



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**PRESERVATION DE LA FERTILITE ET CANCER DU SEIN: ENJEUX ETHIQUES DE L'INFORMATION DES FEMMES. Conception et évaluation d'un outil d'aide à la prise de décision pour les patientes.**

**Présentée et soutenue par  
Alexandra BENOIT**

**Thèse soutenue publiquement le 29/11/2019  
devant le jury composé de**

M. MICHEL DE VOS	Professeur, Hôpital Universitaire de Bruxelles	Rapporteur du jury
Mme SEVERINE MATHIEU	Professeur, École pratique des hautes études	Rapporteur du jury
Mme NELLY ACHOUR-FRYDMAN	Professeur des universités, Université Paris 11 Paris-Sud	Membre du jury
M. PHILIPPE CHANIAL	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme SUZETTE DELALOGUE	Docteur, Hôpital Gustave Roussy	Membre du jury
M. GILLES RAOUL-CORMEIL	Professeur des universités, Université de Bretagne Occidentale - UBO	Président du jury
M. GREGOIRE MOUTEL	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. MICHAEL GRYNBERG	Professeur des universités, Université Paris 7 Paris Diderot	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par GREGOIRE MOUTEL et MICHAEL GRYNBERG, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement





## REMERCIEMENTS

*Je remercie tout d'abord les membres de mon jury de thèse.*

Je souhaite remercier **Madame Séverine MATHIEU** de me faire l'honneur d'avoir accepté de rapporter ce travail de recherche.

Merci à **Monsieur le Professeur Michel DE VOS** d'avoir accepté de venir de Bruxelles pour rapporter cette thèse. L'intérêt que vous portez à ce travail de par votre présence est un grand honneur pour moi.

Je tiens à remercier **Madame le Docteur Suzette DELALOGUE** d'avoir accepté de juger ce travail. Vos patientes me rapportent souvent votre grande humanité et votre expertise.

Merci à **Madame le Professeur Nelly ACHOUR-FRYDMAN**. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour tes conseils. Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de recherche.

Je remercie **Monsieur le Professeur Gilles RAOUL-CORMEIL** pour l'attention que vous portez à cette recherche et pour avoir accepté d'examiner cette thèse.

J'exprime mes sincères remerciements à **Monsieur le Professeur Philippe CHANIAL** de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à assurer mes profonds remerciements à **Monsieur le Professeur Grégoire MOUTEL** qui a dirigé ce travail de recherche. Je suis très honorée d'avoir mené ce beau projet à tes côtés. Tu as su me donner la force d'avancer. Je suis admirative de la finesse avec laquelle tu abordes les situations cliniques qui portent à discussion et qui peuvent choquer l'opinion publique. J'espère avoir la chance de poursuivre ces travaux de recherche à tes côtés.

J'adresse enfin mes plus sincères remerciements à **Monsieur le Professeur Michaël GRYNBERG** qui m'a fait l'honneur d'accepter la co-direction de ce travail de recherche. Merci de m'avoir suivie et soutenue dans cette « folie ». Tu m'as très souvent permis de me

dépasser, de me surpasser en m'impliquant dans des projets mais surtout en me faisant confiance. Je tiens à t'exprimer toute mon admiration et mon estime. Merci également pour ton humour et ta bonne humeur quotidienne. Je suis tellement fière de travailler à tes côtés !!! J'espère que notre collaboration a de belles années devant elle.

*J'exprime ensuite tous mes remerciements aux patientes qui ont accepté de participer à cette recherche. Vous avez contribué à la richesse de ce travail.*

*Je tiens à remercier tous ceux qui de près ou de loin ont pris part à ce projet et qui m'ont accompagnée et soutenue dans ce travail de recherche.*

Tout d'abord, je souhaite adresser mille mercis à **Monsieur le Docteur Daniel ZARCA**, tu m'as fait découvrir un domaine jusque-là complètement inconnu.

**William, Pascal, Robin et Gaël** un grand merci pour votre accompagnement, votre aide et vos conseils pour développer cet outil.

J'exprime mes sincères remerciements à **Nathalie**. Tu m'as apportée beaucoup humainement et intellectuellement depuis que nos chemins se sont croisés. Merci pour ton soutien et tes précieuses relectures.

Un grand merci à **Charlotte**, je suis très fière de travailler à tes côtés.

« *Thank you very much* » **Catharine**, j'étais fâchée avec la langue de Shakespeare, grâce à votre enseignement et à votre passion, j'ai appris à l'apprécier.

Merci aux Professeurs **Blandine COURBIERE et Jean-Yves PIERGA**, à **Magalie LECOURTOIS** et à **Alexandre** pour ces CSI, merci pour le temps que vous m'avez accordé, votre patience et vos conseils pour mener à bien ce projet.

Un grand merci à toutes les sages-femmes avec qui j'ai la chance de travailler et d'échanger : un merci tout particulier à **Valérie** pour ton soutien et ton accompagnement, je n'oublierai jamais ma première présentation internationale à tes côtés ; merci **Yaëlle** pour ta bonne

humeur communicative, ta bienveillance et tes encouragements qui me sont très précieux, même si je n'ai plus la chance de travailler avec toi au quotidien. J'exprime toute mon amitié à **Sophie**.

J'adresse mes sincères remerciements à **Grégoire**, pour nos échanges, ta bonne humeur et tes encouragements.

Aux équipes des **services de médecine et biologie de la reproduction de l'hôpital Antoine Bèclère**, quel honneur et quelle fierté d'avoir intégré votre si « belle et grande famille ».

J'adresse un merci tout particulier à **Caroline**, sans toi cette thèse n'aurait jamais pu aboutir. Je suis très contente de travailler avec toi. J'apprécie beaucoup nos discussions aussi bien professionnelles que personnelles.

*Je tiens à remercier tous les membres de l'U1086 qui m'ont accompagnée et soutenue dans ce travail de recherche.*

Merci à **Monsieur le Professeur Guy LAUNOY** de m'avoir accueillie chaleureusement au sein de votre unité.

J'adresse mes sincères remerciements à **Monsieur le Docteur Rémy MORELLO** pour sa précieuse collaboration dans ce travail de recherche. La finesse de votre analyse m'impressionne et m'a été très précieuse.

Je souhaite également exprimer mes remerciements à **Guillaume GRANDAZZI**. Ton aisance linguistique, ton calme et tes conseils m'ont permis d'améliorer cette thèse.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à **Nathalie DUCHANGE**. Merci d'avoir accepté de te joindre à nos réunions de travail.

Un grand merci tout particulier à **Virginie PREVOST**. Merci de m'avoir fait une place au sein de ton bureau, ta gentillesse, ton soutien et ta bienveillance pendant ces semaines caennaises m'ont beaucoup aidée.

Je tiens à remercier **Isabelle et Marie-Jo** pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre bonne-humeur et votre aide. J'ai pris beaucoup de plaisir à venir travailler au sein de l'unité.

Merci aux doctorants, tout particulièrement à Maud, à Rémy et à Yonna pour vos bons conseils.

*Je voudrais remercier tous ceux que j'ai eu la chance de croiser sur mon chemin.*

A toute l'équipe des **services de Médecine et de Biologie de la Reproduction** de l'**Hôpital Jean Verdier**, merci de m'avoir fait découvrir et apprécier ce merveilleux domaine qu'est l'Assistance Médicale à la Procréation. Un merci tout particulier à **Monsieur le Professeur Jean Noël HUGUES**, à **Madame le Docteur Isabelle CEDRIN DURNERIN** et à **Monsieur le Docteur Christophe SIFER** pour avoir cru en moi en sortant de l'école, m'avoir permis de découvrir cette belle activité, et m'avoir accompagnée lors de mes premiers pas dans ce domaine. Mille mercis à **Cathy**, j'ai tellement appris à tes côtés, ta bonne humeur et nos discussions me manquent beaucoup. Je suis consciente de la chance que j'ai d'avoir pu bénéficier de ton expertise. Merci également à **Julie**, j'ai passé deux très belles années à tes côtés.

J'adresse un merci tout particulier à **Monsieur le Professeur DI ROCCO** qui m'a fait découvrir le monde de la recherche et qui m'a accompagnée durant ces deux années de master.

Merci à toute la **promotion 2008-2012 de l'école de sages-femmes de Bourg en Bresse**, pour ces quatre belles années passées à vos côtés. **Florence, Françoise et Nathalie**, c'est en partie grâce à vous que ce travail de thèse a pu voir le jour. Vous m'avez transmis votre passion, votre rigueur et persévérance. Vous avez toujours trouvé les mots pour nous accompagner dans notre parcours.

Merci à **Clem et à Cha-cha, Alex et Got**, une belle année de P1 passée à vos côtés.

*Enfin, je souhaite remercier mes proches.*

Un grand merci à tous mes amis pour votre soutien et votre bienveillance. J'adresse un merci tout particulier à **Karine**, pour notre belle amitié. J'exprime également toute mon amitié à **Isabelle**, tu m'as soutenue brillamment dans mes premiers pas de sage-femme. Un grand merci pour ta présence, je n'oublierai jamais nos discussions toujours passionnantes et tes précieux conseils qui m'ont permis de faire des choix et de tracer ma route professionnelle.

Je remercie avec beaucoup d'affection ma famille et ma belle-famille. Un merci tout particulier à **Dany** pour ta relecture finale. J'adresse mes sincères remerciements à Juliette. Ton soutien bienveillant m'est précieux.

Merci à ceux qui nous ont quittés et qui me manquent tant : **Roger et Jean**, je sais que vous êtes fiers de moi. **Marie**, je n'oublierai jamais toutes ces belles années passées à tes côtés. Notre complicité me manque énormément, je pense très souvent à toi.

*And last... but not least.*

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mes profonds et sincères remerciements à **mes parents**. Aucun mot ne suffit réellement pour vous remercier. Votre amour inconditionnel m'a permis de me construire, d'évoluer et de devenir ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime fort.

Je remercie infiniment **David**. Tes valeurs et ta force m'émerveillent. Mille mercis pour ton humour, ta bonne humeur et ton coaching quotidien. Ton soutien est indéfectible et ta présence m'est indispensable. Laisse-moi simplement t'exprimer tout mon amour.



# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>15</b>
<b>I- INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>II- DU DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN A LA DECISION DE PRESERVATION DE LA FERTILITE : LES FEMMES EN QUÊTE D'INFORMATION.....</b>	<b>25</b>
II.1    CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE .....	27
II.1.1    Épidémiologie du cancer du sein .....	27
II.1.2    Prédispositions génétiques.....	30
II.1.3    Prise en charge du cancer du sein .....	33
II.2    CANCER DU SEIN ET FERTILITE .....	36
II.2.1    La folliculogénèse .....	36
II.2.2    La réserve ovarienne et son évaluation .....	38
II.2.2.1    L'évaluation clinique .....	39
II.2.2.2    L'évaluation échographique .....	39
II.2.2.3    Les marqueurs biologiques.....	40
II.2.3    Toxicité des traitements du cancer du sein sur la fonction ovarienne .....	42
II.2.3.1    Mécanismes de la toxicité de la chimiothérapie sur la fertilité.....	42
II.2.3.2    Insuffisance ovarienne chimio-induite et ménopause précoce.....	42
II.2.3.3    Doses et types des chimiothérapies.....	43
II.2.3.4    Rôle de l'âge .....	44
II.2.3.5    Effets gonadiques de l'hormonothérapie .....	45
II.2.3.6    Effets gonadiques de la radiothérapie.....	45
II.2.3.7    Comment évaluer la fertilité après les traitements du cancer du sein ?.....	45
II.2.4    La grossesse après un cancer du sein .....	46
II.2.4.1    Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein.....	46
II.2.4.2    Délai optimal entre la fin des traitements et la conception.....	48
II.2.4.3    Conséquences obstétricales .....	48
II.3    PRESERVATION DE LA FERTILITE ET CANCER DU SEIN .....	50
II.3.1    Cadre légal.....	50
II.3.2    Techniques de préservation de la fertilité dans le contexte de cancer du sein.....	51
II.3.2.1    Suppression ovarienne par les agonistes de la GnRH.....	51
II.3.2.2    Hyperstimulation ovarienne contrôlée avec recueil d'ovocytes matures.....	53
II.3.2.3    La technique de Maturation In Vitro après recueil d'ovocytes immatures.....	55
II.3.2.4    La cryoconservation de tissu ovarien .....	55
II.3.2.5    Vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire .....	56
II.4    L'INFORMATION SUR LA PRESERVATION DE LA FERTILITE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN : ETAT DES LIEUX	57
II.4.1    Stratégies de préservation de la fertilité dans le contexte de cancer du sein.....	57
II.4.2    La consultation de préservation de la fertilité : exemple du Centre Hospitalier Universitaire Antoine Béchère	60
II.4.3    La prise de décision en oncofertilité.....	61
II.4.4    Les facteurs empêchant la prise de décision en oncofertilité.....	63
II.5    OUTILS D'AIDE A LA DECISION DESTINES AUX PATIENTES.....	65
II.5.1    Définition et objectifs.....	65
II.5.2    Champs d'utilisation.....	66

II.5.3	Modèle d'Aide à la Décision d'Ottawa (MADO) .....	67
<b>III-</b>	<b>PROBLEMATIQUE, OBJECTIFS DE RECHERCHE ET HYPOTHESES .....</b>	<b>71</b>
III.1	PROBLEMATIQUE .....	73
III.2	OBJECTIFS DE RECHERCHE .....	75
III.2.1	Objectif principal .....	75
III.2.2	Objectifs secondaires .....	75
III.3	HYPOTHESES .....	76
<b>IV-</b>	<b>METHODES.....</b>	<b>77</b>
IV.1	ÉTUDE QUALITATIVE MENEÉ AU MOYEN D'UN FOCUS GROUP .....	79
IV.1.1	Participants à l'étude qualitative .....	81
IV.1.2	Collecte des données de l'étude qualitative .....	81
IV.1.3	Analyse des données qualitatives .....	82
IV.2	CONCEPTION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION : FERTIELL'P .....	83
IV.2.1	Cadrage .....	83
IV.2.2	Développement d'un prototype .....	84
IV.2.3	Améliorations successives du prototype .....	85
IV.2.4	Validité apparente du prototype .....	85
IV.3	ÉTUDE QUANTITATIVE.....	86
IV.3.1	Type d'étude .....	86
IV.3.2	Recrutement .....	87
IV.3.3	Critères d'inclusion .....	87
IV.3.4	Critères de non inclusion .....	87
IV.3.5	Randomisation .....	87
IV.3.6	Critère d'évaluation principal.....	91
IV.3.6.1	Échelle de connaissances.....	91
IV.3.6.2	Échelle des valeurs personnelles et des attitudes .....	92
IV.3.6.3	Prise de décision .....	92
IV.3.7	Critères d'évaluation secondaires .....	94
IV.3.7.1	Mesure du conflit décisionnel.....	94
IV.3.7.2	Mesure de l'anxiété.....	95
IV.3.7.3	Échelle de délibération.....	96
IV.3.8	Analyse statistique .....	96
IV.3.9	Taille de l'échantillon de l'étude quantitative .....	96
<b>V-</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>99</b>
V.1	ETUDE QUALITATIVE MENEÉ AU MOYEN D'UN FOCUS GROUP .....	101
V.1.1	Les participantes .....	101
V.1.2	Du diagnostic de cancer du sein à l'annonce du risque d'infertilité.....	102
V.1.3	Perception et points de vue sur la préservation de la fertilité.....	103
V.2	CONCEPTION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION EN LIGNE POUR LES PATIENTES .....	107
V.2.1	Conception du prototype .....	108
V.2.2	Validité apparente du prototype .....	109
V.2.3	Version finalisée .....	112
V.2.3.1	Outil PETUNIA.....	113
V.2.3.2	Outil ROSE .....	153
V.2.3.3	Outil MAGNOLIA .....	191
V.3	RESULTATS DE L'ÉTUDE QUANTITATIVE : EVALUATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION EN LIGNE.....	227
V.3.1	Caractéristiques des patientes .....	228
V.3.2	Critère d'évaluation principal.....	231
V.3.2.1	Niveau de connaissances.....	231
V.3.2.2	Attitude vis-à-vis de la préservation de la fertilité .....	231
V.3.2.3	Choix à l'issue de la consultation de préservation de la fertilité et choix final.....	232

V.3.2.4	La mesure multidimensionnelle du choix éclairé .....	234
V.3.3	Niveau de conflit décisionnel.....	234
V.3.4	Niveau d'anxiété.....	235
V.3.5	Niveau de délibération.....	235
V.3.6	Impact du groupe et de la cohérence du choix sur les connaissances .....	235
<b>VI-</b>	<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>237</b>
VI.1	ÉVOLUTION DU DEVOIR D'INFORMATION VERS LA CO-DECISION .....	240
VI.2	LE PARCOURS DES PATIENTES EN PRESERVATION DE LA FERTILITE .....	242
VI.2.1	De l'annonce du diagnostic de cancer du sein à celle du risque d'infertilité .....	243
VI.2.2	L'orientation des patientes en consultation de préservation de la fertilité.....	246
VI.3	COMMENT INFORMER LES PATIENTES EN PRESERVATION DE LA FERTILITE ? .....	248
VI.3.1	Nécessité d'un outil d'aide à la décision pour renforcer l'autonomie et la co-décision .....	248
VI.3.2	Qu'en est-il de l'incertitude en oncofertilité ? .....	249
VI.3.3	Qu'est-ce qu'un outil d'aide à la décision en oncofertilité ?.....	251
VI.3.4	Quelles informations doit contenir un outil d'aide à la décision en oncofertilité ?.....	253
VI.4	IMPACT ET VALIDATION DE FERTIELL'P .....	254
VI.5	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	258
<b>VII-</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>261</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>265</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>285</b>
	ANNEXE N°1 : ARTICLE EN COURS DE REVISION DANS BMJ OPEN.....	287
	ANNEXE N°2 : LISTE DES CRITERES IPDAS.....	327
	ANNEXE N°3 : QUESTIONNAIRE POUR EVALUER L'ADMISSIBILITE DE FERTIELL'P .....	331
	ANNEXE N°4 : QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTES DU GROUPE IRIS.....	335
	ANNEXE N°5 : QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTES DU GROUPE DECISIF.....	347
	<b>RESUME .....</b>	<b>361</b>
	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>361</b>



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Figures

<i>Figure II-1- Carte mondiale représentant l'incidence du cancer le plus courant en 2018 dans chaque pays chez les femmes</i>	27
<i>Figure II-2- Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France selon l'année</i>	28
<i>Figure II-3- Évolution des taux d'incidence du cancer du sein chez la femme, entre 1990 et 2018 en France métropolitaine</i>	28
<i>Figure II-4- Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France en 2018 selon la classe d'âge</i>	29
<i>Figure II-5- Évolution de l'âge moyen à l'accouchement, par rang de naissance de l'enfant</i>	30
<i>Figure II-6- Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux</i>	31
<i>Figure II-7- Gènes et loci de prédisposition au cancer du sein (indiqués entre les lignes rouge et bleue)</i>	31
<i>Figure II-8- Risques cumulatifs estimés du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA 2</i>	32
<i>Figure II-9- Risques carcinologiques cumulés de cancers du sein et de l'ovaire selon le gène impliqué</i>	33
<i>Figure II-10- Classification des follicules du stade pré-antral au stade pré-ovulatoire selon l'analyse de Gougeon</i>	38
<i>Figure II-11- Représentation des valeurs médiane, moyenne et écart-type d AMH selon l'âge à des intervalles d'un an</i>	41
<i>Figure II-12- Classification des molécules de chimiothérapie en fonction de leur gonadotoxicité</i>	43
<i>Figure II-13- Risques d'aménorrhée définitive chez les femmes traitées par chimiothérapie</i>	44
<i>Figure II-14- Impact de la chimiothérapie et des analogues de la GnRH sur la fonction et la réserve ovarienne</i>	52
<i>Figure II-15- Les choix possibles par les patientes des techniques de préservation de la fertilité lors du diagnostic de cancer du sein, en fonction de la stratégie oncologique</i>	59
<i>Figure II-16- Les phases du processus de prise de décision des jeunes femmes atteintes de cancer du sein</i>	63
<i>Figure IV-1- Schéma descriptif de la randomisation et du recueil du consentement éclairé</i>	88
<i>Figure IV-2- Schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche</i>	88
<i>Figure IV-3- Déroulement de l'étude</i>	90
<i>Figure IV-4- Figure permettant la classification des patientes en fonction de leur niveau de connaissance, de leur attitude et de leur décision vis-à-vis de la préservation de la fertilité</i>	93
<i>Figure V-1- Jugement de la façon dont l'information était présentée dans le prototype FertiEII'P</i>	111
<i>Figure V-2- Jugement de la quantité de renseignements dans le prototype FertiEII'P</i>	111
<i>Figure V-3- Jugement de la façon dont l'information était présentée dans l'exploration des valeurs personnelles</i>	112
<i>Figure V-4- Description de l'étude quantitative randomisée</i>	228
<i>Figure V-5- Interaction entre la cohérence du choix des patientes en fonction de leurs connaissances</i>	236

