL. Otherwise, AFC values were between 0 and 28 follicles, and mean AFC was 10,4 follicles. AMH and AFC are related with amenorrhea. Indeed, when the patient was in amenorrhea before any treatment, AMH was significantly lower (1,48 (0,45 [0,1-7]) versus 3,29 (2,2 [0,17-14], p= 0,005). It was the same for AFC (7,14 (3[0-20]) versus 13,1 (12 [0-28], p= 0,013).
AFC was significantly related with the age of the patient: mean AFC was significantly higher when the patient is less than 35 years (p = 0,001). There was a positive correlation between AMH and AFC (Spearman rho 0.57).

Characteristics of breast cancer

According to TNM staging (2010, 7th edition)[25], 50,7% of patients had a breast tumor classified T1 (T1a = 4,7%, T1b = 12,2% et T1c= 32,4%). 41% of patients had a tumor classified >T2 as defined in TNM staging. 61,7% of patients were N0. Otherwise 25% of patients had a triple negative tumor. All patients underwent surgery (mastectomy or conservative treatment like breast conserving surgery).

One hundred forty nine of the 186 patients had a HER2 negative breast carcinoma and 37 were HER2 positive (19.8%) (Table 1).

Variation of ovarian reserve

In univariate analysis: tumor size has no impact on AMH (p = 0,601), and no impact on AFC (p = 0,182). AMH and AFC were not modified by node status (respectively, p = 0,546 and p = 0,295, Table 2).

Other breast cancer's factors like estrogen receptors (ER), and progesterone receptors (PR) did not appear to be associated with any ovarian reserve variation. In fact, if ER were positive, mean AMH was 3,31 ng/mL versus 2,53 ng/mL if negative (p = 0.372). Mean AFC was 12,95 follicles if ER were positive versus 12,69 if ER were negative (p = 0,853). Furthermore, mean AMH was 2,82 ng/mL if PR were positive versus 3,37 ng/mL if negative (p= 0,348). AFC did not differ significantly according to PR status (p = 0,699).
And breast cancer's factors like triple negative breast carcinoma, Ki67, SBR, or lymphatic and vascular invasion did not appear to be related statistically with AMH or AFC (Table 3).

HER2 status and ovarian reserve

Moreover, HER2 could be related with AMH. Indeed, AMH is quietly significantly higher in the group with an overexpression of HER2 (4,2 ng/mL [0,17-13]), versus 2,63 ng/mL ([0,1-12], p=0,052), when the tumor didn't overexpress HER2 (Table 3). In contrary, AFC was not significantly related with HER2 status (14,12 follicles if HER2 was positive versus 12,34 if it was negative (p = 0,666).

In multivariate analysis, with AMH and AFC adjusted on age (cut-off at 35 years old), HER2 is the only breast cancer's factor significantly associated with ovarian reserve, AMH was significantly lower in patients with a positive HER2 status (p = 0,014, Figure 2). This was not the case of AFC (p = 0,855).

Discussion:

Population

In our study, we tried to find a correlation between ovarian reserve and clinical and histological characteristics of breast cancer. Our population of 186 patients, was multi centric and homogenous. Principal breast cancer's characteristics were the same as general population of women with breast cancer. AMH and AFC were correlated and decreased with age. AMH is significantly linked with amenorrhea. Indeed, when women are in amenorrhea before any treatment, AMH and AFC are significantly lower than with women without amenorrhea (respectively p= 0,005 and p = 0,013) and has already been demonstrated [10,15,17,81,84,84,86].

Ovarian reserve and breast cancer

In our study, we showed that principal breast cancer's characteristics like TNM staging or receptor's status did not impact ovarian reserve. AMH and AFC were not significantly impacted by breast cancer's factors excepted HER2 status. Also, Hickey and al. showed that AMH levels did not differ significantly by breast cancer status [88].

But in fertility preservation, patients with cancer exhibited a weaker response to controlled ovarian stimulation (COH) before starting oncological treatment, especially those with hormono-dependent tumors[21,86]. Rudolpho and al has shown that the oocyte yield was significantly lower than in an age-matched group[21,89]. Before that, some studies have shown a weaker response in women with cancer, and especially in breast cancer [73,90,91]. Although the patients with cancer required a significantly higher amount of gonadotropins during COH : the subjects with cancer were still more likely to be poor responders[21]. These findings support of the hypothesis that patients with cancer may have decreased reproductive capacity secondary to their disease. However, in patient with breast cancer, the percentage of mature oocytes was significantly lower and the oocytes were also of poorer quality and had lower fertilization rate[21,89].

Otherwise, hormonal climate is important for breast cancer evolution. In fact, breast cancer cell proliferation is higher during the luteal phase [92,93]that is why women with early menarche had a higher risk to develop a breast cancer[94]. And thus women with ovulatory disorders will have a reduced lifetime exposure to luteal phase hormones which may explain the observed reduction in risk for breast cancer.

AMH and HER2 status

AMH seems to be higher in HER2 positive breast carcinoma (p = 0,014). There was no impact on AFC. HER2 positive breast carcinomas were considered like aggressive tumors before using Trastuzumab (Herceptin®)[95,96], because of the high risk of mortality. These results, with the higher AMH rate in women with HER2 positive breast carcinoma, may be explained by multiple physiological pathways. Our study was quite adapted to understand the exact link between AMH rate and HER2 status, because it could be a complex and indirect relation. But this link may be explained by several cell mechanisms.
First of all, Segev and al. demonstrated the presence of the AMH type II and type I receptors in the breast tissue. These components suggest that these tissues have the molecular machinery necessary to respond to AMH-induced signals, AMH inducing gene expression in breast cell lines in vitro and in the mammary gland in vivo[97–99]. They also proposed that AMH may be a regulator of intracellular signaling events. It was also demonstrated AMH type II receptor expression, in normal breast, human breast fibroadenomas, ductal carcinomas, and cancer cell lines [97].

The effect of AMH was breast cell proliferation, and it is correlated with its ability to induce the NF-κB family of transcription factors and to up-regulate IEX-1S [31,35,100999737,38,100]. Expression of a dominant negative inhibitor of NF-κB (IκB -DN) in breast cancer cells ablated AMH-mediated induction of IEX-1S, inhibition of growth, and induction of apoptosis, indicating that activation of the NF-κB pathway was required for these processes[101,101–103].

In fact, in breast cancer, there is an heterodimerization of HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) with HER1 or HER3, which induces a positive signal for PI3K (Phosphatidylinositide 3-Kinase), Mitogen-activated protein kinases (MAPK) et RAS pathways [104]. The activation of PI3K pathway induces also the activation of NF-κB pathway, which is implicated in cell division, inhibition of apoptosis and metastasis [105]. AMH can have an impact on these pathways by on one side, activating NF-κB pathway, and on the other side inhibiting PTEN (Phosphatase and tensin homolog). In addition, over expression of HER2 induces expression of IL6 by over expression of NF-κB pathway, which contributes to increase transcription of inflammation's protein. This phenomenon promotes production of PAI-1, which is an adverse prognostic factor of breast cancer [106,107]. Besides, TGF-β signaling

leads to urokinase plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activation and metastasis in human breast cancer [102,108,109]. All of these pathways confirms that TGF-β family and also AMH promotes an aggressive breast cancer, by helping body invasion and cell proliferation [108,110,111].

HER2 overexpression will be also promote by other different ways. In fact, mutant PIK3 expression or PTEN loss, cause disrupted epithelial architecture, whereas HER2 overexpression drives strong proliferation cells. Then, overexpression of fatty acid synthase gene in breast cells promotes HER2 and HER3 overexpression [104,112].

Finally overexpression of HER2 may be induced by beta-catenin overexpression, which promotes inflammatory environment [113–115]. Also, there was in breast cancer, several dynamical associations of HER2 and β-catenin and their changes in subcellular localizations driven by stressful situations[116], which had an impact on survival outcome of this cancer. This pro inflammatory climate induces gene mutation and cancer progression.

Conclusion:

The study presents new data on AMH in young breast cancer patients prior to any gonadotoxic treatment. AMH seems to be related with different cell's pathways. In fertility preservation procedure, AFC should be preferred in patients with breast carcinoma because it is not impacted by cancer prognostic factors and it is better correlated with ovarian reserve. Further investigations are necessary to prove a real link between HER2 and AMH. Maybe the circulating AMH promotes HER2 positive breast cancer by different pathways especially by NF-κB, beta-catenin and PI3K pathways.

Tables:

Table 1: Characteristics of patients:

	Center 01 (Nice) Number (%)	Center 02 (Nancy) Number (%)	p-value
pT			0,052
T0	16 (10,8)	0 (0)	
T1	77 (53.3)	15 (37.5)	
T2	44 (30)	22 (54.2)	
T3	9 (5.8)	3 (8.3)	
pN			0,724
N0	92 (62.8)	23 (58.6)	
N1	41 (28.1)	15 (37.9)	
N2	11 (7.4)	2 (3.4)	
N3	3 (1.7)	0 (0)	
pM			0,005
M0	144 (99)	34 (85)	
M1	2 (1)	6 (15)	
SBR			0.141
1	14 (9.5)	0 (0)	
2	53 (36.5)	12 (32.3)	
3	79 (54)	28 (67.7)	
Estrogen receptor			0.242
Negative	47 (32.1)	18 (45.2)	
Positive	99 (67.9)	22 (54.8)	
Progesterone receptor			0.096
Negative	54 (37)	22 (54.8)	
Positive	92 (63)	18 (45.2)	
HER2			0.701
Negative	116 (79.4)	33 (82.5)	
Positive	30 (20.5)	7 (17.5)	
Triple negative			0.109
Negative	33 (22.7)	16 (38.7)	
Positive	113 (77.3)	24 (61.3)	
ki67%			0.085
ki67≤20	60 (40.9)	8 (20)	
ki67>20	86 (59.1)	32(80)	
Lymphatic or vascular invasion			1
Negative	90 (61.6)	24 (61)	
Positive	56 (38.4)	16 (39)	
Age			<0.001
mean(SD)	35.1 (4.6)	31.8 (4.2)	
BMI			0.173
median(IQR)	22 (19.8,23.7)	22.5 (20.3,28.1)	
AFC			0.837
mean(SD)	11.3 (6.7)	12 (4.9)	
AMH			0.749
median(IQR)	2.1 (1.4.5)	2.6 (1.6,3.4)	

Table 2: Univariate analysis according to TMN staging:

TNM Staging	AMH (ng/mL)	p values	AFC	p values
T		0,601		0,182
T0	2,89 (1,7 [0,38-14])		11,71 (12 [8-18])	
T1	3,47 (2,4 [0,1-13])		12,33 (12 [0-22])	
T2	2,71 (1,9 [0,17-9,5])		12,92 (12 [0-28])	
T3	2,9 (2,9 [0,4-5,6])		20 (19 [13-24])	
N		0,546		0,295
N0	2,86 (1,7 [0,1-12])		12,3 (12 [0-24])	
N+	3,6 (2,5 [0,17-14])		13,9 (14 [0-28])	
M		NS		NS
M0	3,12 (2,2 [0,1-14])	(too small sample)	13,12 (12 [0-28])	(too small sample)
M+	1,65 (1,6 [0,4-2,9])		10 (10 [10])	

7th edition of TNM staging of Breast cancer[25].

AMH: Anti mullerian hormone

AFC: Antral follicle count

Table 3: Univariate analysis according to tumor's grading and amenorrhea status:

	AMH (ng/mL)	p value	AFC	p value
SBR Grade		0,91		0,809
grade 1	3,07 (1,8 [0,4-9,5])		13,9 (12 [7-24])	
grade 2	3,05 (2,2 [0,1-13])		12,87 (13 [0-24])	
grade 3	3,01 (2,2 [0,17-14])		12,49 (12 [1-28])	
Estrogen receptor				
ER +	3,31 (2,3 [0,1-14])	0,372	12,95 (12 [0-28])	0,853
ER -	2,53 (1,8 [0,17-11])		12,69 (12 [4-23])	
Progesterone receptor				
PR +	2,82 (2 [0,1-13])	0,348	12,6 (12 [0-28])	0,699
PR -	3,37 (2,8 [0,17-14])		13,12 (12 [2-23])	
HER status				
HER2 +	4,2 (3 [0,17-13])	0,052	14,12 (12 [0-22])	0,666
HER2 -	2,63 (1,9 [0,1-12])		12,34 (15 [0-20])	
TNBC	2,28 (1,7 [0,17-6,8])	0,28	12,3 (12 [5-23])	0,677
Non TNBC	3,34 (2,3 [0,1-14])		2,4 (0,65 [0-3,1])	
Ki67 ≤ 20%	3,13 (2,1 [0,1-13])	0,655	13,09 (12 [0-24])	0,837
Ki67>20%	3,27 (2,7 [0,17-14])		12,77 (12 [0-28])	
LVI +	2,79 (2,2 [0,17-7])	0,682	12,15 (10 [0-28])	0,381
LVI -	3,29 (2,3 [0,17-14])		13,5 (13 [1-24])	
Amenorrhea +	1,48 (0,45 [0,1-7])	0,005	7,14 (3 [0-20])	0,013
Amenorrhea -	3,29(2,2 [0,17-14])		13,1 (12 [0-28])	

SBR grade[26] : Scaff - Bloom and Richardson grading, ER : Estrogen receptors, PR : Progesterone receptors, HER2 + : overexpression of Human Epidermal Growth factor receptor 2, HER2 - : normal expression of Human Epidermal Growth factor receptor 2, TNCB : Triple negative breast cancer, Ki67% : Ki-67 nuclear antigen, LVI : lymphatic and vascular invasion.

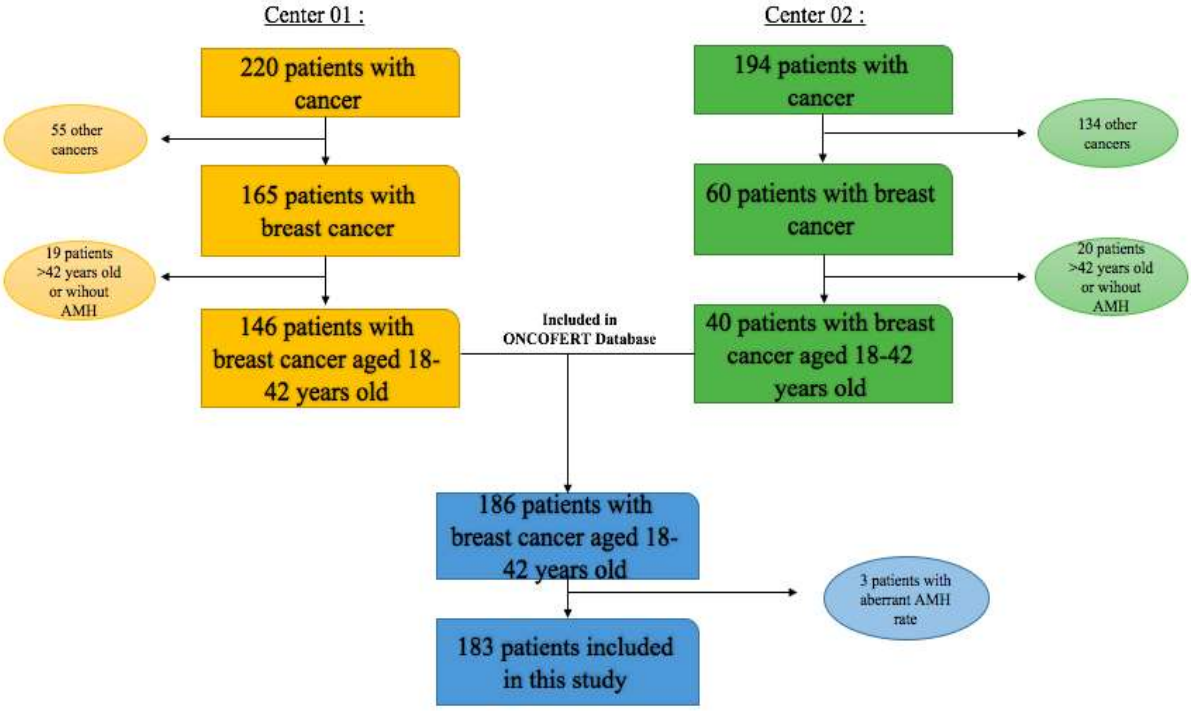
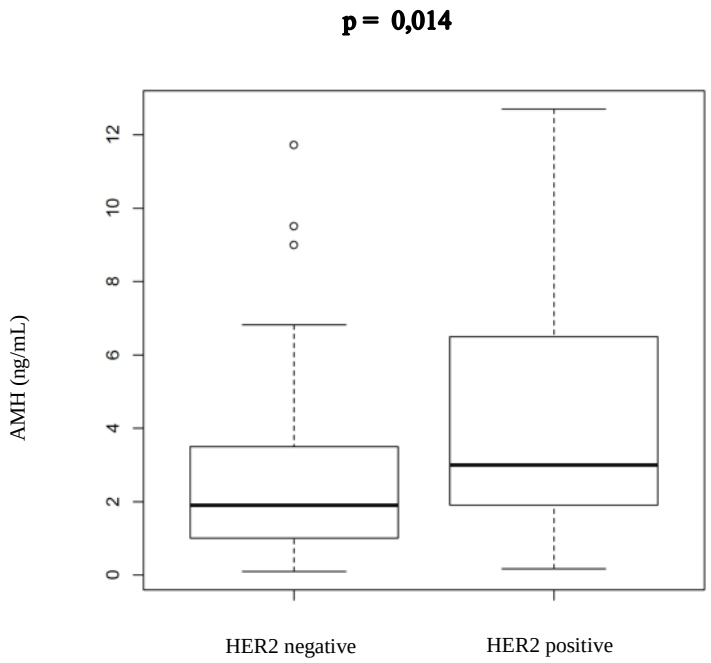


Figure 1 : Flow chart



<u>Figure 2</u> : Adjusted on age, AMH in HER2 positive or negative breast carcinoma

VI. CONCLUSIONS

1) LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE :

1.1. Les résultats de l'étude :

Notre cohorte comptait 186 patientes dont 146 patientes sont issues de la cohorte niçoise et 40 de celle de Nancy. Toutes les patientes étaient âgées de 22 à 42ans avec une moyenne et une médiane d'âge à 34,4 ans. L'IMC moyen est de 22,66 kg/m^2 (15,43-36,83 kg/m^2). Trois patientes ont été exclues car les valeurs de l'AMH semblaient être aberrantes (>30ng/mL).
Sur le plan des caractéristiques cliniques du cancer, la cohorte est semblable à celle de la population générale malade :

- 50,7% des patientes ont des tumeurs classées T1 (T1a = 4,7%, T1b = 12,2% et T1c = 32,4%).
- 41% des patientes ont une tumeur classée >T2 selon la classification TNM.
- Concernant l'invasion lymphatique : 61,7% des patientes sont indemnes sur le plan ganglionnaire (N0). Et 25% des patientes ont une tumeur triple négative.
- 128 patientes sur 186 ont une tumeur ne sur exprimant pas HER2 et 34 ont un statut HER2 positif.

En premier lieu, il a été effectué une analyse *univariée*, évaluant l'impact de chaque facteur histopronostique (clinique ou anatomopathologique), sur les marqueurs de la réserve ovarienne (RO). Il en ressort les résultats suivants (Tableaux 1 et 2) :

- *Sur le plan clinique* : La taille de la tumeur n'a d'impact sur aucun des marqueurs de la réserve ovarienne (p = 0,601 pour l'AMH et p = 0,182 pour le CFA). Il en est de même pour le statut ganglionnaire (p = 0,546 pour l'AMH et p= 0,295 pour le CFA). L'échantillon est trop petit pour l'évaluer l'impact des métastases sur les marqueurs de la RO.

- *Sur le plan anatomopathologique* : les récepteurs à l'œstrogène (RE) et la progestérone (RP) ne semblent pas avoir d'impact sur l'AMH (AMH = 3,31ng/mL si RE positifs versus 2,53ng/mL si négatifs (p = 0.372) ; et AMH = 2,82ng/mL si RP positifs versus 3,37ng/mL si négatifs (p = 0,348)).

- HER2 peut avoir un impact sur l'AMH. En effet, l'impact sur l'AMH est tend vers la significativité, et l'AMH semble plus élevée chez les patientes avec une tumeur HER2 positive : 4,2ng/mL (0,17-13) contre 2,63 ng/mL (0,1-12) (p = 0,052). Par ailleurs, il n'existe pas d'impact de HER2 sur le CFA.

-Les autres facteurs histopronostiques, comme le grade SBR, le Ki67, et l'invasion vasculaire ne semblent pas avoir d'impact sur l'AMH ou le CFA (aucun résultat n'est significatif).

L'analyse *multivariée* a permis l'ajustement de l'AMH et du CFA selon l'âge de la patiente. Le cut-off de l'âge à 35ans a été choisi car il semblerait que la qualité et la quantité ovocytaire commencent à décliner chez la femme à cet âge [117]. Ce déclin s'accentue encore d'avantage vers 37ans (Schéma n°10).

Compte tenu de l'âge de la patiente, le statut HER2 positif est le seul facteur histopronostique du cancer du sein qui est significativement lié à l'AMH (en tenant compte de l'âge) : l'AMH est plus élevée chez les patientes avec une tumeur HER2+ (4,2ng/mL contre 2,63ng/mL (p = 0,014)), ce qui n'est pas le cas du CFA (p = 0,855).

1.2. Discussion des résultats :

Dans les tumeurs HER2 positives, l'AMH semble être augmentée sans impact sur le CFA (p=0,014). Ce résultat semble être contraire aux attentes, puisqu'il a été démontré que plus un cancer est agressif, plus la gamétogénèse semble être altérée [85,86].

Néanmoins, notre étude ne semble pas être la plus adaptée pour prouver un lien solide, car celui peut être complexe et surtout indirect. Toutefois, ces résultats peuvent être expliqués par des phénomènes moléculaires et par l'implication des voies cellulaires physiologiques et pathologiques liées au cancer.

D'une part, Segev avait prouvé que le tissu mammaire dispose de récepteurs à l'AMH (AMH-RII), il en avait alors déduit que la cellule mammaire disposait bien de la machinerie cellulaire adéquate pour répondre au stimuli déclenchés par la fixation de l'AMH à son récepteur [97].

Ensuite, il a démontré que AMH induisait l'apoptose des cellulaires cancéreuses dans le tissu mammaire (et prostatique), en utilisant la voie cellulaire de NF-κB. Lorsque la voie canonique

est active elle est impliquée dans la transcription des gènes. L'AMH empêche cette voie en favorisant la sécrétion de IEX-1S, facteur inhibiteur de la transcription et donc empêchant la division cellulaire, et favorisant l'apoptose des cellules cancéreuses mammaires [98,99,118].

D'autre part, nous remarquons que l'augmentation de l'AMH, en tenant compte de l'âge, est significative seulement pour les tumeurs agressives tels que les tumeurs sur exprimant HER2 (et tend à la significativité pour les tumeurs triples négatives).

Ceci peut être expliqué par la communication des voies cellulaires HER2 et PI3K. En effet, dans le cancer du sein, HER2 active une cascade de signalisation s'il est sous forme d'hétérodimère. L'homodimère HER2 n'a pas de ligand spécifique. L'hétérodimérisation de HER2 avec HER1/3 engendre alors, la cascade de signalisation, en activant la voie cellulaire des PI3K, MAPK et la voie RAS, permettant à la cellule cancéreuse de proliférer.