## Tableaux

<b>Tableau V-1- Description des participantes au focus group</b>	<b>101</b>
<b>Tableau V-2- Tableau descriptif des cinq patientes ayant un diagnostic récent de cancer du sein et devant recevoir une consultation de préservation de la fertilité</b>	<b>109</b>
<b>Tableau V-3- Tableau descriptif des cinq patientes ayant été traitées pour un cancer du sein et ayant mis en place un ou des technique(s) de préservation de la fertilité</b>	<b>110</b>
<b>Tableau V-4- Tableau descriptif des caractéristiques des cinq professionnels de santé</b>	<b>110</b>
<b>Tableau V-5- Descriptif des patientes des groupes IRIS et DECISIF</b>	<b>230</b>
<b>Tableau V-6- Niveaux de connaissances des patientes des groupes IRIS et DECISIF</b>	<b>231</b>
<b>Tableau V-7- Niveaux d'attitude des patientes des groupes IRIS et DECISIF</b>	<b>231</b>
<b>Tableau V-8- Description des décisions des patientes des groupes IRIS et DECISIF à l'issue de la consultation de préservation de la fertilité</b>	<b>233</b>
<b>Tableau V-9- Description des décisions finales des patientes des groupes IRIS et DECISIF</b>	<b>233</b>
<b>Tableau V-10- Niveaux de choix des patientes des groupes IRIS et DECISIF.</b>	<b>234</b>
<b>Tableau V-11- Échelle de conflit décisionnel des groupes IRIS et DECISIF</b>	<b>234</b>
<b>Tableau V-12- Niveau de connaissances moyen en fonction du groupe et du niveau de cohérence du choix</b>	<b>235</b>
<b>Tableau V-13- Degré de signification de l'analyse de variance</b>	<b>236</b>

## TABLE DES ABREVIATIONS

### A

ABM : Agence de la BioMédecine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMH : *Anti-Müllerian Hormone*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ASCO : *American Society Clinical Oncology*

ASRM : *American Society of Reproductive Medicine*

### C

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Ovocytes et du Sperme

CFA : Compte Folliculaire Antral

cGy : *centi-Gray*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

COCs : COmplexes Cumulo-ovocytaires

CPP : Comité de Protection des Personnes

### D

DCS : *Decisional Conflict Scale*

### E

EBM : *Evidence Based Medicine*

ESMO : Société Européenne d'Oncologie Médicale

E2 : Oestradiol

### F

FIV : Fécondation *In Vitro*

FSH : *Follicle Stimulating Hormone*

**G**

GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone*

Gy : *Gray*

**H**

HAS : Haute Autorité de Santé

**I**

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde

IOP : Insuffisance Ovarienne Préaturée

INCa : Institut National du Cancer

IPDAS : *International Patient Decision Aid Standards*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

**L**

LH : *Luteinizing Hormone*

**M**

MADO : Modèle d'Aide à la Décision d'Ottawa

MIV : Maturation *In Vitro*

MMIC : *Multidimensional Measure of Informed Choice*

**O**

ODSF : *Ottawa Decision Support Framework*

**P**

PF : Préservation de la Fertilité

**R**

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**S**

SBPP : Service des Bonnes Pratiques Professionnelles

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues au Canada

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

STAI : *State Trait Anxiety Inventory*

**T**

TEP : Tomographie par Émission de Position

TSM : Taux Standardisé dans le Monde

L'Agence de la Biomédecine (ABM) a contribué financièrement à la conception de l'outil d'aide à la décision pour les patientes par l'intermédiaire de l'appel d'offre "AMP, diagnostic prénatal et diagnostic génétique" en 2017.

Cette thèse a donné lieu à l'écriture d'un article scientifique qui est en cours de révision dans BMJ Open (Annexe n°1) :

**Does a web-based decision aid improve informed choice for fertility preservation in women with breast cancer (DECISIF)? Study protocol for a randomized controlled trial**

BENOIT A., GRYNBERG M., MORELLO R., SERMONDADE N., GRANDAZZI G., MOUDEL G



## I- INTRODUCTION



Lorsque l'on mentionne le cancer, on pense souvent à des femmes âgées. Et pourtant, le cancer, en constante augmentation, touche aussi les femmes de moins de 40 ans (Defossez G, 2019; Siegel *et al.*, 2019). Les dernières avancées thérapeutiques dans le domaine oncologique ont permis d'accroître leur survie et diminuer leur mortalité. Cependant elles doivent faire face aux conséquences des traitements qui leur sont prodigués alors qu'elles sont pour la plupart en pleine construction professionnelle et familiale. Les derniers Plans Cancers reconnaissent l'importance de la qualité de vie pendant et après la maladie. Cette ambition est bien évidemment partagée par les patientes qui voient leur qualité de vie, leur féminité et leur capacité procréative mises à rude épreuve.

Par ailleurs, ces dernières décennies, on assiste à une transformation des conditions anthropologiques de la procréation avec le développement de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Trente-sept années se sont écoulées depuis la naissance d'Amandine, premier « bébé éprouvette » Français conçu par l'équipe clinico-biologique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Antoine Béchère appartenant à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), grâce à une technique de Fécondation *In Vitro* (FIV) avec un traitement de stimulation ovarienne préalable qui s'est universellement répandu.

Les techniques se sont étoffées au cours du temps avec notamment l'essor de la congélation de spermatozoïdes (Veeck *et al.*, 1983), de l'Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI) (Palermo *et al.*, 1992) de la Maturation *In Vitro* (MIV) permettant de congeler des gamètes sans avoir recours à des injections hormonales, de la congélation d'ovocytes et de la cryoconservation de tissu ovarien donnant l'espoir d'une reprise de la fonction ovarienne. Certaines de ces techniques sont encore considérées à ce jour comme expérimentales. Par ailleurs, elles se sont aussi améliorées avec l'arrivée d'une nouvelle technique de congélation, la vitrification, présentant d'indéniables atouts (Rall and Fahy, 1985), en particulier pour la cryoconservation ovocytaire. Ces progrès permettent aujourd'hui de proposer aux jeunes gens atteints de cancer d'envisager une conservation de leurs gamètes. L'accès à la Préservation de la Fertilité (PF) est inscrit depuis 2004 dans la loi relative à la bioéthique, révisée en 2011, qui prévoit que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (...) peut bénéficier du recueil et de la conservation (...) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité » (Legifrance, 2011). Cette prise en charge doit être réalisée au sein d'un établissement ou d'un laboratoire

spécifiquement autorisé pour une durée de cinq ans par les Agences Régionales de Santé (ARS). La PF fait donc partie intégrante du parcours de soins de ces patients comme l'énoncent les différentes recommandations internationales (*Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies*, 2018; Lambertini *et al.*, 2016; Martinez *et al.*, 2017).

Toutefois, le rapport coproduit par l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence de la BioMédecine (ABM) sur les conséquences des traitements des cancers et la PF souligne que cet accès n'est pas effectif pour l'ensemble des personnes concernées (Hoog-Labouret and Merlet, 2013). De plus, les données de la littérature montrent que les patientes ne sont pas pleinement satisfaites de la prise en charge en PF (Jones *et al.*, 2017). Cette insatisfaction concerne en particulier la communication des informations et le manque de soutien dans leur prise de décision (Garvelink *et al.*, 2015).

Parallèlement, la prise en charge des patients en médecine connaît également des évolutions. Le développement d'une médecine basée sur les preuves (*Evidence Based Medicine* (EBM)) implique en effet que les patients reçoivent une information validée scientifiquement (Sackett *et al.*, 1996). Par ailleurs, la relation médecin-patient a connu des changements avec notamment la reconnaissance des droits des patients en matière d'information et de décision concernant leur santé. Dans le domaine de l'oncofertilité, à l'interface de l'oncologie et de l'AMP, les patients sont amenés à formuler des choix concernant une éventuelle congélation de leurs gamètes et/ou tissus germinaux avant l'initiation d'un traitement gonadotoxique.

Dans ce contexte de grande vulnérabilité générée par la maladie, il apparaît que les informations reçues par les femmes lors de la consultation de PF ne leur permettent pas toujours de prendre une décision éclairée en accord avec leurs préférences. Pourtant, dans le domaine de l'oncofertilité, les incertitudes existantes concernant une éventuelle infertilité pathologique future, les techniques utilisées et leurs résultats aujourd'hui encore peu évalués font peser l'essentiel de cette décision sur les préférences des patientes.

Des recommandations ont été émises concernant le développement d'outils d'aide à la décision pour les personnes malades afin de les accompagner et les soutenir dans leur prise de décision (Stacey *et al.*, 2017). En effet, ces outils ont pour objectif de faciliter les échanges et la délibération entre le patient et les professionnels de santé afin de discuter des différentes

options disponibles au regard des attentes et des préférences du patient, de l'expérience des équipes médicales et des données de la littérature validées scientifiquement.

Au niveau international, des outils d'aide à la décision en oncofertilité ont déjà été développés (Garvelink et al., 2013; Peate et al., 2012), mais aucun ne l'a été en langue française. Ils sont donc difficilement accessibles aux patientes et aux professionnels de santé en France. De plus, la législation peut être différente et ne pas s'appliquer au cadre médical et éthique français. Nous pensons donc qu'un outil d'aide à la prise de décision pour les patientes, rédigé en Français et accessible en ligne pourrait favoriser une amélioration de leurs connaissances et une prise de décision éclairée, en réduisant leur niveau de conflit décisionnel. Proposer cet outil uniquement aux patientes atteintes du cancer du sein nous oblige à devoir expliciter les raisons de notre choix. En effet, il représente le cancer le plus fréquent chez les femmes. En effet, chaque année, en France, environ 3000 femmes de moins de 40 ans en sont nouvellement atteintes. Le service de PF du CHU Antoine Béchère reçoit annuellement environ 220 femmes pour une consultation dans un contexte de cancer du sein. Il constitue de ce fait l'essentiel de l'activité des centres d'oncofertilité. En outre, chez ces patientes atteintes d'un cancer hormono-dépendant, même si les données de la littérature sont rassurantes, l'administration d'injections hormonales, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et donc en théorie, contre-indiquée par les laboratoires pharmaceutiques dans un contexte de cancer du sein peut rendre plus difficile la prise de décision et l'engagement à conserver ses gamètes avec la technique actuellement privilégiée par la communauté médicale internationale (Donnez and Dolmans, 2017).

Ainsi, nous proposons de nous livrer à l'élaboration et à l'évaluation d'un outil d'aide à la décision en ligne pour les patientes atteintes d'un cancer du sein qui doivent choisir de conserver ou ne pas conserver leurs ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien avant de débiter les traitements du cancer du sein, en respectant le Modèle d'Aide à la Décision d'Ottawa (MADO) et les critères qualités de l'*International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration* (Elwyn et al., 2006; Murray et al., 2004).

Nous définirons tout d'abord notre champ d'analyse avec une présentation de l'épidémiologie du cancer du sein, puis nous exposerons les grandes lignes de la prise en charge oncologique de ce cancer. Nous ferons par la suite quelques rappels concernant la

folliculogénèse et les impacts des traitements du cancer sur la fertilité. Les techniques de PF seront également décrites. Un état des lieux de l'information des patientes au niveau international sera dressé et les mécanismes mis en jeu dans la prise de décision en oncofertilité seront explorés. Nous concluons cette partie en présentant les outils d'aide à la décision pour les patients et leurs enjeux.

La partie méthodologie sera consacrée à présenter les diverses démarches mises en œuvre dans cette thèse au regard des objectifs et des hypothèses formulés, à savoir une étude qualitative préalable au moyen d'un *focus group* visant à décrire les expériences du parcours des femmes en PF. Puis, nous expliquerons les étapes de l'élaboration de l'outil d'aide à la décision en ligne et présenterons enfin les critères validés utilisés pour mener à bien son évaluation.

Nous présenterons dans la partie suivante les résultats de l'étude qualitative permettant de recueillir les besoins et les attentes des patientes en matière d'information en PF. Nous décrirons l'outil d'aide à la décision sur la PF dans le contexte de cancer du sein, ainsi que sa conception. Puis, nous exposerons les résultats de son évaluation.

Enfin, nous discuterons ces résultats de même que les enjeux éthiques de l'information des femmes dans ce contexte et au regard de la nouvelle révision des lois de bioéthique. Des perspectives de développement pour cet outil d'aide à la prise de décision destiné aux patientes seront proposées.

II- DU DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN A LA  
DECISION DE PRESERVATION DE LA  
FERTILITE :  
LES FEMMES EN QUÊTE D'INFORMATION



## II.1 Cancer du sein chez la femme jeune

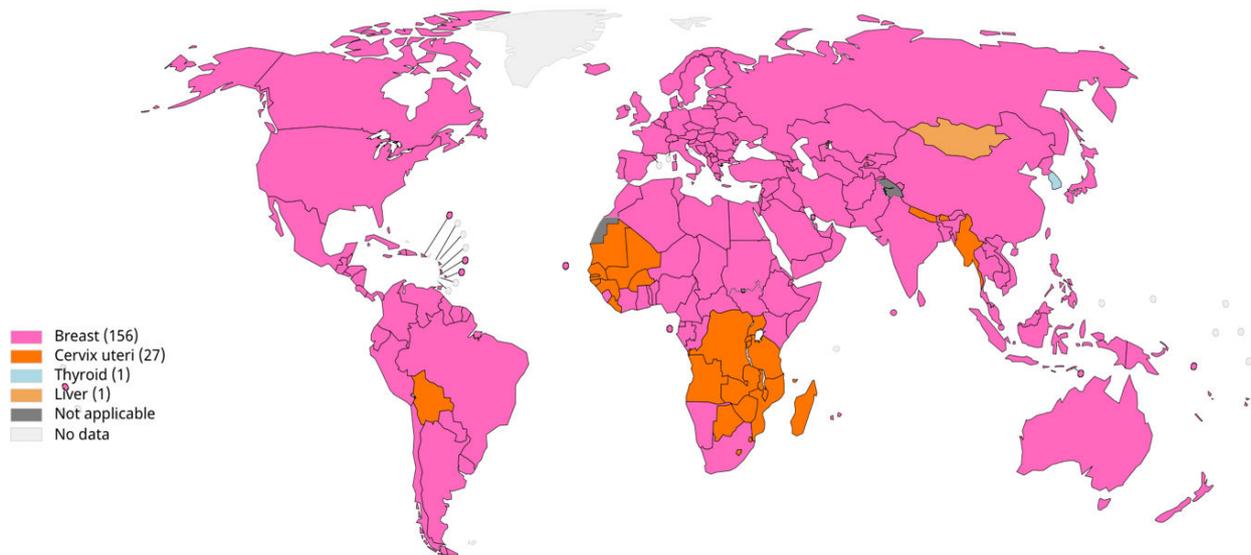
### II.1.1 Épidémiologie du cancer du sein

L'incidence du cancer et la mortalité par cancer ont rapidement augmenté ces dernières années. Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les nouveaux cas de cancer dans le monde ont été estimés à 18.1 millions et les décès par cancer à 9.6 millions en 2018 par rapport à 14.1 millions et 8.2 millions respectivement en 2012.

Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent avec environ 2 millions de nouveaux cas annuels dans le monde (figure II-1).

**Figure II-1- Carte mondiale représentant l'incidence du cancer le plus courant en 2018 dans chaque pays chez les femmes**

Source (Bray et al., 2018)

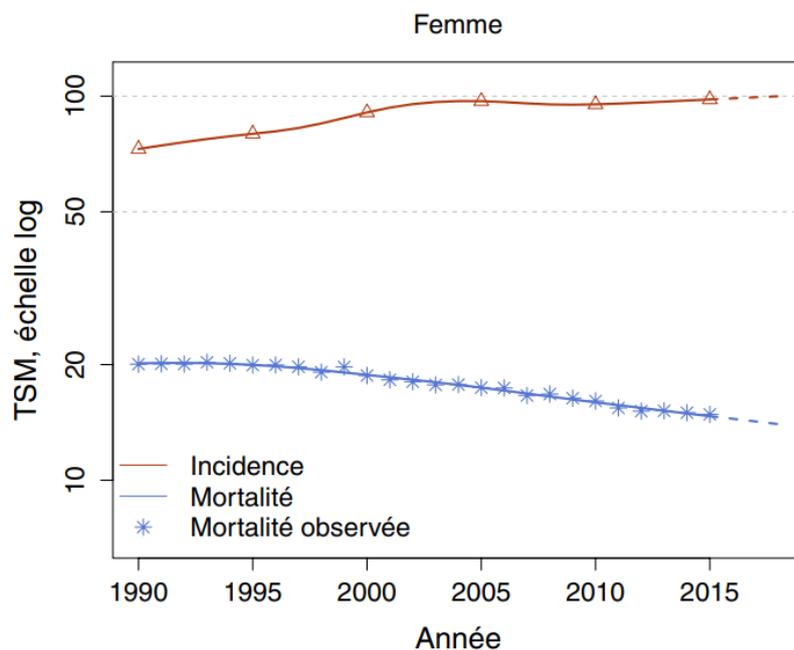


En France, en 2018, on estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancers du sein, dont 2932 chez des femmes de moins de 40 ans. Il est la première cause de mortalité par cancer avec 12 146 décès en 2018, dont 214 concernaient des femmes de moins de 40 ans. Le nombre annuel de nouveaux cas a presque doublé sur la période 1990-2018. L'analyse des tendances sur cette même période montre une augmentation du taux d'incidence de 1.1 % par an, en moyenne, alors que la mortalité diminue de 1.3 % (figure II-2).

**Figure II-2- Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France selon l'année**

Taux Standardisé Monde (TSM)

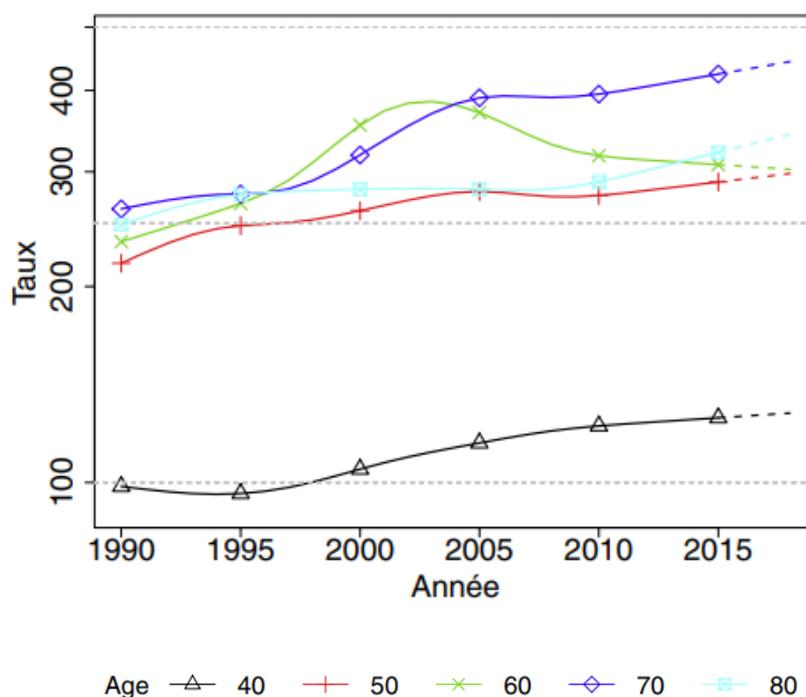
Source : (Defossez G, 2019)



Il semble important de noter que l'augmentation de l'incidence du cancer du sein se poursuit sur les 15 dernières années chez les femmes jeunes avant 40 ans (figure II-3).