Cette cascade de signalisation engendre par ailleurs, la sur activation de la voie NF-κB [102], ce qui augmente encore le signal pour la division cellulaire, la résistance à l'apoptose, et la progression métastatique (Schéma n°11) [104,105,112].

De plus, le blocage de la voie PTEN par l'AMH, contrebalance encore d'avantage l'effet anti-tumoral de l'AMH : PTEN étant l'inhibiteur de la voie des PI3K, son action n'est plus possible à cause de l'augmentation du taux d'AMH, ce qui accentue l'effet pro tumoral de NF-κB en cas d'hyper expression de HER2 [97,119,120].

Par ailleurs, le climat inflammatoire secondaire au cancer, active aussi la voie de NF-κB.

Les interleukines 1, 2, et 6 (IL 1, 2, 6) sont celles qui font la promotion de la voie NF-κB. Cette dernière active à son tour des voies cellulaires spécifiques donnant le pouvoir métastatique de la tumeur. De ce fait, le rapport uPA/PAI-1 augmente, ce qui témoigne de l'activation des métalloprotéases (MMP 2-3-9) permettant la destruction de la matrice extracellulaire, et donc la circulation des cellules malignes [107,109] (schéma n°12).

Pour finir, la sur expression de HER2, dans le cancer du sein, entraine la sur activation de la voie β-catenine /WNT, ce qui accentue le climat pro-inflammatoire, ainsi responsable de mutations intra-tumorales, rendant la tumeur encore plus agressive et difficile à traiter [115,121].

1.3. Les limites de l'étude :

Notre étude présente deux principales limites : la taille de l'échantillon étudié et l'absence de preuve biologique de notre théorie de cette communication cellulaire.

Le nombre de patientes de notre cohorte est suffisant pour montrer un impact de HER2 sur la réserve ovarienne. Cependant, pour que l'impact statistique soit plus grand, un échantillon plus important serait bienvenu.

Par ailleurs, notre étude ne présente pas preuve moléculaire de l'interaction entre les différentes voies cellulaires. Toutefois ce genre d'étude nécessite des financements importants.

2) LES CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE :

Compte tenu de tous ces éléments, l'augmentation de l'AMH chez les patientes atteintes de tumeurs HER2 positives, semble dans un premier temps participer à la voie anti tumorale. La machinerie cellulaire, sera probablement recrutée par les cellules cancéreuses une fois que celles-ci aura acquis trop de mutations pour rentrer en apoptose.

Devant ces résultats, nous pouvons admettre que l'AMH peut être artificiellement majorée par le phénomène cancéreux, et donc ne plus être le reflet exact de la réserve ovarienne, chez les patientes atteintes de cancer du sein surexprimant HER2.

Ces éléments mettent donc en péril une évaluation fiable de la RO en vue d'une préservation de fertilité par récolte ovocytaire. Compte tenu des enjeux importants, cette approximation n'est pas acceptable, il sera donc préférable d'évaluer la RO en se fiant plutôt à la valeur du CFA afin de mieux choisir la dose initiale de gonadotrophine.

VII. OUVERTURE

Le cancer du sein est une pathologie relativement fréquente chez les femmes en âge de procréer (10% des cancers du sein). Le taux de survie à 5 ans est excellent, et les thérapeutiques de premiers recours mises en œuvre dans le cadre du projet de soin ne sont pas sans conséquence sur la fertilité de la femme.

Comme nous l'avons vu, aucune donnée spécifique n'existe encore sur la réserve ovarienne, (mesurée par l'AMH sérique et le CFA échographique), et ses variations en fonction du stade du cancer, chez ces patientes. Enfin, compte tenu des données décrites dans notre étude, et du champ d'interrogation qu'elle ouvre, il serait intéressant d'étudier de plus près la machinerie de la cellule cancéreuse. En effet Segev avait décrit des récepteurs de l'AMH au sein des cellules cancéreuses mammaires, mais la communication entre ces dernières et l'AMH n'a pas été encore établie. C'est pourquoi, il serait intéressant d'étudier ces voies de communication cellulaires, afin de mieux comprendre le fonctionnement de cellules malignes, ce qui permettrait éventuellement d'ouvrir le champ de nouvelles thérapeutiques.

VIII. RÉFÉRENCES

1. D'ancona, U. Sexual differentiation of the gonad and the sexualization of the germ cells in teleosts. *Nature* **156,** 603 (1945).

2. Mishina, Y. *et al.* Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes Dev.* **10,** 2577–2587 (1996).

3. Hamilton, T. H. Sexual differentiation of the Mullerian ducts of the chick embryo. *Nature* **193,** 88–89 (1962).

4. Kalmus, H. & Smith, C. A. Evolutionary origin of sexual differentiation and the sex-ratio. *Nature* **186,** 1004–1006 (1960).

5. Kurilo, L. F. [Folliculogenesis in the prenatal period of human development]. *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* **79,** 63–69 (1980).

6. Psaroudakis, D., Hirsch, M. & Davis, C. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **26,** 266–274 (2014).

7. Park, J.-Y. & Nam, J.-H. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *The Oncologist* **20,** 270–278 (2015).

8. Brännström, M. *et al.* Livebirth after uterus transplantation. *Lancet Lond. Engl.* **385,** 607–616 (2015).

9. Deeks, E. D. Elecsys(®) AMH Assay: A Review in Anti-Müllerian Hormone Quantification and Assessment of Ovarian Reserve. *Mol. Diagn. Ther.* **19,** 245–249 (2015).

10. van Rooij, I. a. J. *et al.* Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **17,** 3065–3071 (2002).

11. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789206. (Accessed: 25th April 2018)

12. Chen, H., Li, J., Cui, T. & Hu, L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008018 (2011). doi:10.1002/14651858.CD008018.pub2

13. Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. - PubMed - NCBI. Available at: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/18955375. (Accessed: 15th September 2018)

14. van der Kaaij, M. A. E. *et al.* Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30,** 291–299 (2012).

15. Bath, L. E., Wallace, W. H. B., Shaw, M. P., Fitzpatrick, C. & Anderson, R. A. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **18,** 2368–2374 (2003).

16. Styer, A. K. & Toth, T. L. Antral follicle count in clinical practice: building the bridge from ovarian reserve to in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* **95,** 480-481; discussion 484-485 (2011).

17. Zec, I., Tislaric-Medenjak, D., Megla, Z. B. & Kucak, I. Anti-Müllerian hormone: a unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans. *Biochem. Medica* **21,** 219–230 (2011).

18. Oktay, K. *et al.* Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91,** 3885–3890 (2006).

19. von Wolff, M. *et al.* Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch. Gynecol. Obstet.* **284,** 427–435 (2011).

20. Dow, K. H. & Kuhn, D. Fertility options in young breast cancer survivors: a review of the literature. *Oncol. Nurs. Forum* **31,** E46-53 (2004).

21. Domingo, J. *et al.* Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil. Steril.* **97,** 930–934 (2012).

22. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil. Steril.* **101,** 1237–1243 (2014).

23. Gonzalez-Angulo, A. M. *et al.* Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* **103,** 2466–2472 (2005).

24. Fisher, B., Slack, N. H. & Bross, I. D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* **24,** 1071–1080 (1969).

25. Sinn, H.-P., Helmchen, B. & Wittekind, C. H. [TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition]. *Pathol.* **31,** 361–366 (2010).

26. Amat, S. *et al.* Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Oncol.* **20,** 791–796 (2002).

27. Kontzoglou, K. *et al.* Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology* **84,** 219–225 (2013).

28. Samaan, N. A. *et al.* Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* **47,** 554–560 (1981).

29. Slamon, D. J. *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235,** 177–182 (1987).

30. Robson, M. *et al.* BRCA-associated breast cancer in young women. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **16,** 1642–1649 (1998).

31. Ioannidis, J. P. A., Katsifis, G. E., Tzioufas, A. G. & Moutsopoulos, H. M. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **29,** 2129–2135 (2002).

32. Tham, Y.-L. *et al.* The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am. J. Clin. Oncol.* **30,** 126–132 (2007).

33. Ferté-Delbende, C., Catteau-Jonard, S., Barrière, P. & Dewailly, D. [Evaluation of the ovarian reserve]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **39,** S27-33 (2010).

34. Ceccarelli, C., Bencivelli, W., Morciano, D., Pinchera, A. & Pacini, F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86,** 3512–3515 (2001).

35. Koyama, H., Wada, T., Nishizawa, Y., Iwanaga, T. & Aoki, Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* **39,** 1403–1409 (1977).

36. Byrne, J. *et al.* Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **166,** 788–793 (1992).

37. Lee, S. J. *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24,** 2917–2931 (2006).

38. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil. Steril.* **83,** 1622–1628 (2005).

39. Lee, S. *et al.* Anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone. *J. Assist. Reprod. Genet.* **28,** 651–656 (2011).

40. Larsen, E. C., Müller, J., Schmiegelow, K., Rechnitzer, C. & Andersen, A. N. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88,** 5307–5314 (2003).

41. Larsen, E. C., Müller, J., Rechnitzer, C., Schmiegelow, K. & Andersen, A. N. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **18,** 417–422 (2003).

42. Franke, H. R., Smit, W. M. & Vermes, I. Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **20,** 274–278 (2005).

43. Falcone, T. & Bedaiwy, M. A. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **17,** 21–26 (2005).

44. Anderson, R. A., Themmen, A. P. N., Al-Qahtani, A., Groome, N. P. & Cameron, D. A. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **21,** 2583–2592 (2006).

45. Meistrich, M. L. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **8,** 8–10 (1993).

46. O'Flaherty, C., Vaisheva, F., Hales, B. F., Chan, P. & Robaire, B. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **23,** 1044–1052 (2008).

47. Wallace, W. H. B., Anderson, R. A. & Irvine, D. S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* **6,** 209–218 (2005).

48. Arnon, J., Meirow, D., Lewis-Roness, H. & Ornoy, A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum. Reprod. Update* **7,** 394–403 (2001).

49. Jégou, B., Velez de la Calle, J. F. & Bauché, F. Protective effect of medroxyprogesterone acetate plus testosterone against radiation-induced damage to the reproductive function of male rats and their offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88,** 8710–8714 (1991).

50. Mughal, S. K., Myazin, A. E., Zhavoronkov, L. P., Rubanovich, A. V. & Dubrova, Y. E. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PloS One* **7,** e41300 (2012).

51. Barber, R. C. *et al.* Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* **25,** 7336–7342 (2006).

52. Robbins, W. A. *et al.* Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat. Genet.* **16,** 74–78 (1997).

53. Wang, E. T. *et al.* BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertil. Steril.* **102,** 1723–1728 (2014).

54. Sénéchal, C. & Rousset-Jablonski, C. [Should a systematic fertility preservation be proposed to healthy women carrying a BRCA1/2 mutation?]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **43,** 800–805 (2015).

55. Michaelson-Cohen, R. *et al.* BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* **24,** 233–237 (2014).

56. Grynberg, M. *et al.* Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **31,** 623–629 (2016).

57. Quinn, M. M., Cakmak, H., Letourneau, J. M., Cedars, M. I. & Rosen, M. P. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **32,** 568–574 (2017).

58. Alvarez, R. M. & Ramanathan, P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* (2016). doi:10.1093/humrep/dew158

59. Pereira, N. *et al.* Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **32,** 823–826 (2016).

60. Zhang, C.-J., Zhang, Y., Hu, G.-Z. & Diao, H. Twin delivery after IVF-ET with variable dose letrozole-FSH protocol of lower estradiol in a patient previously treated for breast cancer: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **37,** 278–281 (2016).