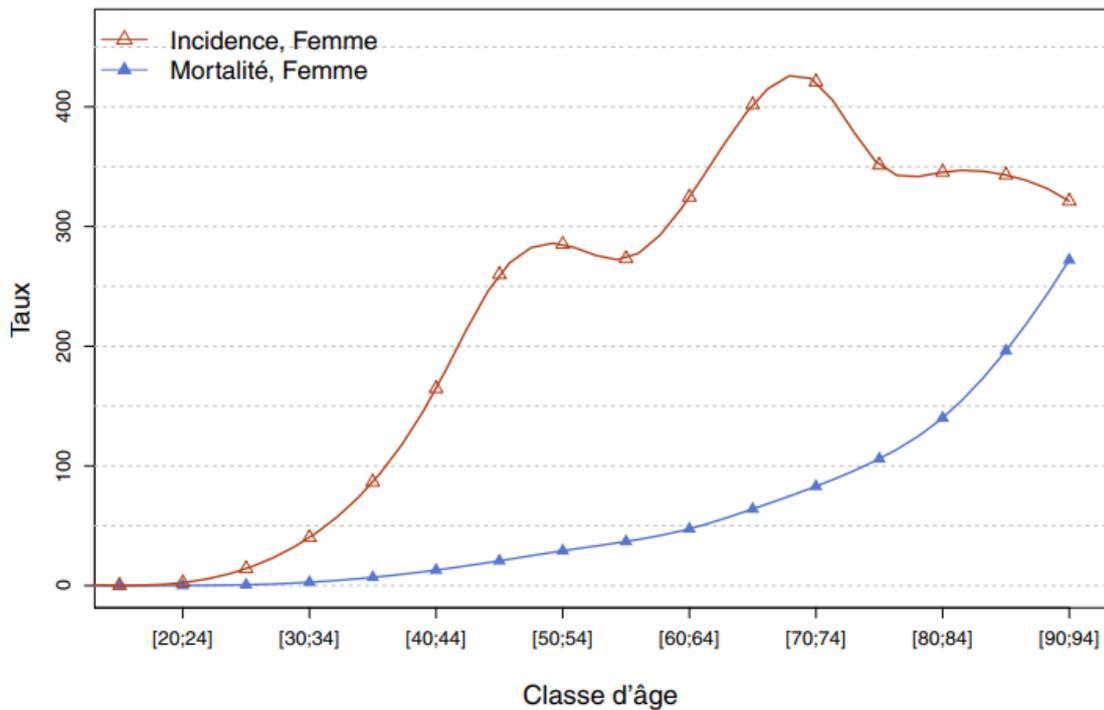
**Figure II-3- Évolution des taux d'incidence du cancer du sein chez la femme, entre 1990 et 2018 en France métropolitaine**

Source : (Defossez G, 2019)



On constate également une augmentation plus marquée de l'incidence du cancer du sein à partir de l'âge de 30 ans (figure II-4).

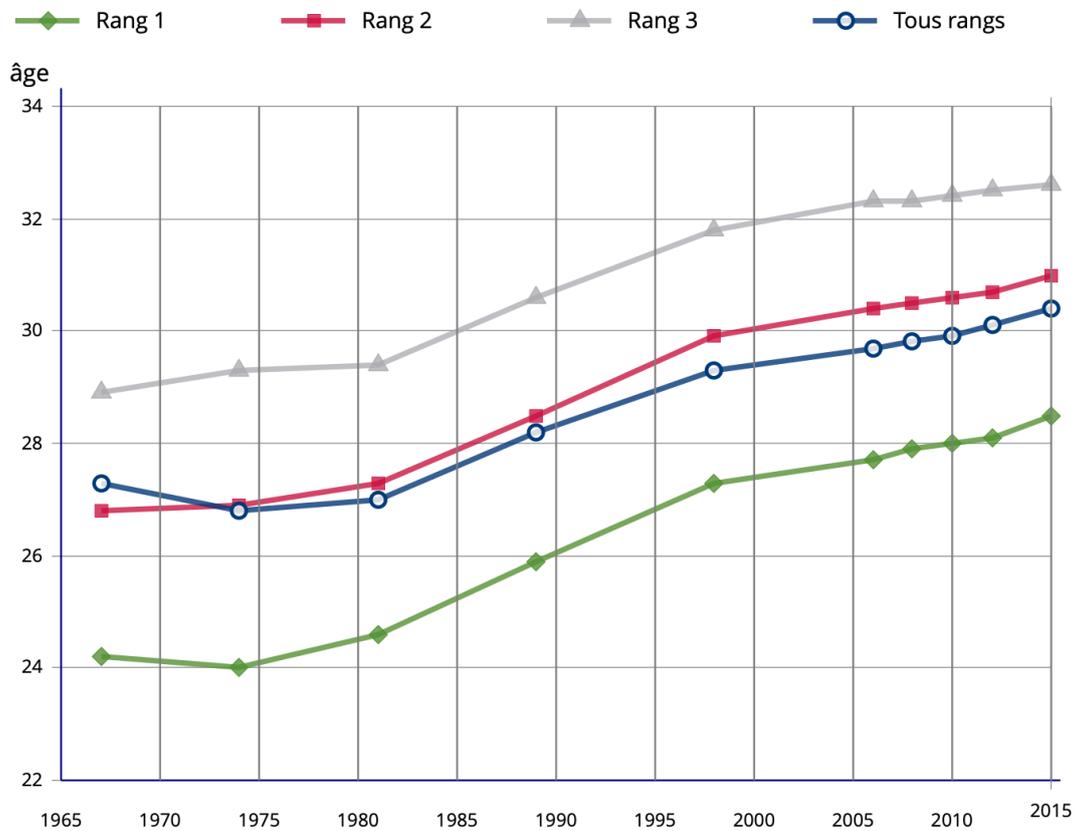
**Figure II-4- Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France en 2018 selon la classe d'âge**  
Source : (Defossez G, 2019)



La progression de ces nouveaux cas est multifactorielle. Certains facteurs de risque ont évolué défavorablement au cours des dernières décennies avec notamment un âge moyen des mères plus tardif au premier enfant (25.9 ans en 1989 contre 28.5 ans en 2015 (S. Volant, 2017), figure II-5)), une avancée de l'âge de la puberté et une diminution du nombre moyen d'enfants par femme. Des facteurs de risque comportementaux sont également impliqués, à savoir l'alcool, l'obésité et le manque d'activité physique. D'autres facteurs de risque tels que les perturbateurs endocriniens, certaines expositions professionnelles aux solvants et le travail de nuit sont à prendre en considération. Enfin, environ 4 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires c'est-à-dire attribuables à une prédisposition génétique (Easton and Peto, 1990; Lenoir *et al.*, 1990).

**Figure II-5- Évolution de l'âge moyen à l'accouchement, par rang de naissance de l'enfant**

Source : (Lenoir et al., 1990)



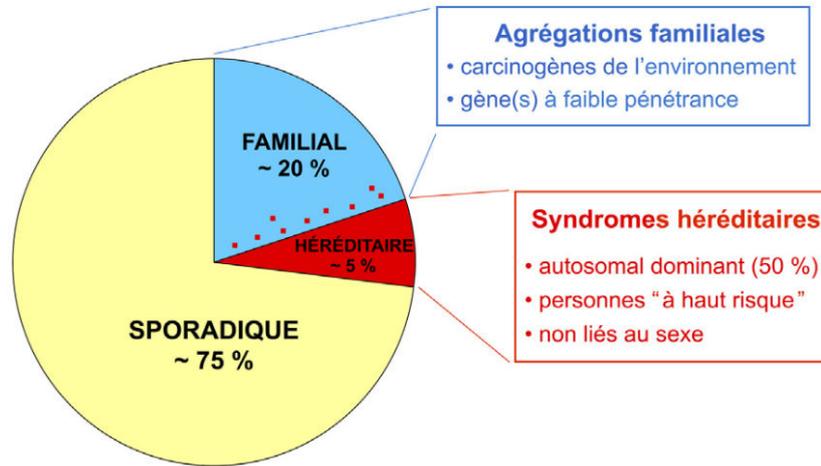
### II.1.2 Prédispositions génétiques

Les cancers du sein peuvent être répartis en deux catégories :

- Les cas sporadiques ou isolés, c'est-à-dire sans autre cas identifié dans la famille,
- Les cas associés à d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires et les agrégations familiales (figure II-6).

**Figure II-6- Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux**

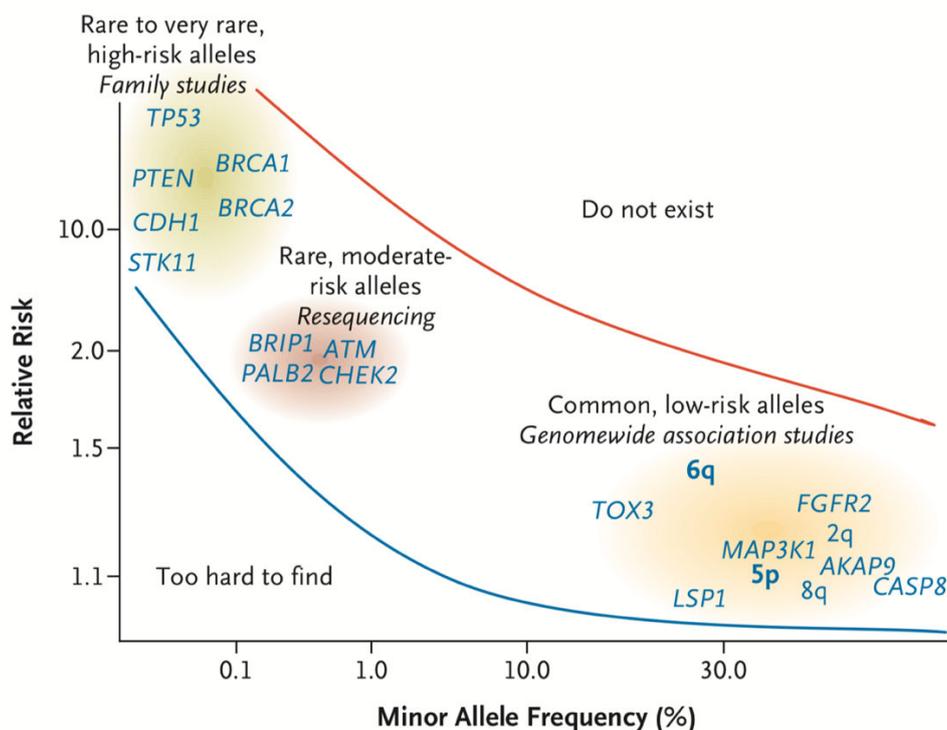
Source : (Viassolo et al., 2016)



Les gènes de prédisposition au cancer du sein peuvent être regroupés en trois catégories, à savoir les gènes avec une pénétrance élevée, ceux à pénétrance modérée ou encore les gènes à faible pénétrance (figure II-7) (Foulkes, 2008) .

**Figure II-7- Gènes et loci de prédisposition au cancer du sein (indiqués entre les lignes rouge et bleue)**

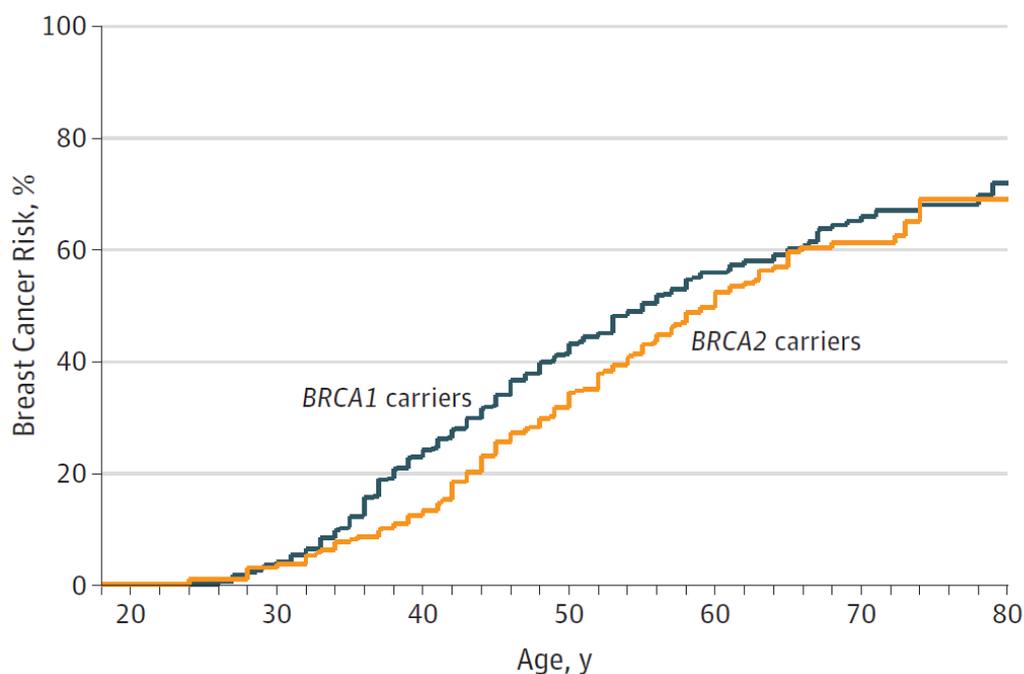
Source : (Foulkes, 2008)



Les anomalies sur les gènes *BRCA1* sur le chromosome 17 et *BRCA2* sur le chromosome 13, à pénétrance élevée, appartenant au groupe des gènes suppresseurs de tumeurs, sont les plus souvent retrouvées lors des analyses génétiques. Ils se comportent comme des inhibiteurs du cycle cellulaire et leurs mutations peuvent occasionner une atteinte bi-allélique aboutissant à une perte de fonction. Ces mutations sont héritées selon un mode de transmission dominant, c'est-à-dire qu'un individu muté présente un risque de transmission de 50 %. Les patientes prédisposées s'inscrivent en général dans une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire et sont à haut risque de développer ces cancers à un âge précoce. Les risques cumulatifs de cancer du sein chez les porteurs de mutation du gène *BRCA1* sont de 24 % (IC à 95 %, 21 % à 29 %) à 40 ans et de 72 % (65-79 %) à 80 ans, tandis que chez les porteurs d'anomalie du gène *BRCA2* ils sont de 13 % (IC à 95 %, de 9 % à 19 %) à 40 ans et 69 % (IC à 95 %, de 61 % à 77 %) à 80 ans (figures II-8 et II-9) (Antoniou *et al.*, 2014; Chen and Parmigiani, 2007; Kuchenbaecker *et al.*, 2017).

**Figure II-8- Risques cumulatifs estimés du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* et *BRCA2***

Source : (Kuchenbaecker *et al.*, 2017)



**Figure II-9- Risques carcinologiques cumulés de cancers du sein et de l’ovaire selon le gène impliqué**

Sources : (Kuchenbaecker *et al.*, 2017) (Chen and Parmigiani, 2007) (Antoniou *et al.*, 2014)

	Risque cumulé de cancer du sein	Risque cumulé de cancer de l’ovaire
<b>Population générale</b>	9-10 % à 74 ans	0.9 % à 74 ans
<b>Mutation <i>BRCA1</i></b>	72 % (65-79 %) à 80 ans	44 % (36-53 %) à 80 ans
<b>Mutation <i>BRCA2</i></b>	69 % (61-77 %) à 80 ans	17 % (11-25 %) à 80 ans
<b>Mutation <i>PALB2</i></b>	Cancer du sein risque de 35 % (26-46 %) à 70 ans	Absence de risque augmenté de cancer de l’ovaire à ce jour

D’autres gènes de susceptibilités ont été identifiés à ce jour, tels que *TP53* (dont la mutation est associée ou non au Syndrome de Li Fraumeni), *PALB2*, *CDH1*, *STK11* (Syndrome de Peutz-Jeghers), *PTEN* (Maladie de Cowden) (Viassolo *et al.*, 2016).

### II.1.3 Prise en charge du cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne. Les adénocarcinomes sont les cancers du sein les plus fréquents (95 %), ils se développent aux dépens des cellules épithéliales de la glande mammaire. On distingue deux grands types de cancer du sein :

- Les carcinomes *in situ*, proliférations de cellules épithéliales malignes à l’intérieur des canaux ou des lobules, sans rupture de la membrane basale, donc ne comportant théoriquement pas de risque d’envahissement ganglionnaire. Il en existe deux types : les carcinomes intra-canalaire et les carcinomes lobulaires *in situ*, représentant 15 à 20 % et 0.5 % des cancers du sein, respectivement.
- Les carcinomes infiltrants correspondent à une prolifération tumorale qui dépasse la membrane basale et qui a envahi le tissu conjonctif. Ils peuvent se propager vers les ganglions notamment axillaires. La majorité des cancers infiltrants sont de type canalaire (85 %). Le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare, représentant environ 10 % des cancers infiltrants. Il existe d’autres types rares de cancer du sein (médullaires, mucineux, papillaires, tubuleux) représentant les 5 % restant.

Chez la femme jeune, un cancer du sein peut être suspecté :

- De manière fortuite, lors de l'examen clinique réalisé par le gynécologue, le médecin généraliste ou la sage-femme qui palpe une masse de consistance dure avec des contours irréguliers, lors d'une consultation systématique de suivi gynécologique.
- A l'autopalpation par la patiente qui ressent une masse dans le sein, généralement non douloureuse, ou qui perçoit un ganglion axillaire.
- Lors de la survenue d'un symptôme mammaire à type de modification de la peau (œdème, rétraction ou rougeur), du mamelon (écoulement, rétraction, changement de couleur), ou encore un changement dans la forme ou la taille du sein.
- Lors d'examens d'imagerie réalisés dans le cadre d'un suivi pour antécédent familial de cancers du sein ou de l'ovaire, ou dans un contexte de mutations génétiques familiales.

Lorsqu'un cancer du sein est suspecté, des examens complémentaires doivent être effectués, sans délai, afin d'établir un diagnostic. Le bilan mammaire doit ensuite permettre de préciser le type histologique du cancer du sein, d'en préciser son stade et son agressivité et de recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse aux traitements oncologiques. Le bilan mammaire initial chez les femmes jeunes comprend un examen clinique, une échographie mammaire et axillaire bilatérale, une mammographie bilatérale, une biopsie et éventuellement une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire. A l'issue de ce bilan, le bilan d'extension va permettre d'évaluer la présence ou non de localisation secondaire. Il comprend généralement une radiographie de thorax, une échographie abdominale, un TEP (Tomographie par Emission de Position) scanner et une scintigraphie osseuse.

La prise en charge thérapeutique de la femme jeune fait généralement appel à un traitement chirurgical, à une chimiothérapie, une radiothérapie et éventuellement une hormonothérapie.

Le diagnostic de cancer du sein est souvent plus tardif chez les jeunes femmes, avec des tumeurs de taille et de grade histologique plus élevés. Il a des caractéristiques histologiques plus agressives avec un grade tumoral plus élevé (Fleurier *et al.*, 2018; Rapiti *et*

*al.*, 2005; Shannon and Smith, 2003), des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et ne sur-exprimant pas la protéine Her2 (tumeurs dites triples négatives) (Anders *et al.*, 2008; Fleurier *et al.*, 2018; Mallol *et al.*, 2006; Rapiti *et al.*, 2005) ainsi qu'une plus grande fréquence d'envahissement ganglionnaire (Fleurier *et al.*, 2018; Holli and Isola, 1997; Mallol *et al.*, 2006; Shannon and Smith, 2003). Les cancers invasifs sont statistiquement plus nombreux avec une majorité de carcinomes canaux infiltrants (Shannon and Smith, 2003) faisant du cancer du sein un cancer de plus mauvais pronostic dans cette tranche d'âge.

Le cancer du sein bénéficie néanmoins d'un pronostic à long terme favorable, d'autant plus lorsqu'il est diagnostiqué et pris en charge précocement. Le taux de survie s'est amélioré tout âge confondu, il est désormais de 87 % à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010 (Bossard N, 2013). Cela peut s'expliquer par deux facteurs : les progrès thérapeutiques ainsi que l'augmentation de la proportion des cancers découverts à un stade précoce en lien avec le développement des pratiques de dépistage. Cependant, on constate que la survie nette varie avec l'âge sur cette période. En effet, la survie nette à 5 ans est maximale (92-93 %) chez les femmes âgées de 45 à 74 ans (Cowppli-Bony A, *et al.*, 2016). Elle est légèrement inférieure (90 %) chez les femmes plus jeunes entre 15 et 44 ans. Dans la littérature, le pronostic des femmes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du sein est controversé. En effet, certaines études ne retrouvent pas d'effet significatif de l'âge sur la survie (Chia *et al.*, 2004; Dabakuyo *et al.*, 2008; Rapiti *et al.*, 2005) alors que d'autres suggèrent le contraire (Bonnier *et al.*, 1995; Holli and Isola, 1997; Maggard *et al.*, 2003; Rosenberg *et al.*, 2005). Les études les plus récentes sont cependant en faveur d'un effet indépendant de l'âge.

## II.2 Cancer du sein et fertilité

### II.2.1 La folliculogénèse

La folliculogénèse est un processus long, complexe et cyclique qui se déroule au sein de l'ovaire (Hugues JN, 2016). Elle correspond à la succession des différentes étapes du développement du follicule depuis la vie intra-utérine jusqu'à sa rupture au moment de l'ovulation et son involution.