61. Chabbert-Buffet, N. *et al.* Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg. Oncol.* **19,** e47-55 (2010).

62. Margulies, A.-L. *et al.* [Pregnancy after breast cancer: an update]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **41,** 418–426 (2012).

63. Hartman, E. K. & Eslick, G. D. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **160,** 347–360 (2016).

64. Belaisch-Allart, J. *et al.* [Social egg freezing: which problems?]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **41,** 518–520 (2013).

65. Gleicher, N., Kushnir, V. A. & Barad, D. H. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* **13,** 34 (2015).

66. Conway, G. S. Premature ovarian failure. *Br. Med. Bull.* **56,** 643–649 (2000).

67. Grande, M. *et al.* The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **27,** 3109–3117 (2012).

68. Tsutsumi, M. *et al.* Age-related decrease of meiotic cohesins in human oocytes. *PloS One* **9,** e96710 (2014).

69. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine & Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil. Steril.* **99,** 37–43 (2013).

70. Vaughan, D. A. *et al.* How many oocytes are optimal to achieve multiple live births with one stimulation cycle? The one-and-done approach. *Fertil. Steril.* **107,** 397–404.e3 (2017).

71. Milachich, T. & Shterev, A. Are there optimal numbers of oocytes, spermatozoa and embryos in assisted reproduction? *JBRA Assist. Reprod.* **20,** 142–149 (2016).

72. Loren, A. W. *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31,** 2500–2510 (2013).

73. Agarwal, A. & Said, T. M. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod. Biomed. Online* **9,** 673–679 (2004).

74. Walker, R. A., Lees, E., Webb, M. B. & Dearing, S. J. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br. J. Cancer* **74,** 1796–1800 (1996).

75. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. Available at: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3465532/. (Accessed: 7th December 2017)

76. Peigné, M. & Decanter, C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* **12,** 26 (2014).

77. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789206. (Accessed: 25th April 2018)

78. Tremellen, K. P., Kolo, M., Gilmore, A. & Lekamge, D. N. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **45,** 20–24 (2005).

79. Baarends, W. M. *et al.* Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* **136,** 4951–4962 (1995).

80. Carlsson, I. B. *et al.* Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **21,** 2223–2227 (2006).

81. Lie Fong, S. *et al.* Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **24,** 982–990 (2009).

82. Dewailly, D. *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update* **20,** 370–385 (2014).

83. Tal, R., Tal, O., Seifer, B. J. & Seifer, D. B. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* **103,** 119–130.e3 (2015).

84. Lambalk, C. B. *et al.* Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **19,** 1055–1059 (2004).

85. Kedem, A. *et al.* Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. *J. Assist. Reprod. Genet.* (2018). doi:10.1007/s10815-018-1153-1

86. Tsampras, N., Roberts, S. A., Gould, D. & Fitzgerald, C. T. Ovarian response to controlled ovarian stimulation for fertility preservation before oncology treatment: A retrospective cohort of 157 patients. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* **27,** e12797 (2018).

87. Gassner, D. & Jung, R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin. Chem. Lab. Med.* **52,** 1143–1152 (2014).

88. Hickey, M., Peate, M., Saunders, C. M. & Friedlander, M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum. Reprod. Update* **15,** 323–339 (2009).

89. Quintero, R. B., Helmer, A., Huang, J. Q. & Westphal, L. M. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil. Steril.* **93,** 865–868 (2010).

90. Schenker, J. G., Meirow, D. & Schenker, E. Stress and human reproduction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **45,** 1–8 (1992).

91. Pal, L. *et al.* Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **13,** 1837–1840 (1998).

92. Masters, J. R., Drife, J. O. & Scarisbrick, J. J. Cyclic Variation of DNA synthesis in human breast epithelium. *J. Natl. Cancer Inst.* **58,** 1263–1265 (1977).

93. Meyer, J. S. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age, and oral contraceptive hormones. *Hum. Pathol.* **8,** 67–81 (1977).

94. Bjelland, E. K., Hofvind, S., Byberg, L. & Eskild, A. The relation of age at menarche with age at natural menopause: a population study of 336 788 women in Norway. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **33,** 1149–1157 (2018).

95. Danese, M. D., Lalla, D., Brammer, M., Doan, Q. & Knopf, K. Estimating recurrences prevented from using trastuzumab in HER-2/neu-positive adjuvant breast cancer in the United States. *Cancer* **116,** 5575–5583 (2010).

96. Campiglio, M. *et al.* Increased overall survival independent of RECIST response in metastatic breast cancer patients continuing trastuzumab treatment: evidence from a retrospective study. *Breast Cancer Res. Treat.* **128,** 147–154 (2011).

97. Segev, D. L. *et al.* Mullerian inhibiting substance regulates NFkappaB signaling and growth of mammary epithelial cells in vivo. *J. Biol. Chem.* **276,** 26799–26806 (2001).

98. Segev, D. L. *et al.* Mullerian-inhibiting substance regulates NF–κB signaling in the prostate in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99,** 239–244 (2002).

99. Hoshiya, Y. *et al.* Mullerian Inhibiting Substance induces NFkB signaling in breast and prostate cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* **211,** 43–49 (2003).

100. Arlt, A. *et al.* IEX-1 directly interferes with RelA/p65 dependent transactivation and regulation of apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* **1783,** 941–952 (2008).

101. Kendellen, M. F., Bradford, J. W., Lawrence, C. L., Clark, K. S. & Baldwin, A. S. Canonical and non-canonical NF-κB signaling promotes breast cancer tumor-initiating cells. *Oncogene* **33,** 1297–1305 (2014).

102. Liu, M. *et al.* The canonical NF-kappaB pathway governs mammary tumorigenesis in transgenic mice and tumor stem cell expansion. *Cancer Res.* **70,** 10464–10473 (2010).

103. Mittal, A., Papa, S., Franzoso, G. & Sen, R. NF-kappaB-dependent regulation of the timing of activation-induced cell death of T lymphocytes. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **176,** 2183–2189 (2006).

104. Hermanto, U., Zong, C. S. & Wang, L. H. ErbB2-overexpressing human mammary carcinoma cells display an increased requirement for the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in anchorage-independent growth. *Oncogene* **20,** 7551–7562 (2001).

105. Yakes, F. M. *et al.* Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt Is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res.* **62,** 4132–4141 (2002).

106. Alberti, C. *et al.* Ligand-dependent EGFR activation induces the co-expression of IL-6 and PAI-1 via the NFkB pathway in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Oncogene* **31,** 4139–4149 (2012).

107. Duffy, M. J., McGowan, P. M., Harbeck, N., Thomssen, C. & Schmitt, M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res. BCR* **16,** 428 (2014).

108. Massagué, J. TGF-beta signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.* **67,** 753–791 (1998).

109. Lang, D. S. *et al.* Transforming growth factor-beta signaling leads to uPA/PAI-1 activation and metastasis: a study on human breast cancer tissues. *Pathol. Oncol. Res. POR* **20,** 727–732 (2014).

110. Derynck, R., Akhurst, R. J. & Balmain, A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat. Genet.* **29,** 117–129 (2001).

111. Wakefield, L. M. & Roberts, A. B. TGF-beta signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **12,** 22–29 (2002).

112. Vazquez-Martin, A., Colomer, R., Brunet, J., Lupu, R. & Menendez, J. A. Overexpression of fatty acid synthase gene activates HER1/HER2 tyrosine kinase receptors in human breast epithelial cells. *Cell Prolif.* **41,** 59–85 (2008).

113. Liu, W., Yuan, J., Liu, Z., Zhang, J. & Chang, J. Label-Free Quantitative Proteomics Combined with Biological Validation Reveals Activation of Wnt/β-Catenin Pathway Contributing to Trastuzumab Resistance in Gastric Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **19,** (2018).

114. Ma, X. *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes are associated with β-catenin overexpression in breast cancer. *Cancer Biomark. Sect. Dis. Markers* **21,** 639–650 (2018).

115. A83-01 inhibits TGF-β-induced upregulation of Wnt3 and epithelial to mesenchymal transition in HER2-overexpressing breast cancer cells. - PubMed - NCBI. Available at: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/28337662. (Accessed: 25th July 2018)

116. Cuello-Carrión, F. D. *et al.* HER2 and β-catenin protein location: importance in the prognosis of breast cancer patients and their correlation when breast cancer cells suffer stressful situations. *Clin. Exp. Metastasis* **32,** 151–168 (2015).

117. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil. Steril.* **101,** 633–634 (2014).

118. Segev, D. L. *et al.* Mullerian inhibiting substance inhibits breast cancer cell growth through an NFkappa B-mediated pathway. *J. Biol. Chem.* **275,** 28371–28379 (2000).

119. Weng, L. P., Smith, W. M., Brown, J. L. & Eng, C. PTEN inhibits insulin-stimulated MEK/MAPK activation and cell growth by blocking IRS-1 phosphorylation and IRS-1/Grb-2/Sos complex formation in a breast cancer model. *Hum. Mol. Genet.* **10,** 605–616 (2001).

120. Weng, L. P. *et al.* PTEN suppresses breast cancer cell growth by phosphatase activity-dependent G1 arrest followed by cell death. *Cancer Res.* **59,** 5808–5814 (1999).

121. Niu, L.-G., He, J.-J., Wang, K., Zhang, W. & Zhou, C. [Abnormal expression of beta-catenin and E-cadherin in Her2-positive breast cancer and its implications]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* **29,** 2237–2240 (2009).