L'ovaire assure une double fonction de la puberté jusqu'à la ménopause :

- une fonction exocrine qui permet la croissance, la maturation puis la libération de l'ovocyte mature ;
- une fonction endocrine qui permet l'imprégnation hormonale de l'appareil reproducteur.

Le cortex ovarien périphérique contient les follicules présents à différents stades de maturation :

- les follicules primordiaux et intermédiaires mesurant environ 50  $\mu\text{m}$  constituent la réserve ovarienne. Ils sont formés chacun d'un ovocyte primaire entouré d'une couche de cellules somatiques aplaties (cellules de la granulosa) ;
- les follicules primaires mesurant 60-80  $\mu\text{m}$  diffèrent des follicules primordiaux par l'aspect des cellules de la granulosa qui sont cuboïdales ;
- les follicules secondaires ou pré-antraux (200 - 400  $\mu\text{m}$ ) se caractérisent par une deuxième assise cellulaire, la granulosa. Ses cellules établissent des jonctions communicantes avec l'ovocyte. Autour de la membrane basale, les cellules du stroma ovarien se différencient pour constituer la thèque interne. Les récepteurs à la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et à la LH (Luteinizing Hormone) apparaissent respectivement sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne ;
- les follicules antraux ou tertiaires se caractérisent par l'élaboration par les cellules de la granulosa d'une cavité unique, l'antrum, contenant le liquide folliculaire. A ce stade, les cellules de la granulosa ont acquis des récepteurs à la FSH et donc la capacité de répondre à une élévation de la FSH plasmatique ;

- le follicule pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf mesurant environ 20 mm fait saillie à la surface de l'ovaire.

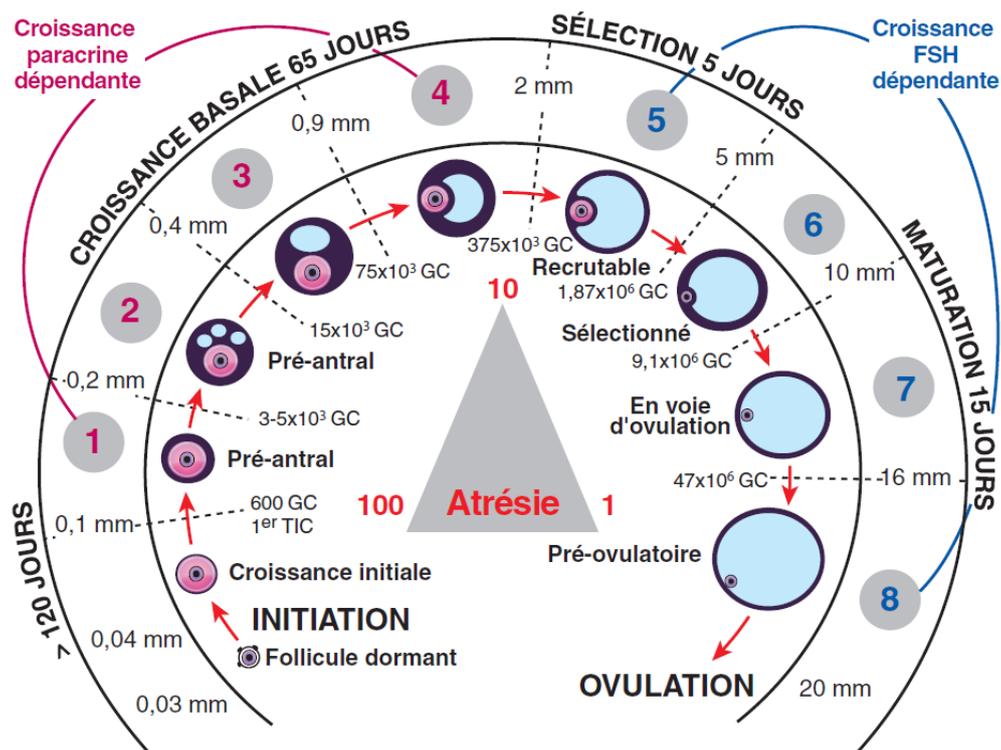
La folliculogenèse se déroule en quatre étapes principales (figure II-10) :

- L'initiation, qui dure plus de 120 jours, permet la croissance folliculaire jusqu'au stade pré-antral.
- La croissance folliculaire basale, d'une durée de 65 jours permet quant à elle la croissance jusqu'au stade de follicule petit antral et dépend principalement de facteurs à effets autocrines et paracrines sécrétés par l'ovocyte et les cellules de la granulosa. Le rôle des hormones gonadotropes est probablement minime durant cette phase. L'AMH (Anti-Müllerian Hormone), sécrétée par les cellules de la granulosa, contrôle également la sortie du stock folliculaire et exerce un effet inhibiteur sur la croissance des follicules secondaires en inhibant l'action de la FSH. Avant la puberté, tous les follicules ayant débuté leur croissance entrent en atresie à ce stade. Ce n'est qu'à partir de la puberté que certains de ces follicules pourront poursuivre leur croissance sous l'influence des hormones hypophysaires.
- La sélection du follicule dominant dure environ 5 jours. Pendant cette phase, les petits follicules antraux mesurant entre 2 et 5 mm deviennent sensibles à la FSH et poursuivent leur croissance. Le follicule le plus sensible à la FSH débute sa croissance en premier. Il est facilement repérable lors d'une échographie pelvienne entre le sixième et le huitième jour du cycle menstruel puisqu'il mesure environ 10 mm. Il est responsable de la sécrétion d'œstradiol (E2).
- La phase de maturation terminale dure environ 15 jours. La production d'Inhibine B et d'E2 par les cellules de la granulosa du follicule sélectionné induit une diminution de la FSH plasmatique par rétrocontrôle.

**Figure II-10- Classification des follicules du stade pré-antral au stade pré-ovulatoire selon l'analyse de Gougeon**

Ce schéma montre l'évolution en huit classes des follicules depuis le stade pré-antral jusqu'à l'ovulation. La durée de la croissance basale est de 65 jours, celle régulée par les hormones gonadotropes de 20 jours. Le diamètre folliculaire évolue de 0,1 à 20 mm. Sur les 100 follicules de la classe 1, seuls dix atteindront la classe 5 et un seul la classe 8.

Source : (Gougeon A, 1984)



Lorsque les taux d'E2 sériques franchissent un seuil permettant une décharge hypophysaire de FSH et LH, l'ovocyte est expulsé après rupture du follicule ovulatoire. Celui-ci se réorganise ensuite en corps jaune et régresse après 14 jours en l'absence de fécondation, provoquant ainsi l'apparition des menstruations.

## II.2.2 La réserve ovarienne et son évaluation

L'ovaire est doté d'un stock de follicules primordiaux dont le nombre est fixé avant la naissance et constituant la réserve ovarienne de la femme. Le nombre de follicules, estimé à 6-7 millions au cinquième mois de gestation, atteint 1 million à la naissance, 0,4 million à la puberté (Gougeon A, 1984) et plus qu'environ 10 000 vers l'âge de 40 ans. Cette réserve

s'amointrit donc avec l'âge par entrée en phase de croissance des follicules ou par des mécanismes d'apoptose des follicules en croissance.

L'évaluation de la réserve ovarienne est un concept récent reflétant la quantité des follicules primordiaux présents dans les ovaires de la femme. Ce terme de réserve ovarienne a pris de l'importance à mesure du développement de l'AMP et regroupe l'ensemble des paramètres capables de prédire la réponse de l'ovaire à une hyperstimulation contrôlée. Cependant, l'évaluation de cette réserve à un temps donné ne permet pas de prédire la perte folliculaire à venir.

#### *II.2.2.1 L'évaluation clinique*

Le vieillissement ovarien entraîne un raccourcissement des cycles avec une phase folliculaire du cycle menstruel qui est souvent plus courte de 2-3 jours environ (Zonneveld *et al.*, 2003). Ce raccourcissement pourrait être en lien avec une croissance accélérée du follicule dominant (Klein *et al.*, 2002) et constitue un signe d'appel clinique important. Cette période de raccourcissement des cycles qui peut durer plusieurs années est ensuite remplacée par une irrégularité des cycles, puis une aménorrhée qui traduit la ménopause.

#### *II.2.2.2 L'évaluation échographique*

L'échographie transvaginale des ovaires permet de reconnaître les follicules antraux grâce à la présence d'une cavité sono transparente de 2 à 9 mm. Il est ainsi possible d'estimer le Compte des Follicules Antraux (CFA), basé sur la valeur totale comptée sur les deux ovaires. Si il est généralement proposé en début du cycle (Klein *et al.*, 2002), des données récentes suggèrent que le CFA peut être réalisé à n'importe quel moment du cycle sans compromettre son exactitude (Deb *et al.*, 2013), car de nouveaux follicules entrent constamment en croissance. Ce CFA constitue un reflet du nombre de follicules primordiaux à un moment donné et est corrélé à l'âge, à la réponse ovarienne à la stimulation et au nombre d'ovocytes prélevés (Chang *et al.*, 1998a, 1998b; Himabindu *et al.*, 2013; Hsu *et al.*, 2011; Tsakos *et al.*, 2014).

### II.2.2.3 Les marqueurs biologiques

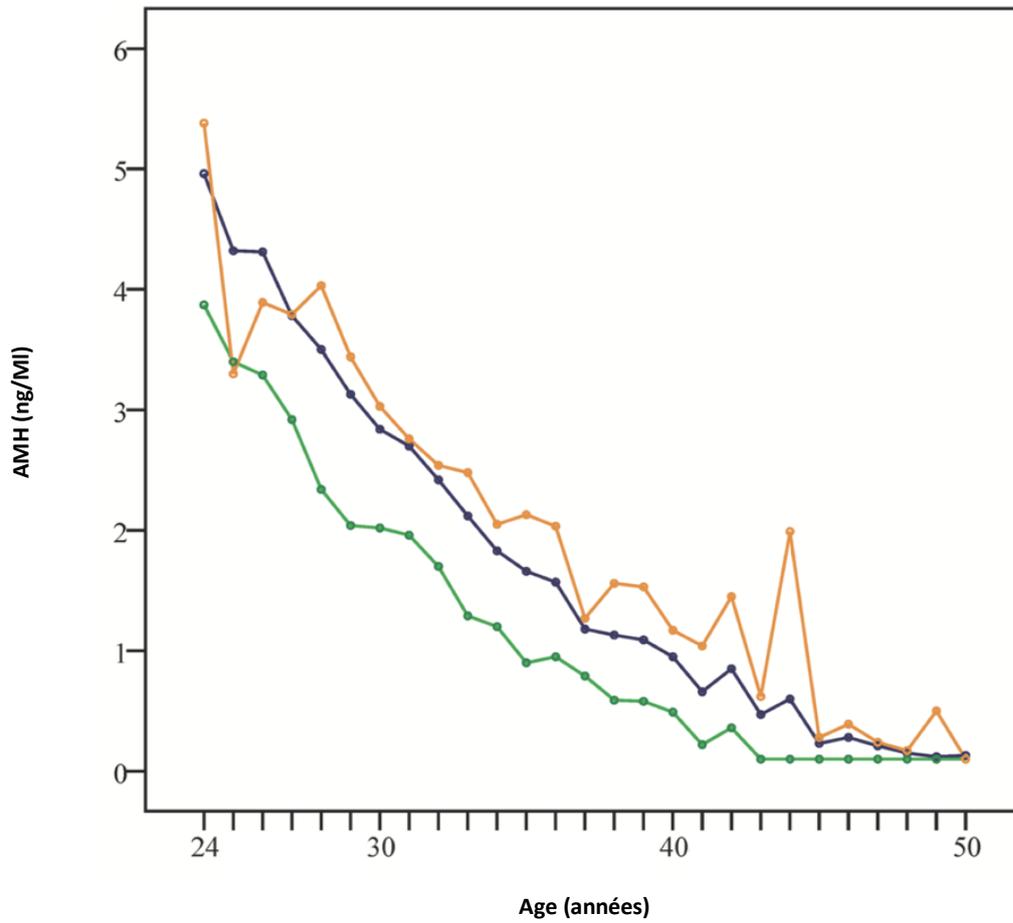
Le dosage de FSH dans le sang en début du cycle permet de compléter l'évaluation de la réserve ovarienne. Le changement endocrinien le plus précoce associé au vieillissement ovarien est une élévation sélective de la FSH au début de la phase folliculaire, celle de la LH n'ayant lieu que 5 à 10 ans plus tard. L'élévation des concentrations de FSH est probablement la conséquence d'une réduction de la cohorte de follicules sélectionnables et disponibles. Le développement précoce des follicules au cours de la transition lutéo-folliculaire semble contribuer à la production d'E2 en début de cycle, d'où l'intérêt de mesurer ce taux d'E2 pour évaluer le potentiel ovarien. L'évaluation du statut folliculaire repose donc sur les dosages d'E2, LH et FSH en début de cycle menstruel, entre le deuxième et cinquième jour du cycle. Cependant ils possèdent une faible fiabilité diagnostique puisqu'ils ne peuvent être évalués qu'en début de cycle et sont dépendants de la cinétique folliculaire.

Depuis la dernière décennie est apparu un nouveau marqueur d'évaluation du statut folliculaire ovarien, l'AMH. Le dosage sérique de cette hormone produite exclusivement par les cellules de la granulosa depuis le stade primaire jusqu'au stade petit antral a montré sa fiabilité pour déterminer indirectement la réserve ovarienne. Elle est un outil moderne actuellement utilisé en AMP et peut être dosée à n'importe quelle phase du cycle menstruel (Pankhurst and Chong, 2016). Le dosage de l'AMH sérique est corrélée à l'évaluation échographique du nombre de petits follicules antraux reconnu actuellement comme un autre excellent marqueur de la réserve ovarienne (Fanchin *et al.*, 2003; La Marca *et al.*, 2016). Ce n'est cependant pas un marqueur de fertilité ni de qualité ovocytaire (Steiner *et al.*, 2017). Le taux d'AMH sérique est très utile pour la prédiction de la réponse ovarienne à la stimulation ovarienne contrôlée avant Fécondation *In Vitro* (FIV), offrant la possibilité de traitements individualisés et d'ajustements du schéma de stimulation (Broer *et al.*, 2013). Il est aujourd'hui clairement établi que le taux d'AMH est fortement corrélé au nombre d'ovocytes matures ponctionnés après un traitement de stimulation ovarienne. Il n'est cependant pas en lien avec les chances de grossesses naturelles ou après FIV. Plusieurs études ont évalué les concentrations sériques d'AMH en fonction de l'âge chez la femme et ont montré une corrélation directe entre l'âge et la diminution du taux d'AMH (figure II-11).

**Figure II-11- Représentation des valeurs médiane, moyenne et écart-type d AMH selon l'âge à des intervalles d'un an**

La moyenne (bleue), la médiane (verte) et l'écart-type (SD, orange) des valeurs de l'AMH sont représentées en fonction de l'âge (années). Les valeurs sériques d'AMH diminuent en relation directe avec le vieillissement.

Source : (Doroftei et al., 2015)



### II.2.3 Toxicité des traitements du cancer du sein sur la fonction ovarienne

La prise en charge du cancer du sein peut altérer la fonction ovarienne de la femme par deux mécanismes :

- La toxicité directe de la chimiothérapie, appelée gonadotoxicité.
- La nécessité de différer un éventuel projet de grossesse pendant 3 à 5 ans (en fonction de l'indication ou non d'une hormonothérapie). La grossesse étant contre indiquée durant cette période, la femme continuera à subir le vieillissement ovarien physiologique.

#### *II.2.3.1 Mécanismes de la toxicité de la chimiothérapie sur la fertilité*

Les mécanismes par lesquels les chimiothérapies peuvent induire des lésions de l'ovaire sont de mieux en mieux appréhendés. L'apoptose folliculaire est le principal processus physiopathologique impliqué (Bedoschi *et al.*, 2016). Elle est liée à une altération directe de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) des ovocytes des follicules primordiaux induite par les molécules de chimiothérapie et entraînant une atresie folliculaire. Le second mécanisme, décrit plus récemment, est celui d'activation folliculaire ou « *burn-out* ». Il consiste en une entrée en croissance massive d'un grand nombre de follicules primordiaux devenant ainsi très sensibles à la chimiothérapie et subissant l'apoptose, provoquant ainsi une déplétion accélérée de la réserve ovarienne (Kalich-Philosoph *et al.*, 2013). Enfin, les agents chimiothérapeutiques sont associés à une variété de complications vasculaires (Doll *et al.*, 1986). Sur le plan histologique, on observe des plages de fibrose corticale, des remaniements du stroma et des vaisseaux. Il en résulte une ischémie qui affecte la croissance et la survie des follicules primordiaux (Ben-Aharon and Shalgi, 2012).

#### *II.2.3.2 Insuffisance ovarienne chimio-induite et ménopause précoce*

La chimiothérapie entraîne deux phénomènes :

- Une insuffisance ovarienne aigüe à court terme liée à une destruction des follicules en croissance et se traduisant par une aménorrhée survenant pendant ou peu après la chimiothérapie. L'aménorrhée chimio-induite peut être transitoire avec une possibilité

de reprise des cycles menstruels et une fonction ovarienne normale à distance des traitements. D'après la littérature, sa durée varie de 6 semaines à 2 ans après la chimiothérapie.

- Une altération du stock de follicules primordiaux, irréversible, pouvant être à l'origine d'une Insuffisance Ovarienne Prématurée (IOP). Cette destruction est dépendante de l'âge de la patiente, des agents chimio-thérapeutiques utilisés et de la réserve ovarienne au moment des traitements (Donnez *et al.*, 2006; Meirow and Nugent, 2001; Sonmezer and Oktay, 2004).

### II.2.3.3 Doses et types des chimiothérapies

La toxicité est variable selon les molécules utilisées dans un contexte de cancer du sein (figure II-12). Globalement, les molécules actuellement considérées comme les plus gonadotoxiques sont les agents alkylants, dont le cyclophosphamide. Les anthracyclines sont quant à elles considérées comme à risque intermédiaire. Les taxanes possèdent un risque incertain à ce jour.

**Figure II-12- Classification des molécules de chimiothérapie en fonction de leur gonadotoxicité**

Source : D'après (Donnez *et al.*, 2006)

HAUT RISQUE	RISQUE MODERE	RISQUE FAIBLE	RISQUE INDETERMINE
Cyclophosphamide	Cisplatine	Methotrexate	Irinotecan
Chlorambucil	Adriamycine	5-fluorouracile	Imatimib
Melphalan	Paclitaxel	Vincistrine	
Busulfan		Actinomycine D	
Ifosfamide		Bléomycine	
Procarbazine			
Thitepa			

Les patientes traitées avec des agents alkylants tels que le cyclophosphamide sont les plus à risques de présenter une insuffisance ovarienne prématurée post-chimiothérapie. La dose cumulée des drogues utilisées et le schéma thérapeutique vont également avoir un impact (figure II-13).

**Figure II-13- Risques d'aménorrhée définitive chez les femmes traitées par chimiothérapie**

CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracile) ; FEC (5-fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) ; FAC (5-fluorouracile, Doxyribicine, Cyclophosphamide), AC (Doxorubicine, Cyclophosphamide)

Source : (Lee et al. 2006).

RISQUE	TYPE DE TRAITEMENT
<b>Risque élevé (&gt; 80 %)</b>	6 CMF, FEC, FAC chez les femmes > 40 ans
<b>Risque intermédiaire</b>	6 CMF, FEC, FAC chez les femmes entre 30-39 ans
	4 AC chez les femmes > 40 ans
<b>Risque faible (&lt; 20 %)</b>	4 AC chez les femmes < 40 ans
<b>Risque très faible ou absent</b>	Fluorouracile
	Méthotrexate
<b>Risque inconnu</b>	Taxanes (Paclitaxel, docetaxel...)
	Anticorps monoclonaux (trastuzumab, ...)
	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (imatinib, ...)

II.2.3.4 Rôle de l'âge

L'âge est un facteur aggravant. Plus la patiente est âgée, moins la restauration de la fonction gonadique est possible (Byrne *et al.*, 1992; Meiorow, 2000; Jeanne A Petrek *et al.*, 2006). Dans une méta-analyse récente, le taux d'aménorrhée chimio-induite se majorait avec l'âge, avec un taux estimé à 26 % chez les femmes de moins de 35 ans traitées pour un cancer du sein, à 39 % pour les 35 - 40 et à 77 % chez les plus de 40 ans (Zavos and Valachis, 2016).

#### *II.2.3.5 Effets gonadiques de l'hormonothérapie*

L'administration prolongée de tamoxifène peut être à l'origine d'une irrégularité menstruelle et en particulier d'une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, du fait de son effet anti-œstrogénique central induisant une augmentation des taux circulants de gonadotrophines (Jeanne A. Petrek *et al.*, 2006). Celle-ci est réversible dès son arrêt. L'hormonothérapie, aux doses utilisées, n'altère pas la fonction ovarienne de la femme. En revanche, la nécessité d'une administration prolongée de 5 voire 10 ans expose les femmes au déclin physiologique de la fonction ovarienne, particulièrement perceptible à partir de l'âge de 37 ans (Broekmans *et al.*, 2009).

#### *II.2.3.6 Effets gonadiques de la radiothérapie*

Si les effets délétères de la radiothérapie délivrée sur le pelvis et la moelle sont bien documentés en termes de fonction ovarienne, les doses administrées dans le cadre du cancer du sein ne rendent pas compte d'un risque d'IOP ni d'effets néfastes sur la fonction utérine. Sur les 50 Gray (Gy) délivrés lors de l'irradiation mammaire, seuls 2.1 à 7.6 centiGray (cGy) atteignent le pelvis, soit des doses bien inférieures à celles susceptibles d'induire une insuffisance ovarienne prématurée (de l'ordre de 15 Gy) (Anders *et al.*, 2008; Dezellus *et al.*, 2017; Lutchman Singh *et al.*, 2007).

#### *II.2.3.7 Comment évaluer la fertilité après les traitements du cancer du sein ?*

De nombreuses études ayant évalué l'impact de la chimiothérapie sur la fonction gonadique prenaient comme repère l'aménorrhée. Cependant, l'aménorrhée est un mauvais marqueur de la fonction ovarienne. En effet, certaines patientes peuvent avoir une activité ovarienne avec une sécrétion d'E2 sans menstruations. A l'inverse, une reprise des cycles ne traduit pas que les ovaires n'aient pas été impactés par la toxicité des drogues.

Il n'existe pas à ce jour de facteurs permettant de prédire la fertilité après cancer. Depuis quelques années, de nouveaux marqueurs hormono-folliculaires ont été testés pour apprécier l'évaluation de la réserve ovarienne chez des patientes atteintes de cancer et ayant

reçu des traitements de chimiothérapie et radiothérapie dans le cancer du sein. La plupart de ces études ont rapporté une diminution des taux d'AMH après un cycle de chimiothérapie jusqu'à un niveau indétectable chez la majorité des femmes après plusieurs cycles (Anders *et al.*, 2008; Dezellus *et al.*, 2017; Lutchman Singh *et al.*, 2007). Dans une étude prospective menée chez 250 patientes âgées de 18 à 39 ans atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante. Dezellus *et al.*, ont récemment mis en évidence que la diminution de l'AMH était significativement associée à l'âge et au taux basal d'AMH, mais pas à la dose de cyclophosphamide ni à l'utilisation de tamoxifène (Dezellus *et al.*, 2017).

Si l'AMH est un bon reflet de la réserve ovarienne, ce n'est pas un facteur prédictif de fertilité, des grossesses ayant été rapportées après cancer malgré un taux d'AMH indétectable (Hamy *et al.*, 2016).

A défaut de marqueur clinico-biologique qualitatif, l'évaluation la plus objective de la fertilité des patientes repose sur le nombre de grossesses cliniques et de naissances vivantes.

#### II.2.4 La grossesse après un cancer du sein

Les résultats sur les données de reproduction après un cancer du sein sont actuellement une préoccupation majeure. Il existe à ce jour peu de données factuelles sur l'incidence des naissances vivantes et leurs résultats. Dans une étude récente, Anderson *et al.*, ont mis en évidence que moins de 10 % (8 %) des survivantes du cancer du sein ont eu une naissance vivante dans les 10 ans suivant leur diagnostic (Anderson *et al.*, 2018). Cette estimation est en accord avec les précédentes études chez les survivantes du cancer du sein (Baxter *et al.*, 2013; Madanat *et al.*, 2008; Stensheim *et al.*, 2011).

##### II.2.4.1 Influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein

Durant de nombreuses années, les professionnels de santé ont exprimé des réticences à approuver une grossesse après un cancer du sein, compte tenu du risque théorique de réactivation de la pathologie en rapport avec des concentrations d'E2 sérique élevées observées au cours de la grossesse. Cependant, alors qu'une femme sur huit développera un

cancer du sein au cours de sa vie, parmi elles, certaines sont jeunes et n'ont jamais eu d'enfant. L'amélioration des thérapeutiques du cancer du sein permet à ce jour de pouvoir envisager l'accomplissement d'une grossesse par ces femmes, si elles le souhaitent, au terme de leur prise en charge.

Aujourd'hui, les sociétés savantes, la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) et la Société des Obstétriciens et Gynécologues au Canada (SOGC) s'accordent à dire que les femmes qui ont été traitées pour un cancer du sein, et qui souhaitent devenir enceintes, devront être informées qu'une grossesse est possible et ne semble pas être associée à une aggravation du pronostic. Cependant, il faudra également les prévenir que les preuves scientifiques sont relativement peu nombreuses.

Les différentes études qui se sont intéressées aux risques de récurrence après une grossesse sont rassurantes. La survie globale était même statistiquement plus élevée chez les patientes qui ont été enceintes après un cancer du sein par rapport à celles qui ne l'ont pas été (Baxter *et al.*, 2013; Blakely *et al.*, 2004; Hartman *et al.*, 2013; Madanat *et al.*, 2008). Deux méta-analyses récentes ont même confirmé que la survie globale était meilleure chez les femmes enceintes après un cancer du sein (Azim *et al.*, 2012; Valachis *et al.*, 2010). Dans une étude de cohorte aux États-Unis, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de mortalité et les femmes dont l'accouchement avait eu lieu 10 mois ou plus après le diagnostic de cancer du sein avaient un risque de mortalité réduit (RR = 0,54) (Velentgas *et al.*, 1999)(Mueller *et al.*, 2003). Chia *et al.* ont montré que le groupe d'étude lorsqu'il était comparé à des groupes d'âges, de stades ou de statuts ganglionnaires identiques, avait une meilleure survie à dix ans que le groupe contrôle (92 % versus 60 %). D'après les auteurs, ceci est dû en partie au « *healthy mother effect* » (« *only women who feel healthy give birth and those who are affected by the disease do not* »), c'est-à-dire au fait que ces patientes constituent un groupe de meilleur pronostic avec un moindre risque de récurrence (Chia *et al.*, 2004). Azim *et al.*, ont de plus montré qu'il n'existait pas de différence en termes de survie sans récurrence entre les patientes enceintes et non enceintes après un cancer du sein, et ce, que la tumeur initiale exprime ou non les récepteurs œstrogéniques (Azim *et al.*, 2013).

Certains auteurs ont constaté une diminution significative de la mortalité chez les patientes qui avaient une grossesse après le cancer du sein (Ives *et al.*, 2007; Largillier *et al.*, 2009; Sankila *et al.*, 1994).

#### *II.2.4.2 Délai optimal entre la fin des traitements et la conception*

La question du délai minimal avant l'obtention d'une grossesse n'est pas consensuelle. Certaines études de cohorte suggèrent que les taux de survie seraient meilleurs si les femmes initiaient une grossesse au moins 2 ans après le diagnostic de cancer du sein. La précocité de survenue de la grossesse après traitement pourrait donc constituer un facteur pronostic péjoratif (Ives *et al.*, 2007). La SOGC recommande aux femmes d'attendre au moins 3 ans après le diagnostic de cancer avant d'essayer d'être enceinte et 5 ans en cas d'atteinte ganglionnaire (Helewa *et al.*, 2002).

#### *II.2.4.3 Conséquences obstétricales*

Le risque d'anomalies congénitales chez les enfants des patientes traitées pour un cancer du sein est identique à la population générale. Les études sont cependant contradictoires quant au risque d'augmentation des taux de prématurité et de fausse couche. Anderson *et al.*, ont récemment montré que la prévalence des naissances prématurées, de l'insuffisance pondérale à la naissance, du petit âge gestationnel et de la césarienne ne différait pas sensiblement entre les naissances chez les femmes ayant été atteintes ou non d'un cancer du sein (Anderson *et al.*, 2018). Comparativement aux femmes sans cancer, les accouchements prématurés étaient significativement plus fréquents chez les survivantes du cancer du sein atteintes d'une maladie à récepteurs d'œstrogènes négatifs. Cependant, les naissances chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs étaient plus susceptibles d'être prématurées (PR = 1.84 ; IC 95 % : 1.11–3.06). Des études antérieures aux États-Unis ont suggéré que l'insuffisance pondérale à la naissance et les accouchements prématurés sont plus fréquents chez les survivantes du cancer du sein que dans la population générale (Anderson *et al.*, 2018; Black *et al.*, 2017; Hartnett *et al.*, 2017).

Une méta-analyse récente a révélé que la probabilité de grossesse chez les femmes avec un antécédent de cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs était 4 fois moins élevée que celle des femmes avec des tumeurs n'exprimant pas de récepteurs hormonaux (Gerstl *et al.*, 2018).

## II.3 Préservation de la fertilité et cancer du sein

### II.3.1 Cadre légal

Depuis 2004, en France, la PF s'inscrit dans la loi de bioéthique. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 07 juillet 2011 prévoit que « *toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation ou 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* ». 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 précise que « *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* » (Règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques, 2010).

Seuls les établissements de santé et laboratoires autorisés par l'ARS peuvent pratiquer une activité de conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue en vue de préserver ou de restaurer la fertilité. L'ABM est une agence nationale publique de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004 qui donne son avis sur les procédés mis en œuvre dans le cadre de la PF.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande d'informer des risques des traitements et des possibilités de PF toute femme de moins de 40 ans.

Le Plan Cancer 2014-2019 prévoit un accès pour tous à la PF. Il propose entre autres 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 PF, 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 compétent en PF* » (Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer, 2014).

### II.3.2 Techniques de préservation de la fertilité dans le contexte de cancer du sein

Différentes sociétés scientifiques ont émis des recommandations sur la prise en charge des patients en PF. Des techniques dites de PF se sont développées au cours des dernières décennies.

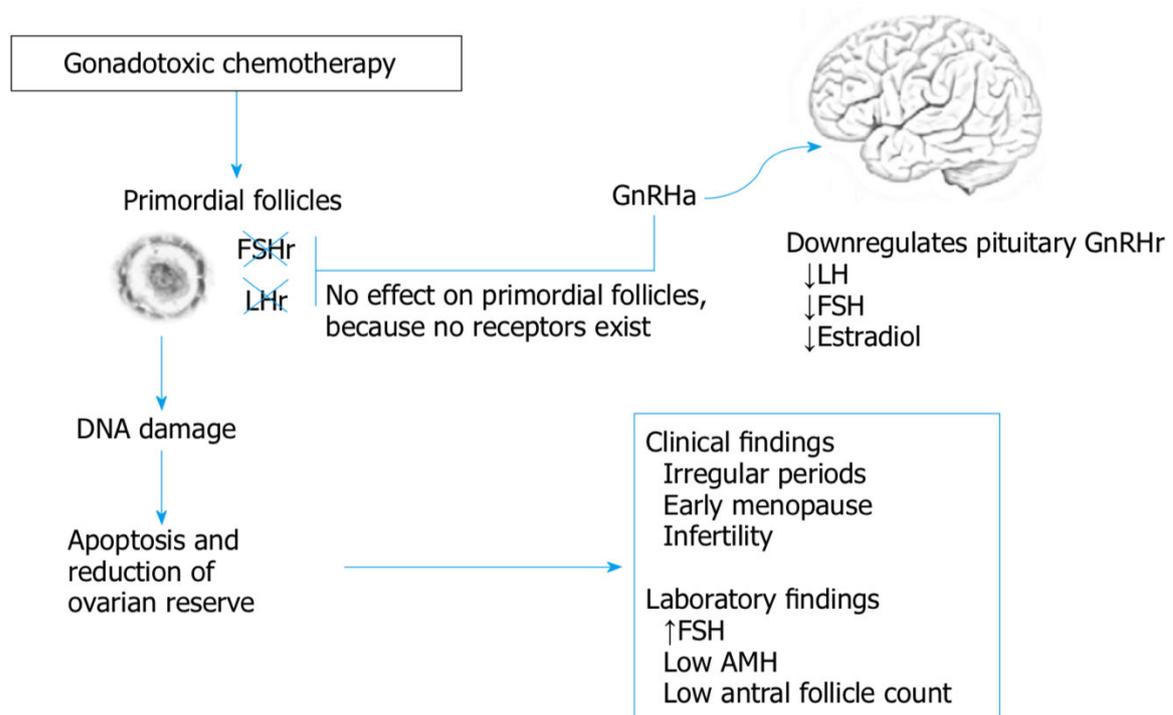
#### II.3.2.1 Suppression ovarienne par les agonistes de la GnRH

La Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) est un décapeptide synthétisé dans les neurones hypothalamiques qui contrôle la sécrétion des hormones FSH et LH par les cellules gonadotropes hypophysaires.

*Schally et al.*, en 1971 ont montré que la stimulation continue des cellules gonadotropes par les analogues agonistes de la GnRH induisait un blocage de l'axe gonadotrope (*Schally et al.*, 1971). La liaison de l'agoniste avec le récepteur de la GnRH stimule dans un premier temps la libération de gonadotrophines : c'est l'effet « *flare-up* ». Secondairement, le caractère continu de la stimulation est à l'origine d'une désensibilisation par absence de recyclage des récepteurs à la membrane entraînant une inhibition gonadotrope et une chute de stéroïdes sexuels (*Crowley et al.*, 1985; *Schaison*, 1989) (figure II-14).

**Figure II-14- Impact de la chimiothérapie et des analogues de la GnRH sur la fonction et la réserve ovarienne**

La chimiothérapie diminue le nombre de follicules primordiaux insensibles à la FSH et la LH, par induction des lésions d'ADN et par mort apoptotique. Les agonistes de la GnRH diminuent la production de GnRH hypophysaire et par conséquent bloquent la libération de FSH, LH et Œstradiol par l'hypophyse qui entraîne à son tour un arrêt du développement des follicules à un stade avancé. Les follicules primordiaux ne possédant pas de récepteurs à la FSH, LH ou GnRH, les agonistes de la GnRH ne peuvent pas avoir d'influence directe sur la réserve ovarienne. (Oktay K, et al., 2015)



L'administration d'un agoniste de la GnRH, concomitante à un traitement gonadotoxique, dans le but de préserver la fertilité reste très controversée. En effet, les différentes études publiées présentent des résultats contradictoires concernant le rôle bénéfique des agonistes sur la fonction ovarienne post-chimiothérapie (Beck-Fruchter *et al.*, 2008; Clowse *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2015). L'analyse de la littérature est difficile et il y a très peu de données concernant les grossesses après cancer en fonction du traitement ou non par agoniste. Une récente méta-analyse conclut à sa probable inefficacité (Elgindy *et al.*, 2015).

Au niveau physiopathologique, la chimiothérapie détruit les follicules en croissance et les follicules primordiaux. Nous avons vu précédemment que ces follicules sont insensibles aux gonadotrophines. L'administration d'agonistes de la GnRH réduit la production de GnRH produite par l'hypothalamus et par conséquent bloque la libération de FSH et LH par l'hypophyse. Les follicules primordiaux étant insensibles aux gonadotrophines, il paraît donc illogique de concevoir que la suppression de la FSH et la LH induite par la GnRH pourrait protéger le stock de follicules primordiaux insensibles à la FSH (Oktay *et al.*, 2007).

### *II.3.2.2 Hyperstimulation ovarienne contrôlée avec recueil d'ovocytes matures*

La congélation ovocytaire après hyperstimulation ovarienne contrôlée est actuellement considérée comme la technique de PF de référence.

L'objectif est de stimuler les ovaires pendant une période de 12 à 15 jours afin de recueillir des ovocytes matures. La stimulation ovarienne n'est réalisable qu'après la puberté. Elle repose sur un apport de FSH exogène qui permet la croissance concomitante de plusieurs follicules associée à l'administration d'antagonistes de la GnRH qui évitent une ovulation prématurée. Lorsque les follicules antraux atteignent une taille de 16 à 22 mm, c'est-à-dire compatible avec une maturité ovocytaire, l'ovulation est déclenchée. L'utilisation d'un agoniste de la GnRH pour le déclenchement est préconisée en PF afin de limiter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, principale complication iatrogène de ces protocoles de stimulation ovarienne (Youssef *et al.*, 2014). Trente-six heures après le déclenchement de l'ovulation, les follicules sont ponctionnés par voie vaginale, sous guidage échographique afin de recueillir des ovocytes matures. Ces ovocytes sont vitrifiés et/ou mis en fécondation en vue d'une congélation embryonnaire.

Les modalités de stimulation ovarienne sont globalement identiques à celles utilisées lors de la FIV pour les couples infertiles. Quelques modifications ont toutefois été apportées afin de s'adapter aux contraintes de la pathologie cancéreuse.

Classiquement, une stimulation ovarienne est initiée en phase folliculaire précoce, c'est-à-dire vers le deuxième ou troisième jour du cycle. Ce protocole a pour objectif une

synchronisation optimale avec le cycle ovarien physiologique et peut donc nécessiter d'attendre jusqu'à 3 semaines avant de pouvoir débuter un traitement de stimulation ovarienne. Cependant, la stimulation ovarienne ne doit pas retarder la prise en charge oncologique. Le « *Random Start protocol* » permet d'initier le traitement de stimulation ovarienne en dehors de la phase folliculaire, c'est-à-dire à n'importe quelle phase du cycle menstruel de la patiente sans avoir d'impact négatif sur le nombre d'ovocytes matures obtenus, les taux de fécondation, d'implantation et de grossesse (Sönmezer *et al.*, 2011).

Par ailleurs, l'administration de FSH exogène est à l'origine d'une élévation supra-physiologique des concentrations sériques d'E2 plasmatiques, qui peut atteindre 10 à 20 fois les valeurs observées au cours d'un cycle menstruel naturel (Cahill *et al.*, 2000). L'influence ponctuelle de l'hyper-oestrogénie sur les cellules tumorales reste aujourd'hui controversée, avec une crainte sur la prolifération des cellules malignes. Afin de limiter ce phénomène, des protocoles spécifiques utilisant des inhibiteurs compétitifs de l'aromatase, tels que le Letrozole, parallèlement à l'administration de FSH ont été proposés permettant de recueillir un nombre d'ovocytes équivalent au protocole de stimulation ovarienne standard. Les anti-aromatases inhibent la transformation des androgènes en œstrogènes dans l'ovaire de façon réversible et temporaire et permettent donc de supprimer la production d'E2 par les ovaires stimulés par la FSH (Azim *et al.*, 2007). Cette stratégie ne semble pas majorer le risque de récurrence ou diminuer la survie du cancer du sein (Azim *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2016). A noter, qu'en France, ces molécules ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement adjuvant du cancer du sein, mais pas dans le contexte de la stimulation ovarienne.

Il existe à ce jour peu de données sur les grossesses obtenues après utilisation des ovocytes vitrifiés dans un contexte de cancer. Les taux de grossesses vivantes rapportés dans la littérature varient de 22 % à 45 % par embryon transféré (Martinez *et al.*, 2017). Ils sont fortement corrélés à l'âge au moment de la PF ainsi qu'au nombre d'ovocytes matures obtenus (Goldman *et al.*, 2017). Une étude réalisée des femmes ayant vitrifié leurs ovocytes sans indication médicale estime que les chances cumulées de naissances vivantes sont de 60 % avant 35 ans et seulement de 30 % chez les plus de 36 ans (Cobo *et al.*, 2016). Chez les patientes en bonne santé, des données récentes suggèrent que 8 à 20 ovocytes matures après

hyperstimulation ovarienne contrôlée sont nécessaires pour obtenir une naissance vivante, mais ce nombre doit être individualisé selon l'âge de la patiente (Cobo *et al.*, 2016).

#### *II.3.2.3 La technique de Maturation In Vitro après recueil d'ovocytes immatures*

La technique de MIV consiste à recueillir les complexes cumulo-ovocytaires (COCs) au sein des petits follicules antraux (Grynberg *et al.*, 2013). Les COCs sont mis en maturation pendant 24 à 48 heures au laboratoire de biologie de la reproduction afin de devenir fécondables. Les ovocytes devenus matures *in vitro* sont ensuite congelés par vitrification ou mis en fécondation. Cette technique a été initialement proposée pour traiter l'infertilité des patientes présentant un Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK), à fort risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne après administration de FSH exogène. Les indications de cette technique se sont ensuite étendues aux mauvaises répondeuses, aux donneuses d'ovocytes et aux patientes présentant une résistance ovarienne à la FSH ou dans le contexte de la PF. La ponction des COCs peut être réalisée par voie transvaginale écho guidée ou bien *ex-vivo* sur une pièce de tissu ovarien et à n'importe quel moment du cycle ovarien de la femme (Grynberg *et al.*, 2016).