IX. ANNEXES

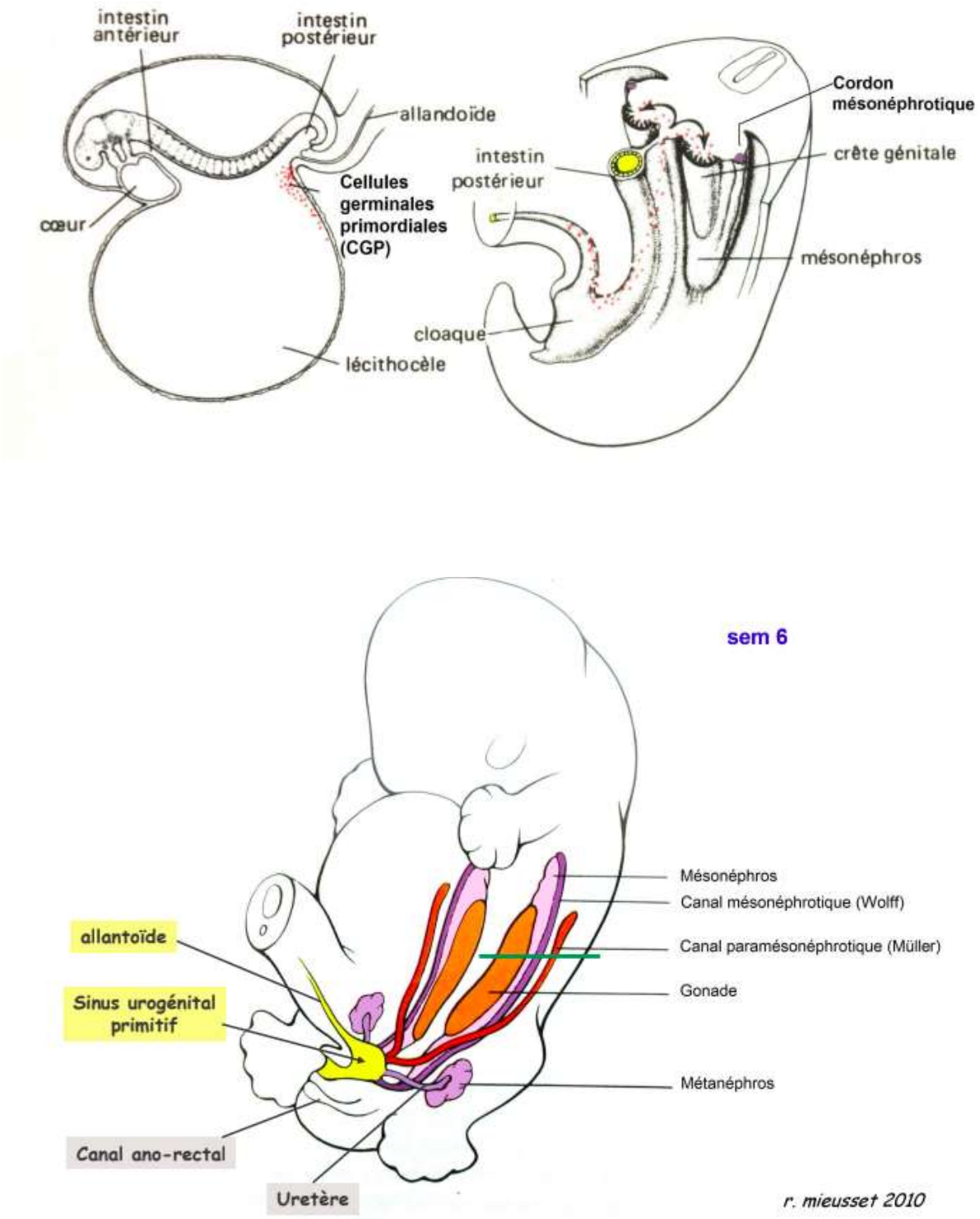


Figure 1 : La gonade au stade indifférenciée

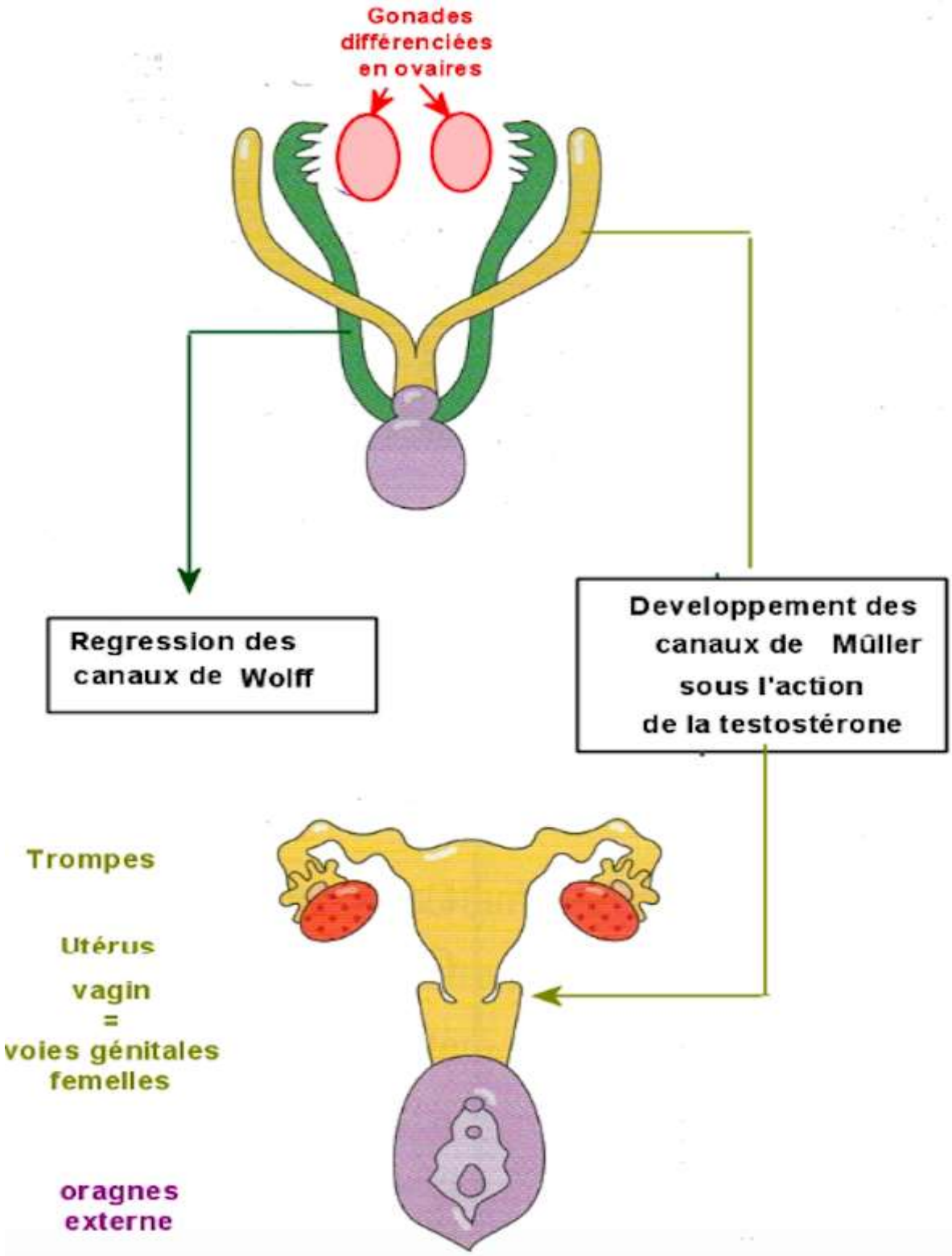


Figure 2 : La différenciation sexuelle en gonade femelle

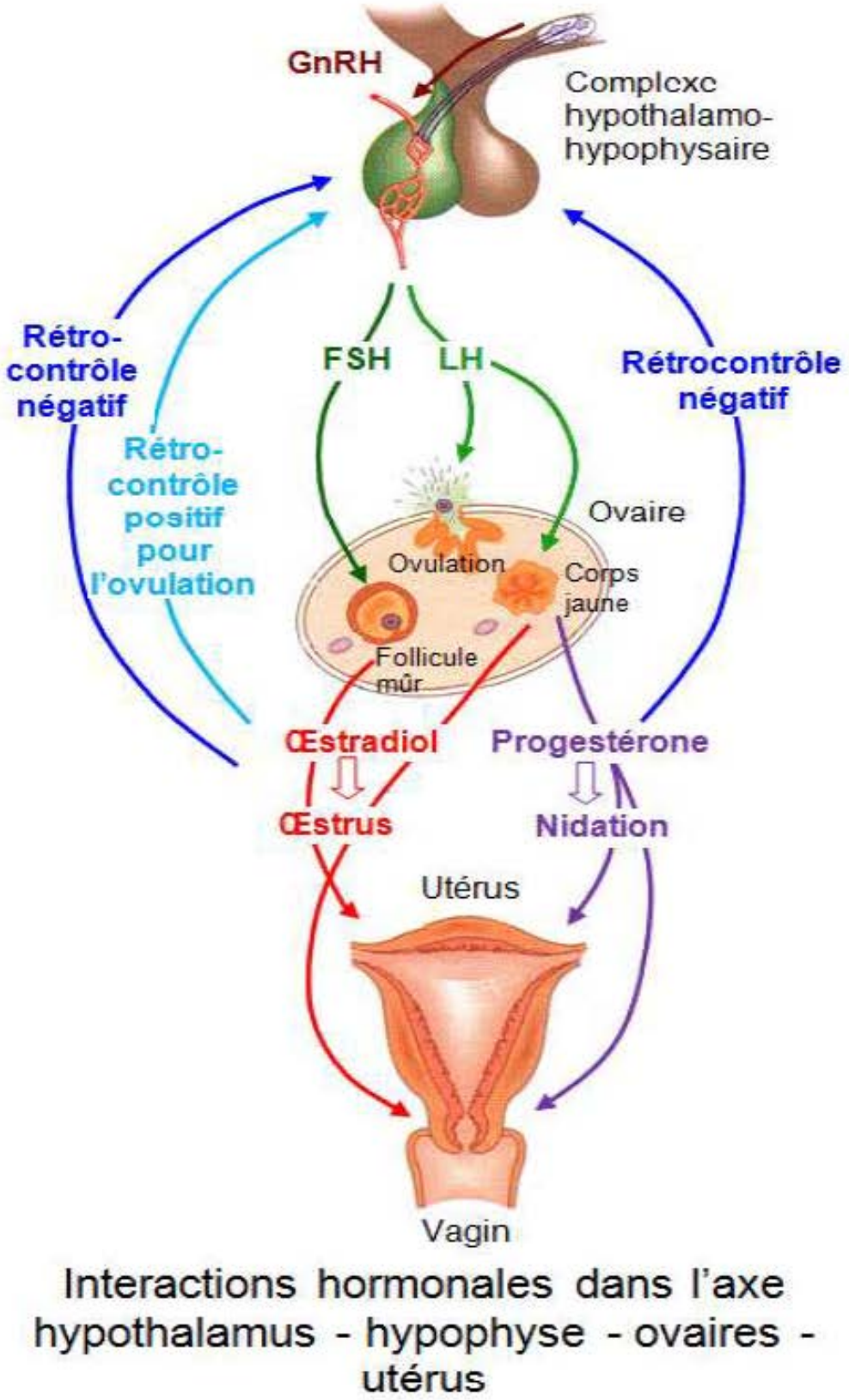


Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien :

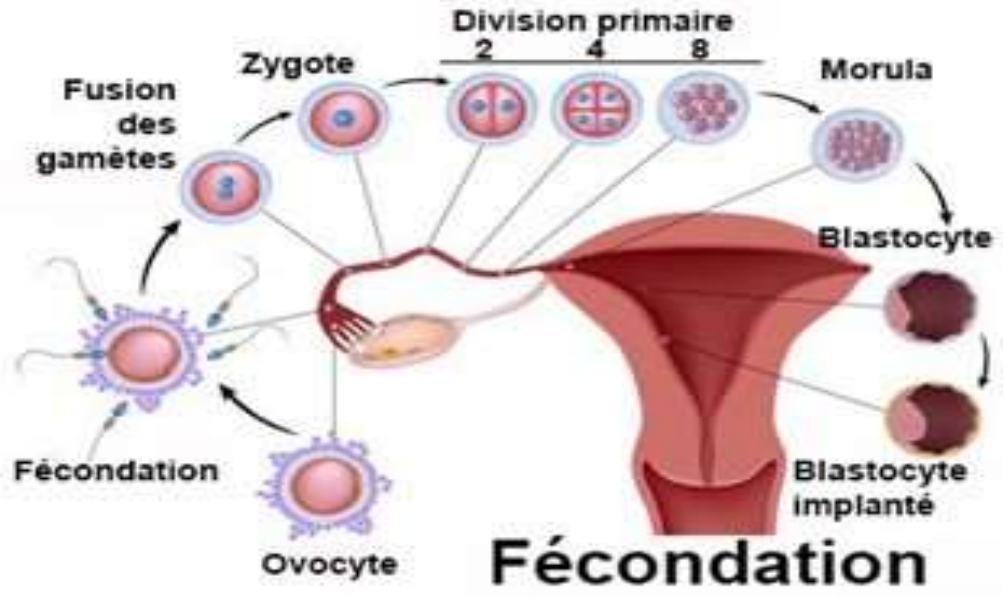


Figure 4 : La fécondation nécessite une cavité utérine et des trompes indemnes

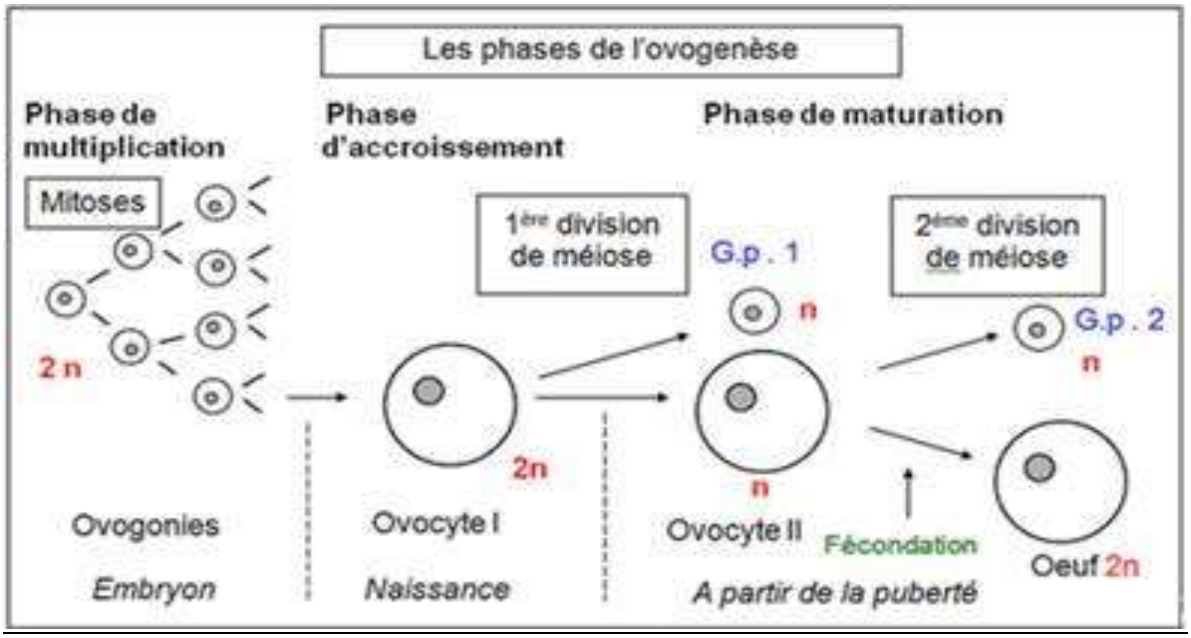


Figure 5 : Les phases de l'ovogenèse

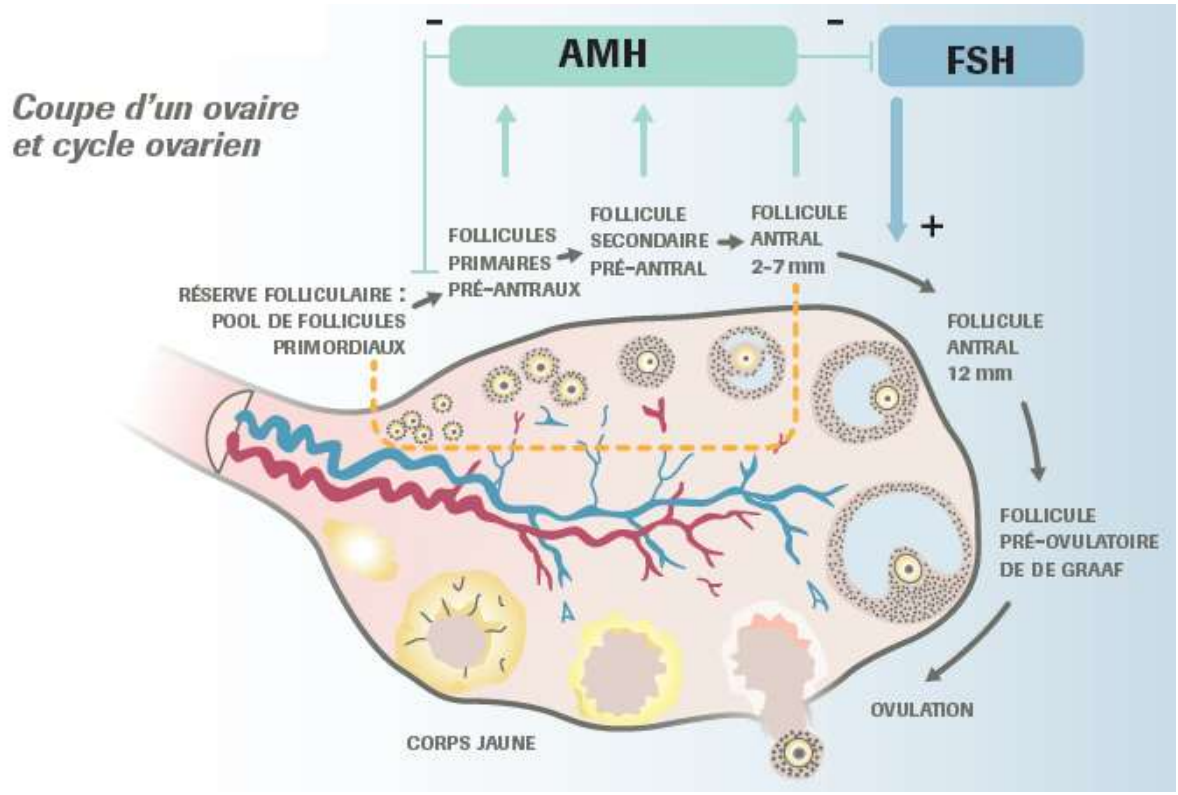


Figure 6 : La folliculogénèse : les follicules antraux sont sensibles et sécrètent de l'AMH