Cette technique reste considérée comme expérimentale. La qualité des ovocytes maturés *in vitro* est mal connue et les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes restent moindres qu'avec des ovocytes maturés *in vivo* (Gremeau *et al.*, 2012). La première naissance française issue de cette technique a été rapportée par l'équipe d'Antoine Béclère en 2003 (Le Du *et al.*, 2005). A ce jour, dans le monde, plus de 5.000 naissances ont été décrites suite à une MIV dans un contexte de SOPK, avec des données rassurantes sur les issues néonatales (Yang and Chian, 2017). Peu d'études sont disponibles dans le contexte de la PF.

#### *II.3.2.4 La cryoconservation de tissu ovarien*

La cryoconservation de fragments de corticale ovarienne a pour objectif de restaurer la fonction ovarienne endocrine et exocrine des patientes ayant reçu des traitements gonadotoxiques. Le principe consiste à prélever chirurgicalement par coelioscopie sous anesthésie générale du tissu ovarien. Au laboratoire, le cortex ovarien est isolé de la médullaire, découpé en fragments d'environ 1 cm<sup>2</sup>, puis congelé par congélation lente. Les

fragments de tissu ovarien sont conservés dans l'azote liquide à -196°C, jusqu'à leur éventuelle utilisation. Si la fonction ovarienne post traitement est altérée, une greffe ovarienne pourra être proposée. Les fragments sont alors décongelés puis greffés, idéalement en site orthotopique, c'est-à-dire au niveau de la fossette ovarienne, dans la cavité péritonéale ou bien sur l'ovaire restant.

Cette technique initiée en France en 1995 présente l'avantage de pouvoir être réalisée en urgence, à n'importe quel moment du cycle menstruel de la femme et sans administration de gonadotrophines exogènes. De plus, ce prélèvement de tissu ovarien peut être associé au prélèvement d'ovocytes immatures. Enfin, elle permet après la greffe, la restauration de la fonction endocrine et de la fonction exocrine aux patientes à haut risque d'IOP.

À l'heure actuelle, plus de 130 grossesses à terme ont été publiées dans le monde après greffe autologue de tissu ovarien cryoconservé (Donnez and Dolmans, 2017). Une méta-analyse récente a rapporté des taux de naissances vivantes de 37.7 % après greffe de tissu ovarien et un taux de restauration du système endocrinien de 63,9 % (Pacheco and Oktay, 2017). Dans la littérature, seules 16 greffes de tissu ovarien ont été décrites chez des patientes traitées pour un cancer du sein, avec 14 grossesses, 11 naissances et 3 échecs. Deux cas de récurrence mammaire ont été publiés après une greffe ovarienne. Cependant, le recul de cette technique est extrêmement limité puisque la première naissance vivante après greffe de tissu ovarien congelé a été rapporté par *Donnez et al.*, en 2004 (*Donnez et al.*, 2004).

#### *II.3.2.5 Vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire*

Les ovocytes matures obtenus sont congelés par une technique de vitrification, autorisée depuis 2011 en France, qui a permis d'améliorer les taux de survie ovocytaire après décongélation par rapport à la congélation lente, sans altérer la qualité de ces ovocytes. La vitrification associe un processus de refroidissement ultrarapide à de fortes concentrations de cryoprotecteurs, ce qui permet d'éviter la formation de cristaux de glace à l'origine de dommages cellulaires. Actuellement, aucun sur-risque obstétrical et périnatal n'a été mis en évidence après utilisation de la technique de la vitrification ovocytaire (*Cobo et al.*, 2014).

*L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) ont approuvé la vitrification ovocytaire comme technique de PF.*

Pour les patientes en couple hétérosexuel, il est possible, si elles le souhaitent, de féconder *in vitro* les ovocytes dans le but de conserver des embryons obtenus après FIV des ovocytes avec les spermatozoïdes de leur conjoint. Cependant, dans cette situation, les patientes doivent être prévenues que, dans l'état actuel de la loi, ces embryons ne pourront pas être utilisés en cas de dissolution du couple. La cryoconservation embryonnaire avec hyperstimulation ovarienne contrôlée est une technique maîtrisée par les équipes cliniques et biologiques des services d'AMP depuis une trentaine d'années. Le suivi à long terme rassurant des enfants rend compte du caractère non expérimental de cette technique. La vitrification ovocytaire étant autorisée depuis 2011, les données sont globalement moins bien connues que pour la congélation embryonnaire.

## II.4 L'information sur la préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer du sein : état des lieux

Le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein s'améliore constamment grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques. La PF est donc actuellement un enjeu important pour ces jeunes femmes. Elles doivent être adressées le plus tôt possible, dès le diagnostic de cancer du sein à une équipe spécialiste de ces questions de fertilité afin de discuter des stratégies de PF envisageables les plus adaptées à leur situation médicale et personnelle. La consultation de PF doit faire partie intégrante du parcours de soins oncologiques d'une jeune femme.

### II.4.1 Stratégies de préservation de la fertilité dans le contexte de cancer du sein

Les options de PF qui pourront être proposées à la patiente dans un contexte de cancer du sein dépendent de plusieurs facteurs :

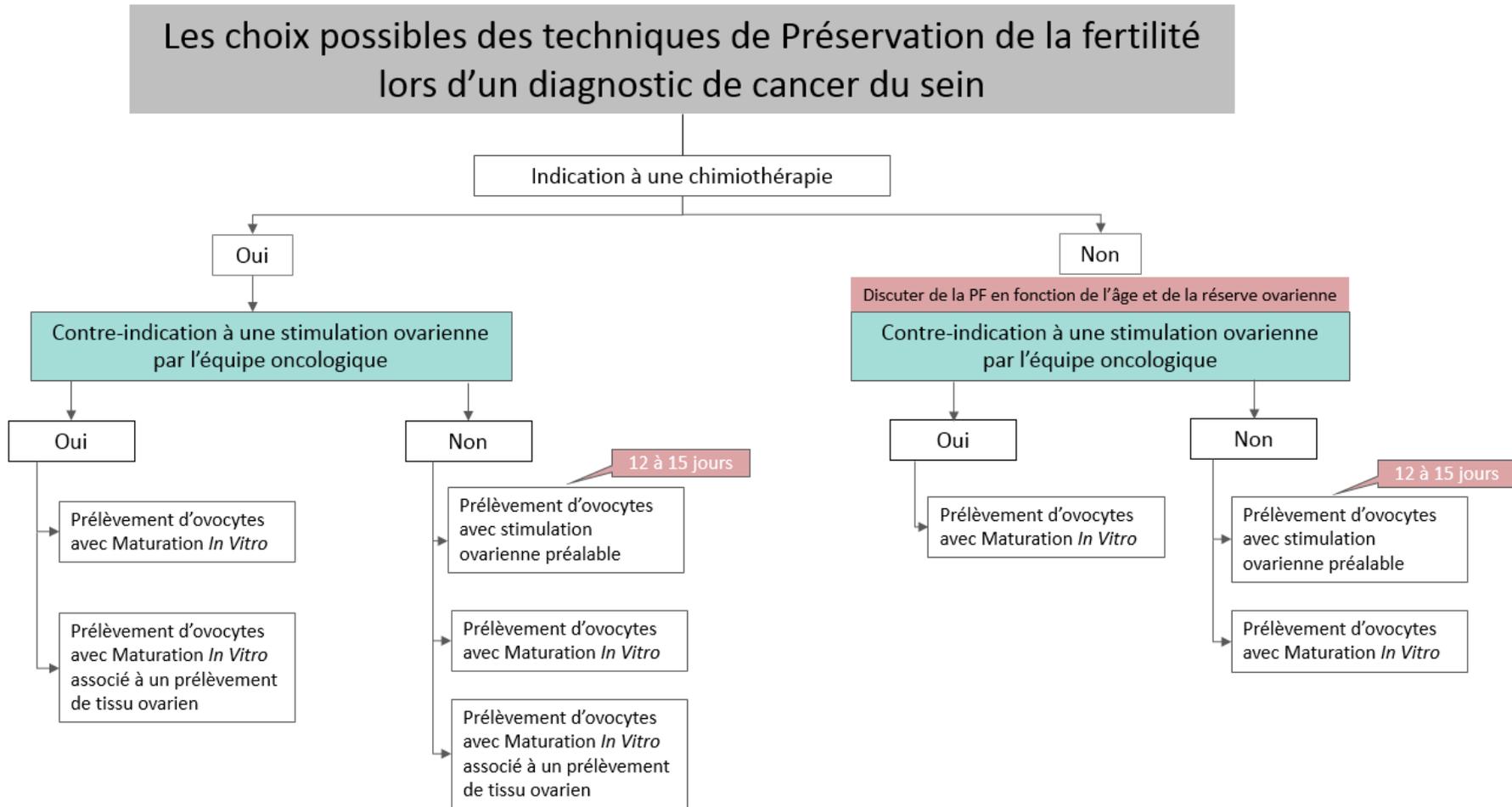
- L'âge de la patiente au moment du diagnostic va guider le ou les choix de PF à proposer à la patiente. En particulier, la technique de cryoconservation de tissu ovarien n'est pas recommandée après l'âge de 37 ans compte tenu de ses faibles chances de succès.
- L'évaluation quantitative de sa réserve ovarienne. Certaines techniques de PF peuvent être associées afin d'optimiser les chances d'obtenir un plus grand nombre d'ovocytes congelés.
- Les caractéristiques du cancer du sein, c'est-à-dire le caractère hormono-dépendant de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, le pronostic de la tumeur sont à prendre en considération pour adapter au mieux la technique de PF.
- Enfin, les traitements envisagés, leur gonadotoxicité potentielle et l'urgence à les initier sont des éléments importants à considérer.

Dans un contexte de cancer du sein, plusieurs situations sont envisageables (figure II-15) :

- Une tumorectomie associée au prélèvement d'un ganglion sentinelle ou une mastectomie totale est programmée, suivie d'une chimiothérapie adjuvante : la PF pourra être programmée dans l'intervalle entre la chirurgie et la chimiothérapie (celui-ci ne devant pas dépasser 6 semaines).
- Une chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée dans un premier temps. Par conséquent, la PF doit être mise en place en urgence, avant le début de la chimiothérapie, avec une tumeur en place.
- Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie mais une hormonothérapie pendant 5 à 10 ans sera initiée après la radiothérapie ou bien il n'y a d'indication ni à une chimiothérapie ni à une hormonothérapie. Dans ces 2 situations, il est nécessaire de discuter d'une PF en raison de la mise en différé du projet de grossesse.

Figure II-15- Les choix possibles par les patientes des techniques de préservation de la fertilité lors du diagnostic de cancer du sein, en fonction de la stratégie oncologique

59



#### II.4.2 La consultation de préservation de la fertilité : exemple du Centre Hospitalier Universitaire Antoine Béchère

La consultation d'oncofertilité chez les jeunes femmes atteintes de cancer du sein succède directement à l'annonce du cancer. Cette consultation est réalisée au sein d'une plateforme de PF, en équipe pluridisciplinaire avec un médecin gynécologue spécialiste de la PF, un biologiste de la reproduction et une sage-femme.

La première phase de cette consultation s'intéresse à l'histoire clinique de la patiente. Elle est ensuite informée du fonctionnement ovarien normal, du phénomène de vieillissement ovarien lié à la mise en différé d'un projet de grossesse et de l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité. Une échographie pelvienne par voie vaginale (ou par voie abdominale pour les patientes vierges) est ensuite effectuée afin de compter les petits follicules antraux mesurant entre 2 et 9 mm de diamètre. Le médecin et le biologiste lui exposent les différentes techniques de PF dans sa situation en fonction de son âge, de son CFA, de la stratégie thérapeutique oncologique envisagée et du délai contraint ou non avant le début des traitements, en accord avec l'équipe oncologique. Une prise de sang lui est proposée afin de compléter l'évaluation de la réserve ovarienne par un dosage sérique de l'AMH, et des dosages hormonaux classiques à savoir FSH, LH, E2, Progestérone. La problématique de la contraception sera également abordée.

En fonction de la stratégie oncologique et de l'urgence à débiter les traitements, la patiente devra prendre une décision plus ou moins rapidement vis-à-vis des techniques de préservation de la fertilité : elle pourra décider soit de conserver des ovocytes, des embryons et/ou du tissu ovarien, soit de ne pas les conserver. Si elle souhaite mettre en place des mesures de Préservation de la Fertilité (PF), il faudra ensuite qu'elle décide de la technique à laquelle elle souhaite recourir : congélation d'ovocytes et/ou embryons avec ou sans stimulation ovarienne et/ou congélation de tissu ovarien. Les consentements de congélation d'ovocytes et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien lui seront remis pour lecture et signature.

Si elle souhaite conserver ses gamètes et que le prélèvement nécessite une anesthésie générale, une consultation d'anesthésie est effectuée le jour de la consultation.

### II.4.3 La prise de décision en oncofertilité

Hershberger *et al.*, se sont intéressés à comprendre le processus de prise de décision des femmes en PF et ont identifié quatre grandes phases qui précèdent la formulation active d'une décision en PF (Hershberger *et al.*, 2013) (figure II-16). Les femmes subissent en effet un processus complexe et dynamique où elles apprennent, réagissent, reconnaissent, délibèrent, et prennent une décision et mènent à bien cette décision.

- **La phase d'identification**

Les femmes se sentent submergées d'informations durant cette phase d'identification. Elles acquièrent et intègrent les connaissances nécessaires à la prise de décision avec souvent une prise de conscience dévastatrice de leur cancer et des conséquences qui l'accompagnent.

- **La phase de réflexion :**

Durant cette phase, les femmes participent activement à la formulation d'une décision vis-à-vis de la PF, en construisant leurs préférences et leurs valeurs. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise option, la pondération des risques et des avantages de chaque option de PF dépend des valeurs personnelles de chacun (O'Connor *et al.*, 2003). Au sein de cette phase, on distingue cinq étapes :

***Acquérir et intégrer l'information***

Après la phase d'identification, les femmes ressentent le besoin de rechercher plus d'informations concernant la PF avec parfois une nécessité de témoignages de la part d'autres femmes qui ont vécu la même situation.

***Prendre en considération ses expériences passées et celles de son entourage***

Les femmes sont souvent soucieuses de prendre en considération les expériences qu'elles ont vécues ou bien celles de leur entourage avant de prendre une décision pour elles-mêmes.

***Construire et déterminer les préférences et les valeurs***

Pour prendre une décision, les femmes ont évoqué la nécessité de déterminer leurs préférences et leurs valeurs vis-à-vis des techniques de PF. Deux facteurs sont prépondérants dans la prise de décision : l'intensité du désir de concevoir un enfant (à l'avenir) et la charge attendue liée au traitement de PF (Baysal *et al.*, 2015).

***Tenir compte de leur contexte personnel, familial et des composantes environnantes***

Les femmes décrivent les difficultés pour prendre une décision dans un délai extrêmement court souvent aggravées par la fatigue physique et émotionnelle. Elles décrivent également la nécessité de prendre en compte leur statut marital en ce qui concerne la conservation des ovocytes et/ou des embryons.

***Besoin d'échanger avec des membres de leurs familles, leurs partenaires sur le bien-fondé de la PF***

Les femmes ont échangé avec les médecins, des membres de leur famille, leur partenaire ou leurs amis (Dyregrov, 1997).

- **La phase de détermination :**

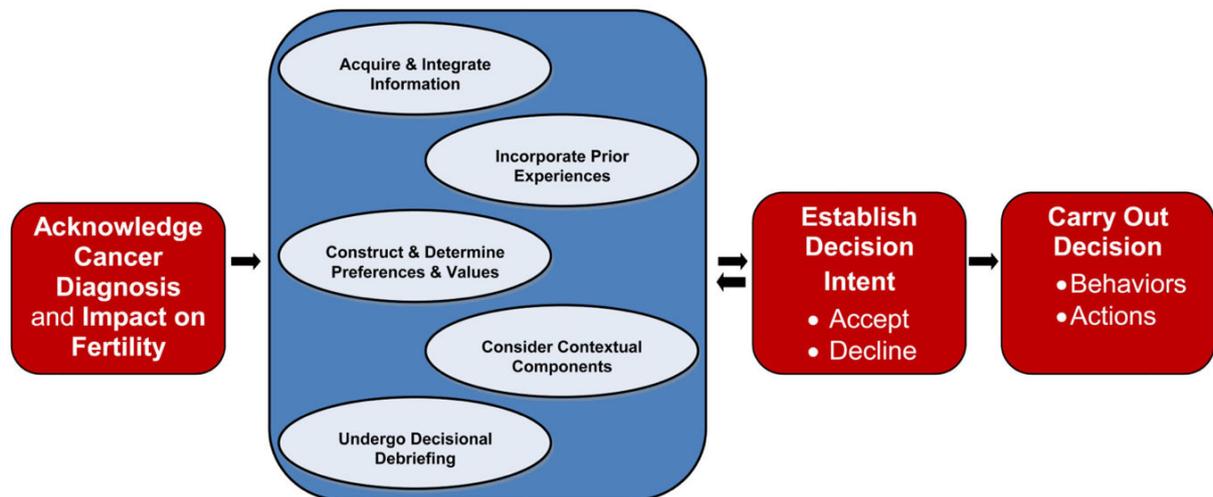
Le temps accordé pour cette phase est souvent trop bref. Dans la phase de détermination, les femmes prennent une décision vis-à-vis de la PF.

- **La phase d'engagement :**

Durant cette phase, les femmes s'engagent dans la décision qui a été prise et s'investissent dans leur prise en charge.

**Figure II-16- Les phases du processus de prise de décision des jeunes femmes atteintes de cancer du sein**

Source : (Hershberger et al., 2013)



**PHASES OF THE DECISION-MAKING PROCESS**

Identify ----- Contemplate ----- Resolve ----- Engage

Compte tenu de la complexité de ce processus décisionnel en plusieurs étapes, il est important que les patientes puissent bénéficier d'un soutien approprié pour déterminer les options les plus adaptées à leur situation.

II.4.4 Les facteurs empêchant la prise de décision en oncofertilité

Malgré les progrès considérables dans le développement de la PF, la littérature montre que de nombreuses femmes atteintes de cancer ne se sentent pas suffisamment soutenues dans la prise de décision concernant la PF. Elles les trouvent pour la plupart stressantes et complexes. Un grand nombre d'études a identifié des facteurs pouvant nuire à la prise de décision concernant la PF. Ces jeunes femmes atteintes de cancer relèvent un manque d'informations spécifiques sur la PF, avec très souvent une information tardive dans le parcours de soins. Elles estiment de manière générale que les options de PF n'étaient pas suffisamment expliquées et discutées avec le médecin.

Les patientes rapportent que les risques liés à la prise en charge en PF peuvent également les gêner dans leur prise de décision. Elles craignent que la PF retarde leur traitement du cancer du sein, voire que cela aggrave leur cancer et/ou leurs chances de guérison à long terme. Des auteurs ont également montré que les femmes expriment des craintes vis-à-vis de la stimulation ovarienne par peur d'aggraver leur cancer du sein hormono-dépendant et d'augmenter leur risque de récurrence (Jones *et al.*, 2017). Elles se posent également des questions concernant les risques d'une grossesse après un cancer du sein. Les connaissances sur la PF avant la consultation sont généralement médiocres (Balthazar *et al.*, 2011), (Peate *et al.*, 2011). De nombreuses études ont constaté que les connaissances des femmes sur la PF après une consultation sont encore très limitées (Balthazar *et al.*, 2012). Elles recommandent donc le développement d'outils pédagogiques. Une étude quantitative a également mis en évidence que les patientes avaient besoin d'une information spécifique avant et après la consultation d'oncofertilité (Hill *et al.*, 2012). Il n'est ainsi pas surprenant que les jeunes patientes atteintes de cancer du sein aient des besoins non satisfaits d'informations liées à la fertilité (Partridge *et al.*, 2004; Thewes *et al.*, 2005). La littérature suggère donc de fournir des informations plus spécifiques et plus ciblées au moment du diagnostic de cancer, et surtout avant l'initiation du traitement oncologique. De plus, de faibles connaissances en matière de fertilité sont associées à un niveau de conflit décisionnel plus élevé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (Peate *et al.*, 2011).

La conception d'outil d'aide à la décision pourrait être un moyen d'apporter plus de soutien aux patientes et d'améliorer la qualité de la décision (Peate *et al.*, 2011). La prise de décision se définit comme « le processus consistant à choisir entre plusieurs options, sachant que l'une d'entre elles pouvant être de s'abstenir (« ne rien faire », « *statu quo* ») ». Les patientes doivent prendre en compte les options disponibles dans leur situation, les avantages potentiels, les risques et les effets secondaires de chaque option en incluant le niveau d'incertitude scientifique et enfin les valeurs qu'elles accordent à tout cela.

## II.5 Outils d'aide à la décision destinés aux patientes

### II.5.1 Définition et objectifs

Selon les normes internationales relatives aux aides à la décision pour les patients, les outils d'aide à la décision destinés aux patients sont des outils pédagogiques conçus pour les aider à faire des choix précis, spécifiques et délibératifs en fournissant des informations sur les options et les résultats pertinents en matière de santé (Elwyn *et al.*, 2006).

L'institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa définit les outils d'aide à la décision comme des « outils » aidant les patients et les professionnels de la santé dans leur prise de décision en « rendant explicite la décision à prendre, en fournissant de l'information au sujet des options et des résultats sur la santé et en clarifiant les valeurs personnelles ». Ils ne conseillent pas une option plutôt qu'une autre. Ils sont conçus comme un complément afin d'accompagner, et non de remplacer, les conseils des professionnels de santé. Ils préparent donc le patient à prendre, avec l'équipe médicale, des décisions éclairées et fondées sur ses valeurs.

En général, un outil d'aide à la décision doit énoncer explicitement la décision qui va devoir être prise en considération. L'individu qui l'utilise va recevoir des informations fondées sur des preuves. Cela va l'aider à comprendre toutes les options disponibles et les conséquences de chacune de ces options concernant un problème de santé particulier. Il va pouvoir clarifier ses valeurs en considérant l'importance qu'il accorde aux risques et aux bénéfices de chaque option, avancer à travers les étapes du processus de décision, se sentir supporté dans son processus de décision et participer à la décision qui doit être prise le concernant. La Collaboration IPDAS s'est mise d'accord sur les critères d'évaluation de leur qualité (Elwyn *et al.*, 2006).

## II.5.2 Champs d'utilisation

Les aides à la décision peuvent être utilisées avant, pendant ou après une consultation clinique pour permettre aux patients de devenir des participants actifs et informés. Bien que cela ne soit applicable que dans certaines décisions en matière de santé, l'intérêt d'apporter une aide à la décision au patient avant une consultation clinique est de préparer le patient en vue de la consultation, de lui donner plus de temps pour intégrer ces informations, et ainsi qu'il soit prêt à participer à la discussion sur la décision. Les aides à la décision peuvent également faciliter la prise de décision partagée. Celle-ci est définie comme un processus par lequel les cliniciens et les patients font ensemble des choix en matière de soins de santé (Charles *et al.*, 1997; Makoul and Clayman, 2006), et représente le cœur des soins axés sur la personne (Weston, 2001). Cependant, la façon dont le clinicien fournit l'information peut avoir une forte incidence sur les préférences des patients (Hibbard *et al.*, 1997) d'où la nécessité d'obtenir des renseignements normalisés, comme des aides à la décision. Il a été démontré que les patients qui sont plus actifs dans la prise de décision ont de meilleurs résultats et de meilleures expériences en matière de santé (Hibbard *et al.*, 1997; Kiesler and Auerbach, 2006). Les aides à la décision peuvent donc aider les cliniciens et les patients à prendre des décisions de qualité, fondées sur les valeurs des patients et tenant compte des avantages et des risques de chaque option.

Les outils d'aide à la décision préparent les individus à clarifier leurs valeurs alors que les outils d'information en santé (par exemple, livrets d'éducation ou d'information pour les patientes) donnent une information générale sur les traitements et la prise en charge sans aborder les conséquences, les avantages et les inconvénients de chaque option disponible pour le patient, sans nécessairement les aider à choisir de manière précise et personnelle.

L'ASCO recommande d'aborder les risques d'infertilités et les options de PF avec les patientes le plus tôt possible et de les adresser à des spécialistes disposant de ressources permettant de faciliter la décision en matière de fertilité (Loren *et al.*, 2013; Oktay *et al.*, 2018).

Ces ressources telles que des outils d'aide à la décision doivent être mis à disposition des patientes afin favoriser les échanges sur la PF (Ehrbar *et al.*, 2018; Jones *et al.*, 2017; Thewes *et al.*, 2005; Yee, 2016).

### II.5.3 Modèle d'Aide à la Décision d'Ottawa (MADO)

L'institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa a développé un guide afin d'élaborer et conceptualiser des outils d'aide à la décision ayant pour objectif « l'amélioration de la qualité du processus décisionnel par l'intermédiaire des déterminants modifiables de la prise de décision. Ce MADO ou «*Ottawa Decision Support Framework*» (ODSF) est basé sur des concepts liés à la psychologie générale et sociale (Tversky and Kahneman, 1981), à l'analyse de décision (Roe *et al.*, 2001), au conflit décisionnel (Janis and Mann, 1977), au soutien social (Norbeck, 1988) ainsi qu'aux concepts économiques ayant trait aux valeurs et aux attentes.

Le MADO est organisé autour de 3 grands axes :

- **L'identification des déterminants de la prise de décision pour le patient et le professionnel de santé pour définir les besoins en matière de soutien à la décision.**  
Les besoins sont des écarts « entre ce qui est et ce qui devrait être ». Selon ce modèle, des besoins décisionnels insatisfaits peuvent nuire à la qualité de la prise de décision. Il existe plusieurs déterminants indispensables à la prise de décision. Tout d'abord, les connaissances sur les options, les avantages, les risques et les incertitudes scientifiques permettent aux patientes de comprendre l'enjeu de chacune des options et les conséquences qui peuvent en découler. Une « bonne décision » repose sur des attentes réalistes vis-à-vis des probabilités des avantages et des inconvénients. Par ailleurs l'importance accordée aux avantages, inconvénients et incertitudes scientifiques, c'est-à-dire les valeurs des patientes doivent être clairement identifiées afin de réduire l'inconfort avec la décision. Le soutien de l'entourage de la patiente est également un élément déterminant de la prise de décision. En effet, un point de vue peut être biaisé par la pression sociale ou bien par un soutien émotionnel inadéquat. Il est important de permettre à la patiente de déterminer quel rôle elle souhaite avoir dans la prise de décision. Des caractéristiques externes telles que l'urgence, des

résultats scientifiques incertains peuvent venir influencer la prise de décision. Enfin, les caractéristiques des patientes telles que l'âge, le contexte clinique sont à prendre en compte.

- **La définition des interventions qui vont permettre le soutien à la décision.** Les outils d'aide à la décision vont permettre de préparer les patientes à la prise de décision et à anticiper les questions et les choix qu'elles devront faire lors des consultations. Ces outils permettent de donner des informations sur l'état de santé, les options envisageables, les avantages, risques et incertitudes de chaque option. Ils permettent aux patientes de clarifier leurs valeurs personnelles en leur demandant de considérer l'importance qu'elles apportent à chaque option.
- **L'évaluation de la qualité du processus de décision ainsi que des issues décisionnelles** a pour objectif d'améliorer la qualité de la prise de décision en abordant tous ces éléments déterminants potentiellement modifiables afin d'avoir une meilleure cohérence entre les valeurs et les choix des patientes.

Lorsque les jeunes patientes sont atteintes d'un cancer du sein, elles doivent faire face à des décisions de santé difficiles pour leur cancer en lui-même mais également vis-à-vis des effets secondaires des traitements. Concernant la PF, plusieurs questions se bousculent. « *Est-ce que j'ai envie d'un enfant ?* » « *Est-ce que j'aurais envie d'avoir un enfant après avoir eu un cancer du sein ?* » « *Dois-je conserver mes gamètes avant le début de ma chimiothérapie ?* » « *Quelle technique est la plus appropriée en me faisant prendre le minimum de risques ?* » « *Quels risques suis-je prête à accepter ?* » « *Comment envisagerais-je les choses si l'utilisation des gamètes congelés ne me permettait pas d'avoir un enfant ?* » « *Dois-je congeler des ovocytes ou des embryons ?* » « *Mon cancer est-il trop grave pour qu'on me dise que je ne pourrai pas avoir d'enfant ?* »

Actuellement, dans ce contexte d'urgence à débiter les traitements du cancer du sein, la consultation de PF se déroule sur une demi-journée avec des consultations et des examens médicaux mais surtout une décision à prendre concernant la mise en place ou non de mesures

de PF. Lors de la consultation, elles doivent notamment répondre à deux questions indispensables :

- 1°) Est-ce que je souhaite conserver mes gamètes et/ou mon tissu ovarien ?
- 2°) Si oui, quelle technique est la plus adaptée à ma situation personnelle ?

Elles doivent donc prendre des décisions dans un temps relativement court et dans un contexte non favorable qui est celui de l'annonce récente d'un cancer du sein. Comment dans ce contexte, recueillir un consentement vis-à-vis de la PF qui soit le plus juste possible et le plus en accord avec les valeurs de la patiente ?

Sur le territoire national, il n'existe pas à ce jour de standardisation de l'information à transmettre aux patientes dans ce contexte. Un outil d'aide à la décision pourrait aider les patientes à prendre conscience des effets secondaires des traitements du cancer du sein sur leur fertilité et leur fonction ovarienne ultérieures, des options qui leur sont proposées et de l'importance qu'elles accordent à chacune d'entre elles afin de prendre la « bonne décision » pour elles. Cet outil pourrait permettre d'uniformiser l'information des femmes et de permettre une égalité d'accès à l'information.



### III- PROBLEMATIQUE, OBJECTIFS DE RECHERCHE ET HYPOTHESES



Dans cette troisième partie nous présenterons notre problématique et les objectifs de la recherche ainsi que les hypothèses que nous avons formulées au regard de ces objectifs.

### III.1 Problématique

La consultation de PF succède directement à l'annonce du cancer faite quelques jours auparavant par le chirurgien et/ou l'oncologue. Elle doit intervenir suffisamment tôt dans le parcours de soins de la patiente afin de laisser un délai de réflexion. Cette consultation associe des examens médicaux (échographie pelvienne et dosages hormonaux sériques) qui permettront une évaluation du statut folliculaire ovarien et des entretiens cliniques assurés par un médecin, un biologiste, un anesthésiste, une sage-femme et un psychologue. Elle permet aussi de discuter avec la patiente de son choix pour envisager la mise en œuvre d'une technique de PF ou non.

Cette prise en charge multidisciplinaire permet donc à la patiente de recevoir une information sur le vieillissement ovarien physiologique en lien avec le report d'un projet de grossesse et sur l'impact de la chimiothérapie sur la fonction de reproduction. Lui sont également exposés les possibilités de PF et les éventuels risques de traitement de stimulation (risques immédiats et à long terme), les autres moyens d'accès à la maternité (don d'ovocytes, adoption) et les méthodes contraceptives adaptées à sa pathologie mammaire. La jeune femme sera par ailleurs systématiquement avertie du caractère récent et expérimental de certaines techniques proposées, des risques et des bénéfices attendus et de l'absence de garantie de grossesse quelle que soit la technique utilisée. Les patientes reçoivent donc des informations sur les aspects bio-médicaux des techniques de PF.

Dans ce contexte d'urgence, au décours immédiat de l'annonce de la maladie grave, la prise de décision concernant la PF est donc complexe :

- Une situation qui contraint la patiente à penser au désir d'enfant à un moment où elle ne l'avait pas forcément imaginé.
- Un niveau de gonadotoxicité de traitement qui reste difficile à évaluer car il dépend du type de molécules utilisées, de leurs doses, de la fonction ovarienne et de facteurs individuels de sensibilité aux agents chimiothérapeutiques. Par conséquent, les

informations concernant les risques et incertitudes potentiels peuvent être complexes à comprendre pour les patientes.

- Un choix à faire sur conserver ou ne pas conserver ses gamètes / tissus germinaux et en cas de souhait de conservation, sur la technique.

Il est aujourd'hui bien établi que la consultation de PF féminine doit faire partie intégrante du parcours de soin oncologique. Cependant, la littérature existante suggère que de nombreuses femmes ne se sentent pas bien soutenues dans la prise de décision alors que l'infertilité est souvent considérée par ces femmes comme l'une des conséquences les plus importantes et les plus pénibles de leur traitement oncologiques (Peate *et al.*, 2009). Elles trouvent cette prise de décision stressante et complexe. La consultation d'oncofertilité est très orientée sur des aspects médico-techniques et laisse peu de place à des discussions sur les enjeux existentiels soulevés par la maladie et ses conséquences. Peu d'études françaises se sont intéressées aux besoins en information et au processus de prise de décision des femmes concernant la PF avant le traitement du cancer du sein.

En tant que membre d'une équipe en charge de l'activité de PF au sein d'un centre qui propose l'ensemble des techniques de PF et qui réalise l'une des activités de consultations et de congélations les plus importantes du territoire national, nous avons accompagné 3500 consultations de 2013 à 2019, dont environ 1 000 concernaient des patientes atteintes de cancer du sein. Lorsque nous avons débuté cette activité en 2013, nous nous sommes interrogés sur l'information qui était transmise aux femmes et quels étaient leurs besoins. Que renaient-elles de ces consultations ? En comprenaient-elles vraiment l'enjeu ? Comment se sentaient-elles après ? Qu'attendaient-elles de l'équipe médicale ? Avaient-elles besoin d'un support écrit ? Respectait-on leur autonomie de prise de décision et mettions-nous tout en œuvre pour les aider à faire un choix éclairé ?

Nous avons le sentiment que de nombreuses femmes effectuaient un acte de PF de manière passive et non participative, parce que l'oncologue les avait adressées, certaines pensant même que c'était une étape obligatoire dans leur prise en charge.

Compte tenu de la mise en place de cette activité sur le territoire national et du fait que peu de dispositifs d'information intégrant les valeurs et les préférences des patients

étaient mis à leur disposition, nous avons pensé important de structurer un dispositif d'information et d'aide à la décision.

Au regard de l'expérience vécue des femmes, comment améliorer l'information et la qualité de prise de décision des patientes atteintes de cancer du sein sur la PF ?

## III.2 Objectifs de recherche

### III.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre travail de recherche est de concevoir un outil d'aide à la décision sur la PF validé en Français, accessible en ligne, pour les patientes atteintes d'un cancer du sein.

### III.2.2 Objectifs secondaires

Cet objectif principal se déclinera à travers quatre objectifs secondaires :

- Définir les besoins et les attentes des patientes atteintes de cancer du sein qui doivent prendre une décision concernant la PF.
- Élaborer un nouveau procédé d'information construit à partir de nos ressentis de cliniciens, des données de la littérature et du point de vue des patientes.
- Évaluer la validité apparente de l'outil d'aide à la décision en matière de PF, au niveau du langage utilisé, sa structure et son contenu auprès de femmes qui envisagent une PF et de professionnels de santé.
- Évaluer l'influence de l'outil d'aide à la décision sur la mesure du choix éclairé et le niveau de conflit décisionnel.

### III.3 Hypothèses

Nous émettons l'hypothèse que les femmes ayant eu recours à des techniques de PF dans le contexte de cancer du sein ne sont pas pleinement satisfaites de leur prise en charge et expriment des besoins en matière d'information.

Par ailleurs, la proposition d'un outil d'aide à la décision en ligne sur la PF pour les patientes atteintes de cancer peut améliorer leur niveau de connaissances, leur niveau de choix éclairé et réduire leur niveau de conflit décisionnel.

## IV- METHODES



Afin de répondre à nos objectifs et hypothèses de recherche, trois méthodes différentes ont été déployées et seront détaillées dans cette quatrième partie.

La première repose sur une approche qualitative. En effet, afin d'évaluer le parcours de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein en PF et leurs besoins d'information, nous avons mené un *focus group* auprès de cinq patientes ayant eu recours à une technique de PF et se situant maintenant à distance du traitement de leur cancer du sein. Enquêter auprès de femmes ayant été confrontées à cette situation médicale nous permettait ainsi d'étudier les spécificités de leurs discours et expériences relatives au vécu de la PF dans le contexte de découverte du cancer du sein.

La seconde consiste en la conception et l'élaboration de l'outil d'aide à la prise de décision, afin d'améliorer la prise de décision éclairée en PF des patientes atteintes de cancer du sein.

La troisième vise à évaluer l'efficacité et la validité de cet outil d'aide à la décision. Nous avons pour cela mené une enquête quantitative prospective randomisée monocentrique auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein et adressées pour une consultation d'oncofertilité au sein du service du CHU Antoine Béclère.

L'ensemble de ce protocole d'étude (version 1.1, 30/04/18) a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest V (référence protocole 18/003-2). Il décrit le développement et l'évaluation d'un outil d'aide à la décision en ligne en français sur la PF chez les jeunes les femmes atteintes d'un cancer du sein. Cette étude a été enregistrée sur *ClinicalTrials.gov identifier* (n° NCT03591848), (date d'enregistrement le 18/07/2018).

### IV.1 Étude qualitative menée au moyen d'un *focus group*

Lorsque nous recevions des patientes pour une consultation de PF, nous avons fait le constat qu'elles étaient plutôt satisfaites de la prise en charge globale mais demandeuses d'une information plus adaptée au contexte oncologique, et que très peu d'entre elles refusaient la prise en charge en PF.

Mais que pensaient-elles réellement de la consultation de PF et des informations qui leur étaient transmises ? Les patientes avaient-elles bien compris les enjeux de la PF ? Qu'avaient-elles retenu de cette consultation ? Avaient-elles accepté la congélation de leurs gamètes parce que l'équipe oncologique le leur conseillait ou bien parce qu'elles le souhaitaient vraiment ? Avaient-elles conscience que cette congélation de gamètes pouvait ne pas aboutir à la naissance d'un enfant ? Voici quelques-unes des questions qui animaient notre groupe de chercheurs lorsque nous avons commencé cette enquête.

La PF masculine est effectuée depuis plusieurs décennies avec une technique bien maîtrisée et dotée de peu de contraintes. En effet, un simple recueil par masturbation permet aux hommes de conserver leurs spermatozoïdes. La PF féminine est quant à elle plus complexe en ce qui concerne la technique et également le recueil. Les techniques de PF féminine se sont développées assez récemment. Inscrite dans la loi de bioéthique en 2004 et dans les deux Plans Cancer, la PF fait partie intégrante du parcours oncologique d'une femme jeune. Mais il ne faut pas confondre partie intégrante et obligation. On demande à des jeunes femmes *a priori* fertiles et parfois sans projet parental au moment du diagnostic de cancer de se projeter et de s'imaginer dans une infertilité pathologique.

Dans ce contexte d'urgence, la prise de décision concernant la PF est complexe :

- Un choix à faire au décours immédiat de l'annonce d'une maladie grave,
- Une situation qui contraint la patiente à penser au désir d'enfant à un moment où elle ne l'avait pas forcément imaginé,
- Le niveau de gonadotoxicité d'un traitement reste difficile à évaluer car il dépend du type de molécules utilisées, de leurs doses, de la fonction ovarienne et de facteurs individuels de sensibilité aux agents chimio-thérapeutiques. Par conséquent, les informations concernant les risques et incertitudes potentiels peuvent être complexes à comprendre pour les patientes. Nous avons le sentiment à l'issue des consultations de PF que les femmes étaient sidérées. En effet, nous avons fait le constat que les nombreuses informations empêchaient parfois une bonne compréhension des enjeux.
- Il existe à ce jour peu de données objectives sur les taux de succès des techniques de PF dans le domaine oncologique.

Pour répondre à l'objectif secondaire de recueillir les paroles des femmes ayant déjà eu recours à une PF dans un contexte de cancer du sein, nous avons fait le choix de la méthode qualitative des *focus group*. Elle nous a paru préférable à des entretiens semi-directifs individuels, puisqu'elle permet aux chercheurs de valoriser les interactions et la communication entre les participants. Un questionnaire n'était pas non plus adapté pour recueillir l'expérience des femmes. Nous souhaitons donc grâce aux échanges générés avoir la possibilité de percevoir le vécu et les pensées des patientes concernant l'accompagnement en PF, de l'annonce jusqu'au suivi après le prélèvement des gamètes (Kitzinger, 1995; Krueger, 2019).