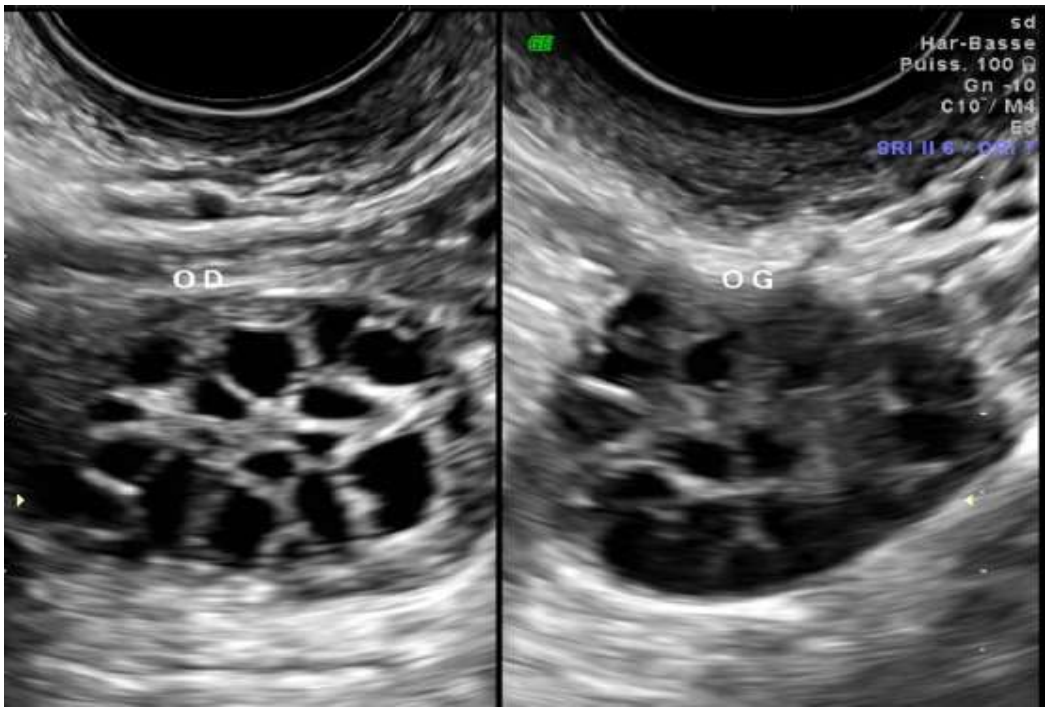


Figure 7 : Le compte des follicules antraux (CFA) en échographie

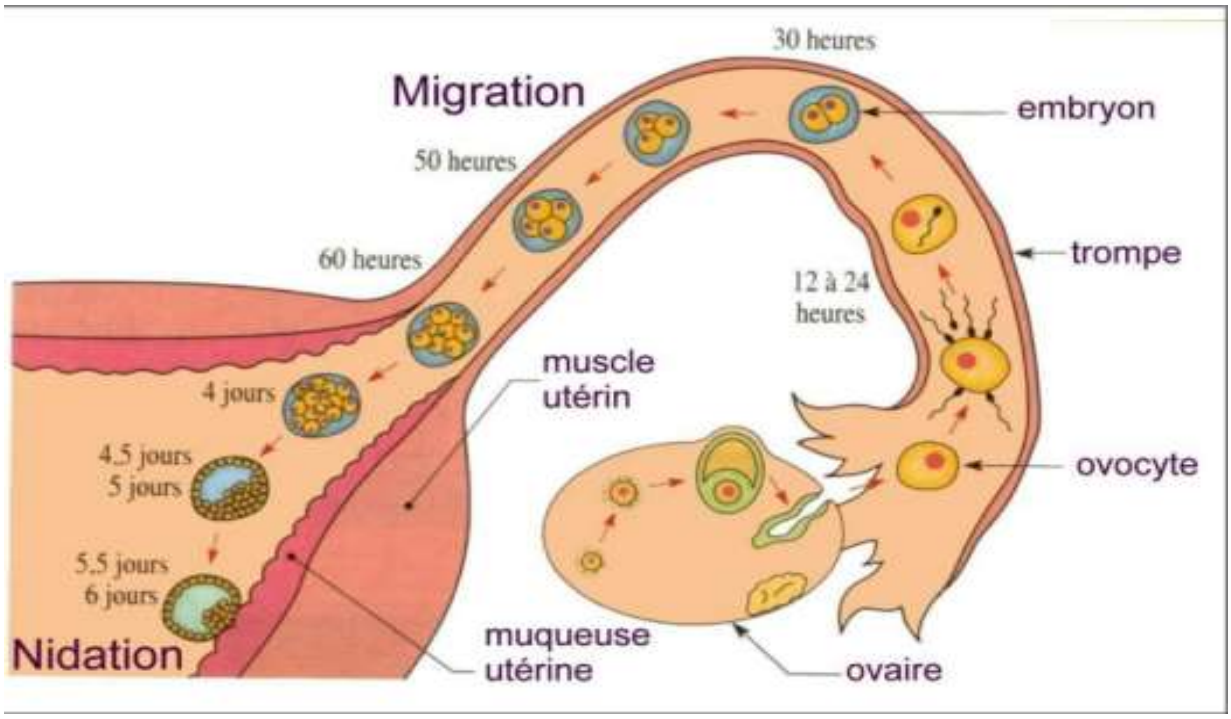


Figure 8 : La Fécondation et la nidation de l'embryon

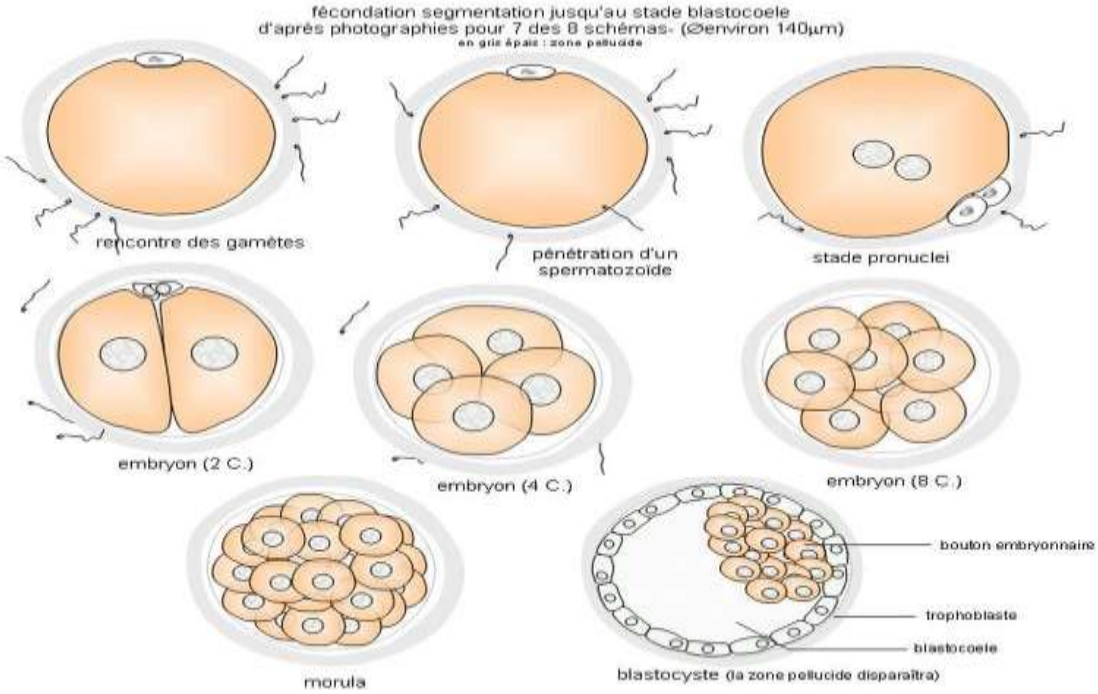


Figure 9 : La segmentation du zygote

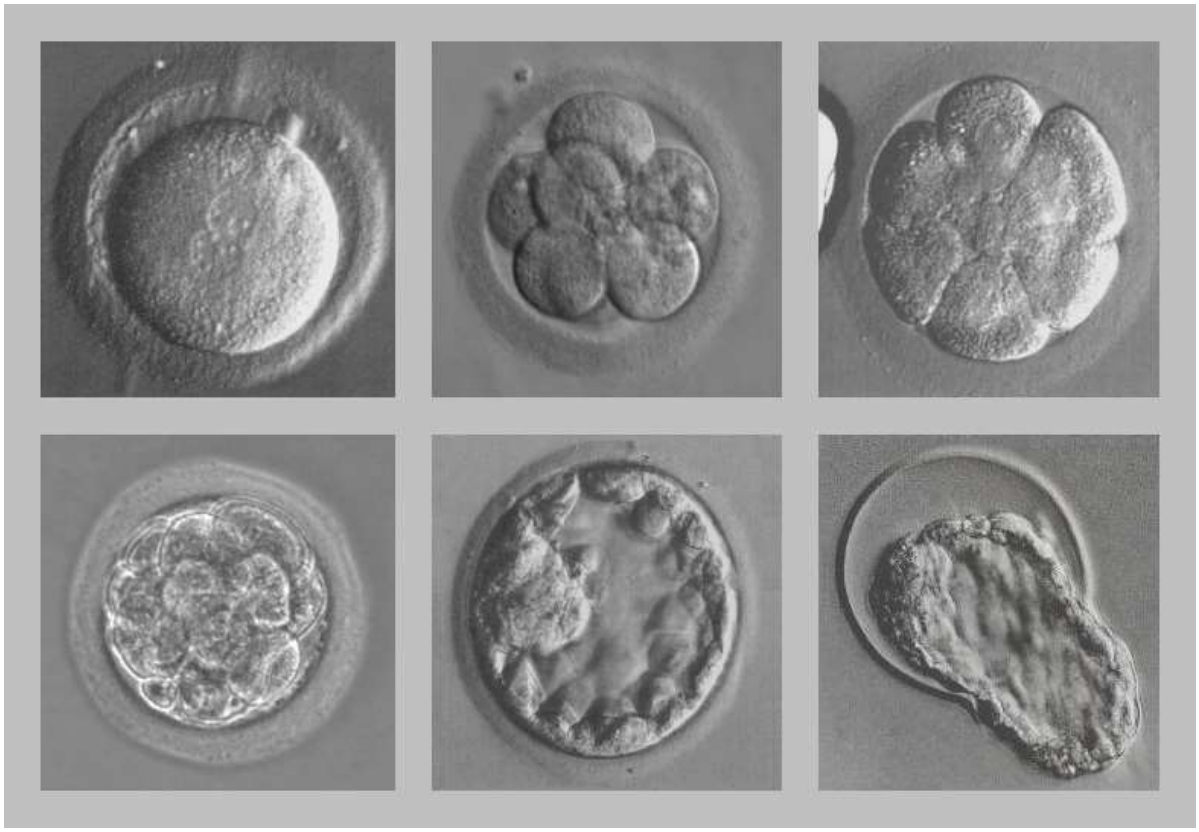


Photo credit: Al.com

Figure 10 : La segmentation du zygote en microscopie

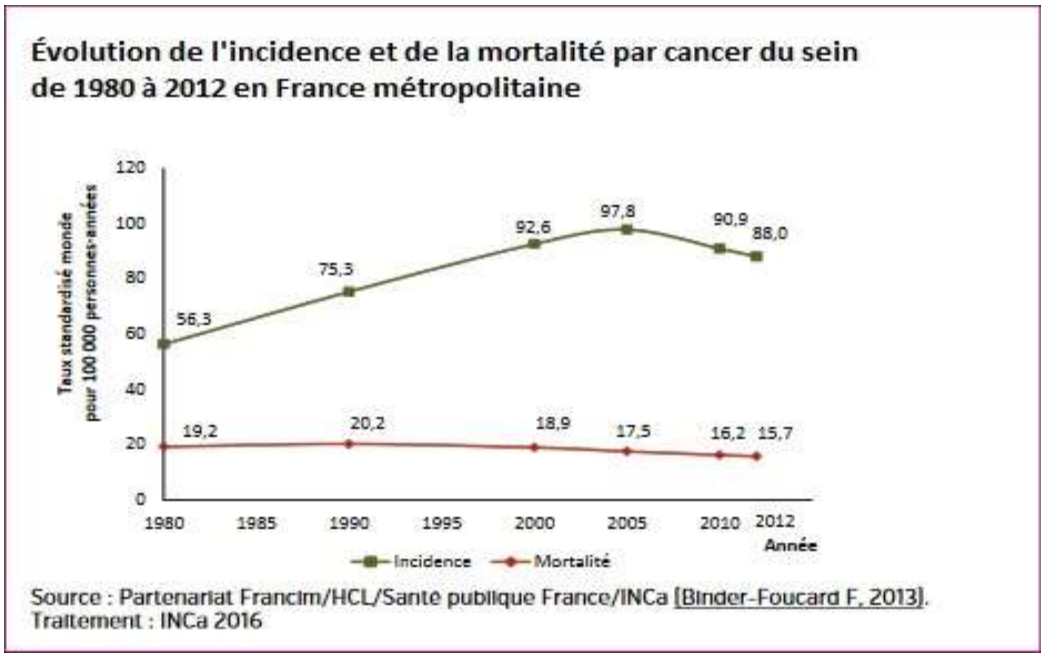


Figure 11 : Evolution de l'incidence du cancer du sein

Tableau I : Univariate analysis according to TMN staging

TNM Staging	AMH (ng/mL)	p values	AFC	p values
T		0,601		0,182
T0	2,89 (1,7 [0,38-14])		11,71 (12 [8-18])	
T1	3,47 (2,4 [0,1-13])		12,33 (12 [0-22])	
T2	2,71 (1,9 [0,17-9,5])		12,92 (12 [0-28])	
T3	2,9 (2,9 [0,4-5,6])		20 (19 [13-24])	
N		0,546		0,295
N0	2,86 (1,7 [0,1-12])		12,3 (12 [0-24])	
N+	3,6 (2,5 [0,17-14])		13,9 (14 [0-28])	
M		NS		NS
M0	3,12 (2,2 [0,1-14])	(too small sample)	13,12 (12 [0-28])	(too small sample)
M+	1,65 (1,6 [0,4-2,9])		10 (10 [10])	

7th edition of TNM staging of Breast cancer[25].

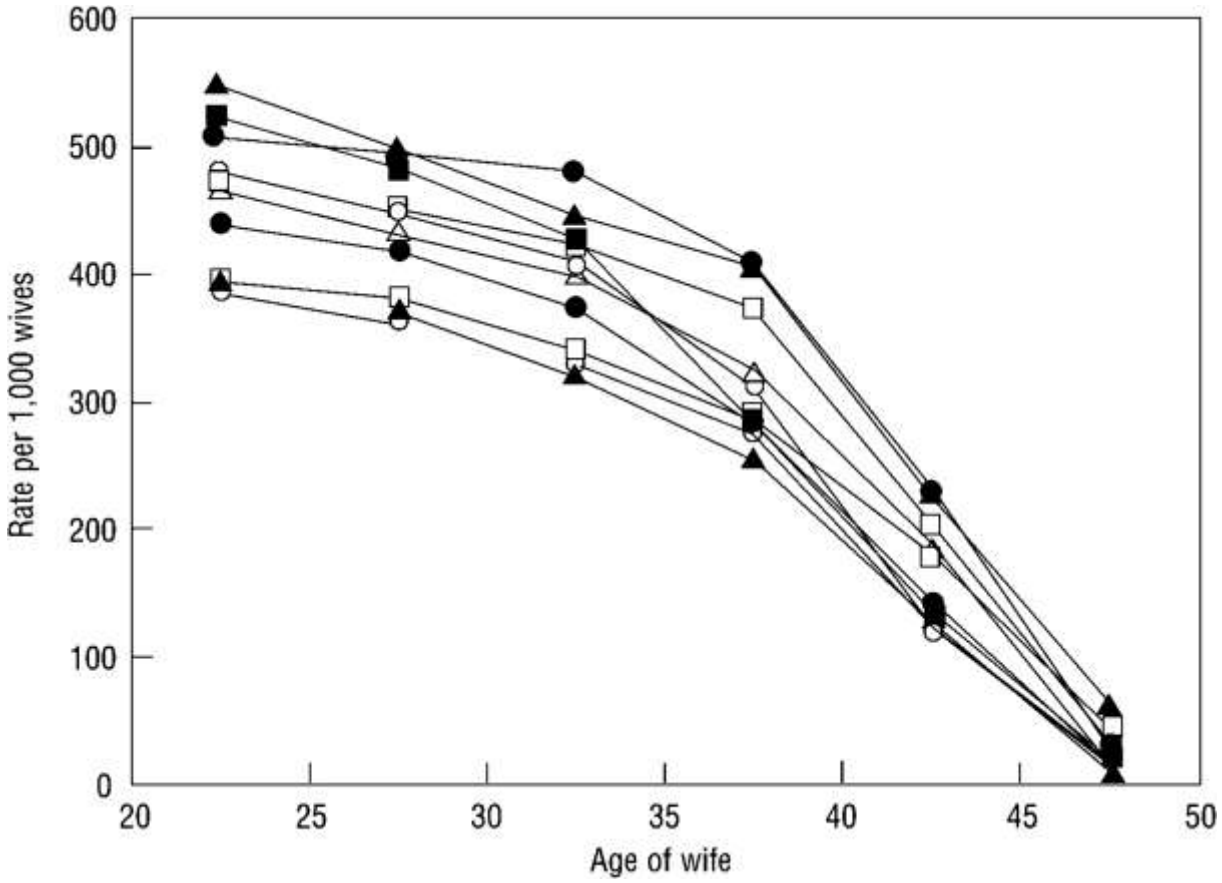
AMH: Anti mullerian hormone

AFC: Antral follicle count

Tableau II : Univariate analysis according to tumor's grading and amenorrhea status