### IV.1.1 Participants à l'étude qualitative

Les patientes âgées de 18 à 40 ans, atteintes d'un cancer du sein et ayant conservé des ovocytes, des embryons et/ou du tissu ovarien au CECOS (Centre d'Étude et de Conservation des Ovocytes et du Sperme) du CHU Jean Verdier entre 18 et 30 mois précédant l'inclusion ont été identifiées par le biais d'une extraction du logiciel MEDIFIRST français. Parmi les 56 patientes identifiées, 12 ont été exclues : mauvaise maîtrise de la langue française (n=8), échec de conservation (n=3) ou décès (n=1).

### IV.1.2 Collecte des données de l'étude qualitative

La sage-femme en charge de leur suivi a contacté les participantes potentielles par téléphone. Les jeunes femmes ont été informées que les discussions d'environ deux à trois heures porteraient sur un retour d'expérience de leur prise en charge en PF. Il leur a été signifié les modalités pratiques de participation. Les participantes qui ont accepté l'invitation ont signé un consentement éclairé écrit.

Les participantes ont été informées que leur participation était volontaire, que les données seraient anonymisées et qu'elles auraient la possibilité de contacter les chercheurs en cas d'interrogations sur leur participation. Tous les noms utilisés pour la présentation des résultats sont fictifs et les âges sont approximatifs afin de protéger l'identité des participantes.

Afin de constituer le *focus group* de cinq patientes, vingt et une patientes ont dû être contactées. Les seize qui ont décliné ont avancé leur manque de disponibilité, leur éloignement géographique ou d'autres raisons personnelles.

Le *focus group* a été mené par un animateur et un observateur était également présent. L'animateur n'intervient pas dans la régulation du débat ; son rôle est de poser séquentiellement les cinq questions sur lesquelles les femmes sont invitées à débattre. L'observateur prenait des notes. Le *focus group* a été enregistré avec le consentement des participants, puis retranscrit sur un support écrit de manière anonyme. L'enregistrement sera détruit après analyse pour raison de confidentialité.

Un guide de discussion comportant des questions ouvertes a été élaboré et couvre l'annonce de la PF, la prise en charge dans le service de PF, la consultation, le prélèvement de gamètes et le suivi post PF. Les points positifs, négatifs et les pistes d'améliorations souhaités concernant la PF sont également explorés. Le *focus group* a commencé par un bref rappel de l'objectif de l'étude puis le modérateur a déroulé le guide de discussion question par question.

Des questions de suivi et des questions d'approfondissement ont été posées en fonction des réponses et de l'interaction des participantes, par exemple, « Comment vous sentiez-vous à ce sujet ? » « Que voulez-vous dire par là ? ». Des encouragements pour libérer la parole des participantes ont été formulés « La parole est libre et tous les commentaires qu'ils soient positifs ou négatifs sont les bienvenus ».

### IV.1.3 Analyse des données qualitatives

Les données ont été exploitées avec une analyse de contenu qualitative telle que décrite par L'Écuyer (L'Écuyer R., 1987).

Nous nous sommes appropriés les discussions et les échanges des participantes en écoutant plusieurs fois l'enregistrement. L'enregistrement a été retranscrit par deux chercheurs (un sociologue de la santé et une sage-femme doctorante impliquée dans la prise en charge et le suivi des patientes) en tenant compte des éléments non verbaux et des silences. Les retranscriptions ont ensuite été transférées dans un logiciel d'analyse qualitative

(NVivo 12 for Mac), puis catégorisées. L'analyse principale a été réalisée par les deux chercheurs et complétée par notre groupe de scientifiques impliqués dans le projet comportant un médecin référent en PF, un spécialiste des questions d'éthique en santé, et une chercheuse spécialiste des questions d'information et de droits des patients. Les citations des participantes présentées en italique dans les résultats seront utilisées pour illustrer les différentes catégories et les interactions entre les participantes.

### IV.2 Conception de l'outil d'aide à la décision : FertiElI'P

Une démarche de standardisation des outils d'aide à la décision a été initiée en 2003 par un groupe de chercheurs, sous la forme d'une collaboration intitulée IPDAS, dirigée par les Professeurs Elwyn au Royaume-Uni et Stacey au Canada. Elle a pour objectif de définir un processus d'élaboration de ces outils destinés aux patients afin d'améliorer leur qualité et leur efficacité. Les résultats de cette collaboration ont donné lieu à la publication en 2006 d'un cadre méthodologique et notamment d'une liste définissant les critères IPDAS (Elwyn *et al.*, 2006) (Annexe n°2).

Afin de développer notre outil, nous avons suivi toutes les étapes nécessaires à l'élaboration d'un outil d'aide à la décision destiné aux patients.

#### IV.2.1 Cadrage

La première étape était de définir le champ et l'objectif de notre outil d'aide à la décision. Nous avons choisi de destiner cet outil aux femmes jeunes de 18 à 40 ans, atteintes d'un cancer du sein et qui doivent prendre une décision concernant la PF. Il a pour vocation d'aider les femmes à prendre des décisions concernant les techniques de PF, en plus des conseils habituels en oncofertilité. Nous avons distingué deux temps dans la prise de décision :

- La prise de décision concernant la conservation ou non des gamètes et/ou du tissu ovarien ;

- La prise de décision concernant la technique de PF à utiliser pour conserver des gamètes et / ou du tissu ovarien.

### IV.2.2 Développement d'un prototype

Sur la base du retour d'expériences des patientes et sur la synthèse des preuves scientifiques, l'outil d'aide à la décision a initialement été développé par les membres du groupe de travail en 2017, en accord avec le cadre des critères qualités IPDAS, indicateurs de performance d'un outil. Le comité de pilotage de l'outil était composé de patientes ayant eu recours à la PF dans un contexte de cancer du sein, d'un gynécologue spécialiste de la reproduction et de la PF, un biologiste en médecine de la reproduction, une sage-femme coordinatrice de la PF, une psychologue, un sociologue de la santé, un médecin spécialiste des questions d'éthique en santé, et une chercheuse experte des questions d'information et de droits des patients.

L'objectif principal de l'outil d'aide à la décision est de préparer les patientes à discuter des options de PF avec les spécialistes de la fertilité. Afin de concevoir un outil adapté aux patientes atteintes de cancer du sein, le comité s'est mis d'accord sur un format. Il a proposé un format web, accessible aussi bien à domicile que dans une structure de soins, fournissant des informations accessibles dans un langage adapté au grand public. Il est disponible via un lien web sécurisé depuis un ordinateur ou une tablette portable ([www.fertiellp-onco.com](http://www.fertiellp-onco.com)). Le site Web a été codé à l'aide de Wix afin de faciliter les mises à jour.

Le groupe de travail a choisi un nom pour cet outil : « FertiEll'P » : « Ferti » pour fertilité, « Ell » pour représenter le féminin et « 'P » pour PF.

Un code couleur a également été privilégié. Il a été démontré dans la littérature que le système colorimétrique pouvait être responsable d'émotions sophistiquées pour soutenir et améliorer la cognition. Des études prouvent que l'affect est nécessaire à la prise de décision fondée chez l'être humain. Les couleurs claires élicitent davantage d'émotions positives. Le comité de pilotage a donc choisi comme couleurs dominantes de l'outil le rose, générateur d'émotions positives telles que le bonheur et le vert favorisant la détente (Odbert *et al.*, 1942).

### IV.2.3 Améliorations successives du prototype

Le prototype de FertiEl'P a été plusieurs fois retravaillé après avis des patientes et des professionnels de santé. Il y a eu beaucoup de modifications mineures, très peu de majeures. Elles portaient essentiellement sur la simplification du vocabulaire utilisé, des corrections orthographiques et la mise à jour avec les données bibliographiques.

Une attention particulière a été portée sur les exercices permettant de soutenir et de clarifier les décisions. En effet, nous avons mis à disposition tout d'abord un quizz permettant de vérifier les connaissances générales et indispensables à une prise de décision éclairée. Nous avons ensuite défini un exercice de clarification de valeurs personnelles pour chaque outil afin d'évaluer l'importance que les patientes accordent à chacun des items en utilisant une échelle de valeur de 1 à 5. Ces exercices leur permettent de reconnaître leurs préférences initiales puis d'affiner ces préférences en comprenant les avantages et les risques de chaque option.

Le contenu scientifique a été minutieusement vérifié puis validé par le comité de pilotage.

Pour répondre aux besoins des femmes de connaître le vécu et l'expérience d'autres patientes, nous avons fait appel à deux patientes dans un contexte de cancer du sein, qui ont consenti à partager leurs histoires personnelles, une qui avait eu recours à la PF et l'autre non.

### IV.2.4 Validité apparente du prototype

L'intérêt de cette étape est de vérifier la facilité d'usage, l'appropriation et la compréhension de l'outil en ligne par les patientes appelée « validité apparente » ou *face validity* (O'Connor *et al.*, 2003). Une étude quantitative a été menée auprès de 15 personnes afin de vérifier que le contenu, le format et le vocabulaire étaient acceptables pour les patients et leurs familles. Dix femmes et cinq professionnels de la santé ont été recrutés au CHU Antoine Béclère pour être représentés comme suit :

- Cinq femmes atteintes d'un cancer du sein et qui avaient congelé leurs ovocytes, leurs embryons ou leurs tissus ovariens de 18 à 24 mois auparavant ;

- Cinq femmes âgées de 18 à 40 ans ayant reçu un diagnostic primaire de cancer du sein et qui n'avaient pas encore reçu de traitement contre le cancer ;
- Cinq professionnels de la santé (un psychologue, un biologiste de la reproduction, un oncologue, un médecin en droit de la santé et un gynécologue de la reproduction).

Un questionnaire d'évaluation a été rempli anonymement par chaque participant après la lecture de FertiEll'P (Annexe n°3). Le prototype a ensuite été corrigé en fonction des résultats obtenus.

### IV.3 Étude quantitative

Des travaux internationaux se sont d'ores et déjà attachés à développer des outils d'aide à la prise de décision pour les patientes dans des contextes de cancer, mais ils sont tous rédigés dans une langue étrangère non accessible pour la plupart de nos patientes et des professionnels de santé. De plus, la plupart de ces outils sont disponibles dans des pays où les soins liés à la PF sont à la charge financière du patient. Nous pensons que cette contribution financière peut avoir une certaine influence sur le choix et la prise de décision quant à la mise en place de mesures de PF. Notre étude s'est donc attachée à interroger des femmes ayant une bonne maîtrise de la langue française afin d'étudier de manière approfondie les spécificités de l'information médicale en France. En effet, nous souhaitons étudier les enjeux éthiques de l'information sur la PF dans un univers où les problématiques financières n'incombent pas directement à la patiente.

#### IV.3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique monocentrique randomisée.

### IV.3.2 Recrutement

Le recrutement des patientes a lieu à partir des établissements d'oncologie d'Ile de France qui adressent leurs patientes atteintes de cancer du sein pour une consultation de PF dans le service de médecine de la reproduction et PF du CHU Antoine Béclère.

### IV.3.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Femmes âgées de 18 à 40 ans ;
- Cancer du sein ;
- Traitement anti-cancéreux non débuté, pas d'antécédent de chimiothérapie ;
- Maîtrise de la langue française ;
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

### IV.3.4 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont :

- Récidive d'un cancer du sein ;
- Cancer du sein métastatique ;
- Grossesse en cours ;
- Majeurs protégés (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice).

### IV.3.5 Randomisation

Les patientes sont randomisées dans l'un des deux groupes :

- **Groupe IRIS** : information orale standard,
- **Groupe DECISIF** : accès à FertiElI'P.

La randomisation se fait au moment de la prise de rendez-vous en consultation de PF après vérification des critères d'inclusion et après recueil de la signature du consentement éclairé. La sage-femme ou le médecin qui informe la patiente de l'étude clinique envoie par mail le consentement à la patiente pour lecture et signature. La patiente doit renvoyer par mail le consentement signé. La randomisation se fait après réception du consentement signé par mail. Elle est effectuée par l'ouverture d'une enveloppe préalablement scellée, par la sage-femme coordinatrice ou par le médecin référent de la patiente. L'ordre d'attribution des groupes est établi selon un tirage au sort par la technique des blocs. Le but du tirage au sort est d'assurer la comparabilité entre les deux groupes au moment de l'inclusion. La patiente et l'investigateur signent le consentement papier le jour de la consultation de PF après une nouvelle information (figure IV-1 et IV-2).

**Figure IV-1- Schéma descriptif de la randomisation et du recueil du consentement éclairé**

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
La personne qui se prête à la recherche.	La sage-femme coordinatrice (information) et le médecin qui contacte la patiente pour la prise de rendez-vous (par téléphone).	Au moment de la prise de rendez-vous pour une consultation de PF	Le consentement de la patiente sera recueilli par signature électronique au moment de la prise de rendez-vous pour un premier accord puis à nouveau le jour de la consultation de PF

**Figure IV-2- Schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche**

1 Examen clinique : interrogatoire

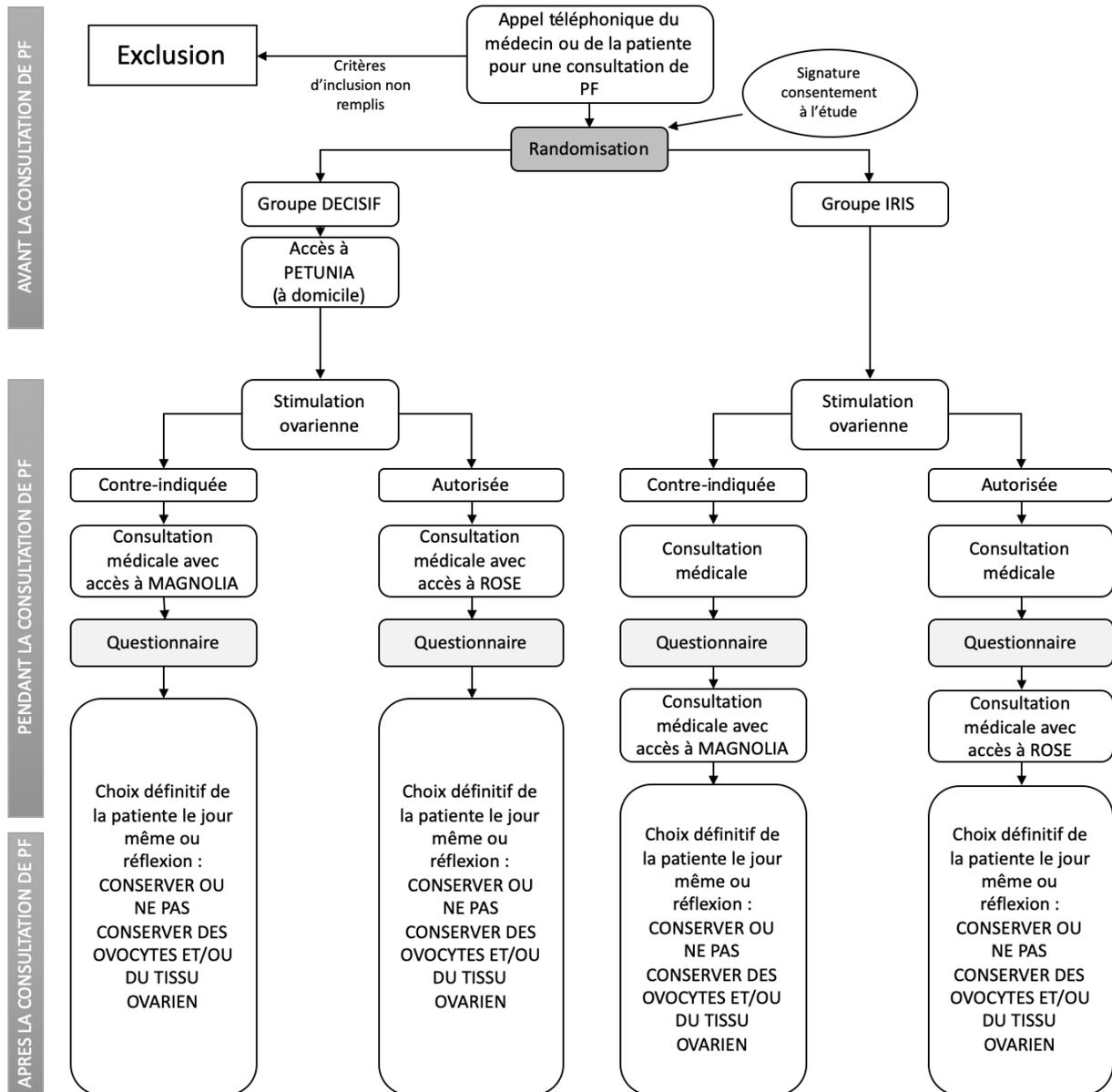
2 Bilan biologique : FSH, E2, LH, progestérone, AMH, sérologies (HIV, Hépatites B et C, TPHA/VDRL)

3 Examens para cliniques : échographie pelvienne endovaginale ou abdominale si vierge (CFA)

	Inclusion (prise de rendez-vous téléphonique)	Rendez-vous oncofertilité 48 à 72 heures après la consultation d'oncofertilité
Information	✓	
Consentement écrit	✓	✓
Examen clinique <sup>1</sup>		✓
Randomisation	✓	
Bilan biologique <sup>2</sup>		✓
Examens para cliniques <sup>3</sup>		✓

Le jour de la consultation, les patientes du groupe IRIS ont accès à une information orale standard par le médecin, le biologiste et la sage-femme, le jour de la consultation de PF. Le questionnaire d'évaluation leur est donné à la fin de la consultation (Annexe n°4). Pour des raisons éthiques, les patientes du groupe IRIS ont accès à FertiEl'P une fois le questionnaire rempli (figure IV-3). Les patientes du Groupe DECISIF ont accès quant à elles à l'outil d'aide à la décision en ligne FertiEl'P partie « PETUNIA » avant la consultation de PF en plus de l'information orale standard délivrée par le médecin, le clinicien et la sage-femme le jour de la consultation de PF. L'outil d'aide à la décision en ligne FertiEl'P est utilisé pendant et après la consultation de PF, partie « ROSE » ou « MAGNOLIA » en fonction de l'absence ou non de contre-indication à une stimulation ovarienne (figure IV-3). Le questionnaire d'évaluation leur est donné à la fin de la consultation (Annexe n°5).

Figure IV-3- Déroulement de l'étude



### IV.3.6 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la mesure de l'autonomie des patientes pour la prise de décision selon la « *Multidimensional Measure of Informed Choice (MMIC)* ». Elle permet d'effectuer une analyse multidimensionnelle du consentement éclairé. Une série de questions fermées à échelle (échelle d'Osgood) sur leur sentiment envers cette démarche de PF. L'échelle sémantique différentielle a été créée par le psychologue Osgood, cette échelle permet de recueillir l'opinion de la patiente lorsqu'elle prendra position entre deux mots de sens opposés. Cette échelle est graduée en cinq intervalles afin de laisser une position neutre pour les patientes qui ne souhaiteraient pas s'exprimer.

L'objectif est de décrire les attitudes des jeunes femmes à l'égard de la PF en ce qui concerne le sentiment « bénéfique / néfaste », « important / sans importance », « une bonne chose / une mauvaise chose », « plaisant / désagréable » et « utile / inutile ». Les réponses vont de "très positif" (noté 1) à "très négatif" (noté 7). Ce critère d'évaluation principal sera recueilli une seule fois durant l'étude à l'issue de la consultation de PF.

#### IV.3.6.1 Échelle de connaissances

Dix questions portant sur les connaissances des patientes sur la PF dans le contexte de cancer du sein sont analysées. Chaque question comporte quatre réponses possibles dont une seule est vraie. Si la réponse vraie est cochée nous attribuerons 1 point à la question, le cas échéant, la note de 0 sera attribuée. Il n'y a pas de définition standard de ce qui est considéré comme une « bonne » connaissance. Généralement, sur une échelle de 0 à 10, les connaissances peuvent être structurées en trois sous-groupes, avec 0 à 3 comme « mauvaises connaissances », 4 à 6 comme « connaissances modérées » et 7 à 10 comme « bonnes connaissances ». Par conséquent, afin de dichotomiser cette échelle pour son application dans le MMIC, nous avons classé les bonnes connaissances comme des réponses correctes sur au moins 70 % des items.

### *IV.3.6.2 Échelle des valeurs personnelles et des attitudes*

Il a été convenu d'inclure trois des quatre items utilisés dans l'échelle originale du MMIC (bénéfique / nuisible, important / sans importance, bonne / mauvaise chose), qui a été validée dans le cadre prénatal. L'item (agréable / désagréable) ne représente pas un aspect important de l'attitude des femmes vis-à-vis du contexte du cancer. L'équipe a convenu d'inclure deux autres éléments, souhaitable / indésirable et rassurant / inquiétant, qui ont été validés dans d'autres échelles MMIC modifiées.