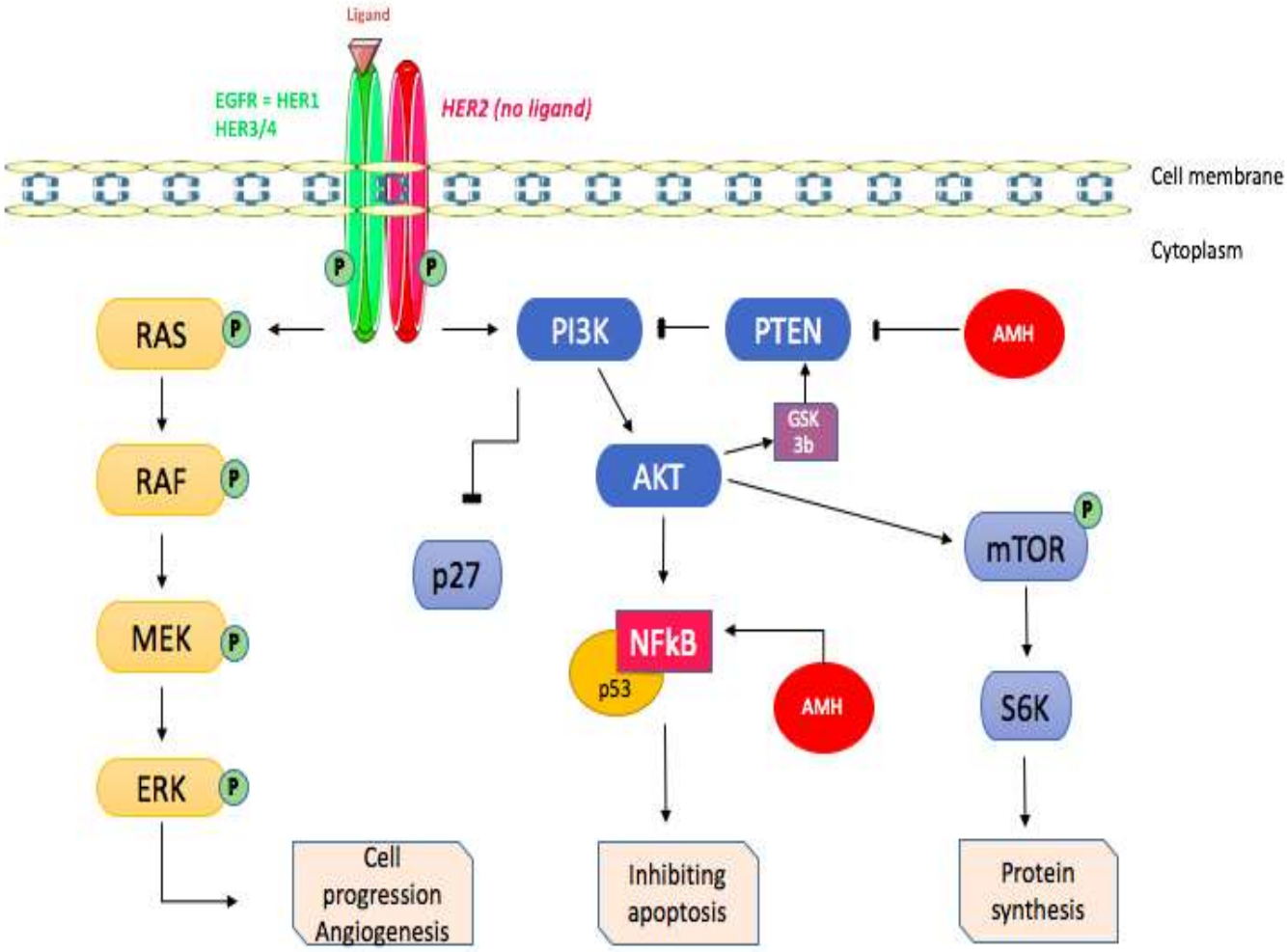
	AMH (ng/mL)	p value	AFC	p value
SBR Grade		0,91		0,809
grade 1	3,07 (1,8 [0,4-9,5])		13,9 (12 [7-24])	
grade 2	3,05 (2,2 [0,1-13])		12,87 (13 [0-24])	
grade 3	3,01 (2,2 [0,17-14])		12,49 (12 [1-28])	
Estrogen receptor				
ER +	3,31 (2,3 [0,1-14])	0,372	12,95 (12 [0-28])	0,853
ER -	2,53 (1,8 [0,17-11])		12,69 (12 [4-23])	
Progesterone receptor				
PR +	2,82 (2 [0,1-13])	0,348	12,6 (12 [0-28])	0,699
PR -	3,37 (2,8 [0,17-14])		13,12 (12 [2-23])	
HER status				
HER2 +	4,2 (3 [0,17-13])	0,052	14,12 (12 [0-22])	0,666
HER2 -	2,63 (1,9 [0,1-12])		12,34 (15 [0-20])	
TNBC	2,28 (1,7 [0,17-6,8])	0,28	12,3 (12 [5-23])	0,677
Non TNBC	3,34 (2,3 [0,1-14])		2,4 (0,65 [0-3,1])	
Ki67 ≤ 20%	3,13 (2,1 [0,1-13])	0,655	13,09 (12 [0-24])	0,837
Ki67>20%	3,27 (2,7 [0,17-14])		12,77 (12 [0-28])	
LVI +	2,79 (2,2 [0,17-7])	0,682	12,15 (10 [0-28])	0,381
LVI -	3,29 (2,3 [0,17-14])		13,5 (13 [1-24])	
Amenorrhea +	1,48 (0,45 [0,1-7])	0,005	7,14 (3 [0-20])	0,013
Amenorrhea -	3,29(2,2 [0,17-14])		13,1 (12 [0-28])	

SBR grade[26] : Scaff - Bloom and Richardson grading, ER : Estrogen receptors, PR : Progesterone receptors, HER2 + : overexpression of Human Epidermal Growth factor receptor 2, HER2 - : normal expression of Human Epidermal Growth factor receptor 2, TNCB : Triple negative breast cancer, Ki67% : Ki-67 nuclear antigen, LVI : lymphatic and vascular invasion.



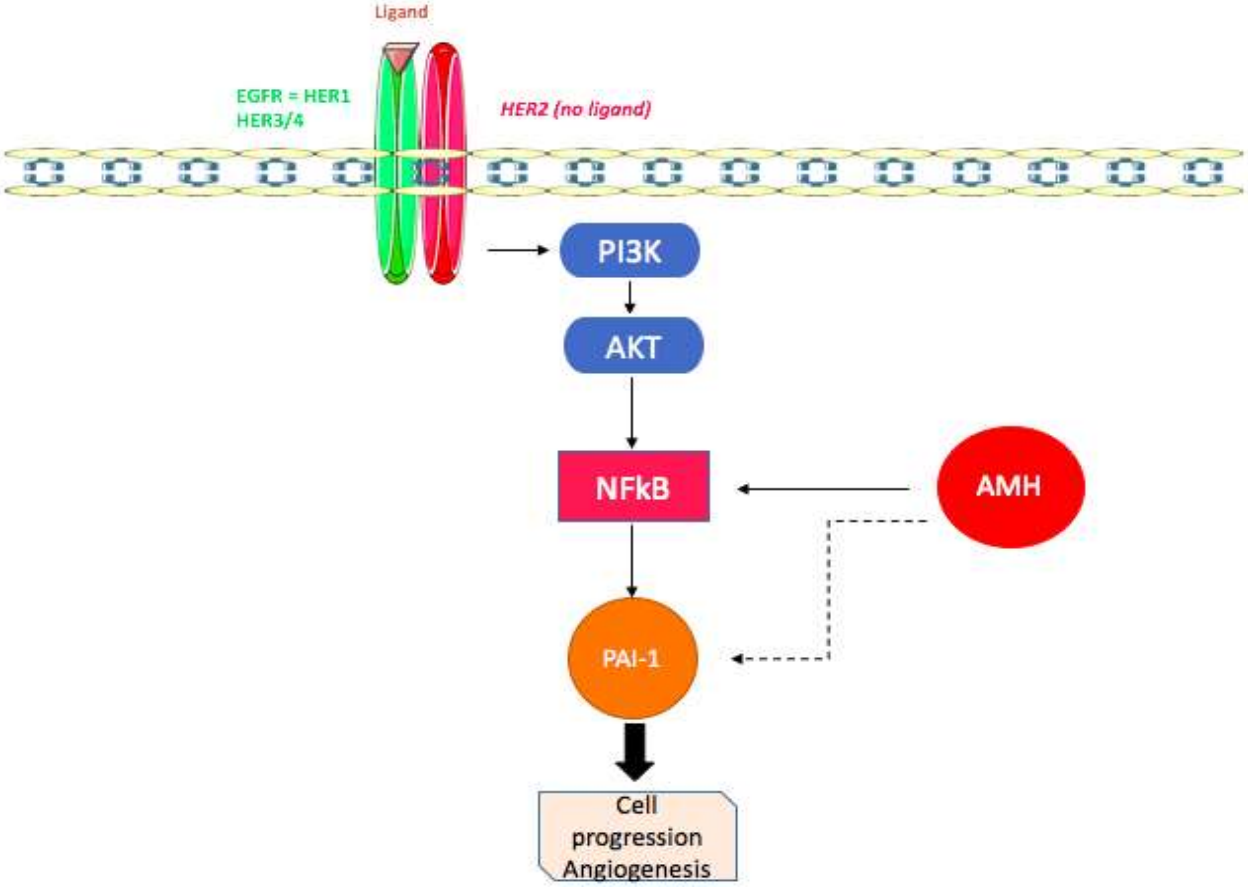
Fertility and Sterility 2014 101, 633-634DOI: (10.1016/j.fertnstert.2013.12.032)

Figure 12 : Le déclin de la qualité et de la quantité ovocytaire



HER2 active la voie PI3K et NF-κB : ce qui favorise la progression des cellules malignes

Figure 13 : La relation entre les différentes voies cellulaires



AMH activerait l'inflammation via la voie NF-κB

Figure 14 : La relation entre les voies cellulaires et l'inflammation

VU

NANCY, le **11 juillet 2018**
Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **12 juillet 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10354

NANCY, le **19 juillet 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le cancer du sein est l'un des cancers les plus communs et agressifs de la femme jeune. L'objectif a été d'évaluer l'impact des facteurs histopronostiques du cancer du sein sur les marqueurs de la réserve ovarienne, avant tout intervention thérapeutique et évaluer si la réserve ovarienne peut être représentée par les mêmes marqueurs que les patientes infertiles.

Matériels et Méthodes : 186 patientes atteintes d'un cancer du sein, diagnostiquées dans 2 centres de cancérologie français. Leur réserve ovarienne a été testée, dès le diagnostic, par l'hormone anti-müllérienne (AMH), et le compte des follicules antraux (CFA).

Résultats : En analyse univariée, le CFA et l'AMH ne diffèrent pas significativement selon le statut RE, RP, TNM ($p = 0,699$). L'AMH semble être plus élevée dans le groupe avec un cancer du sein HER2 positif ($p = 0,052$). En analyse multivariée, avec l'AMH et le CFA ajustés sur l'âge (< 35 ans), si le statut HER2 est positif, l'AMH moyenne est de 4,2 ng/mL, versus 2,63 ng/mL s'il est négatif ($p = 0,014$).

Discussion : Ces résultats peuvent s'expliquer par de multiples voies cellulaires physiologiques et pathologiques. L'activation de la voie PI3K, par l'hétérodimérisation de HER2 dans le cancer du sein HER2 positif, induit également l'activation de la voie NF-κB, qui est lui-même impliqué dans la division cellulaire, l'inflammation, l'inhibition de l'apoptose et les métastases. Ces voies sont promues par AMH. C'est pourquoi, le CFA devrait être préféré chez les patientes atteintes de cancer du sein car il n'est pas affecté par les facteurs pronostiques du cancer et donc est plus représentatif de la réserve ovarienne.

TITRE EN ANGLAIS : ***Anti mullerian hormone is correlated with HER2 status in breast cancer***

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE en GYNÉCOLOGIE MÉDICALE – ANNÉE 2018

MOTS CLES : Hormone anti-müllérienne (AMH), compte des follicules antraux (CFA), cancer du sein, facteurs histopronostiques.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex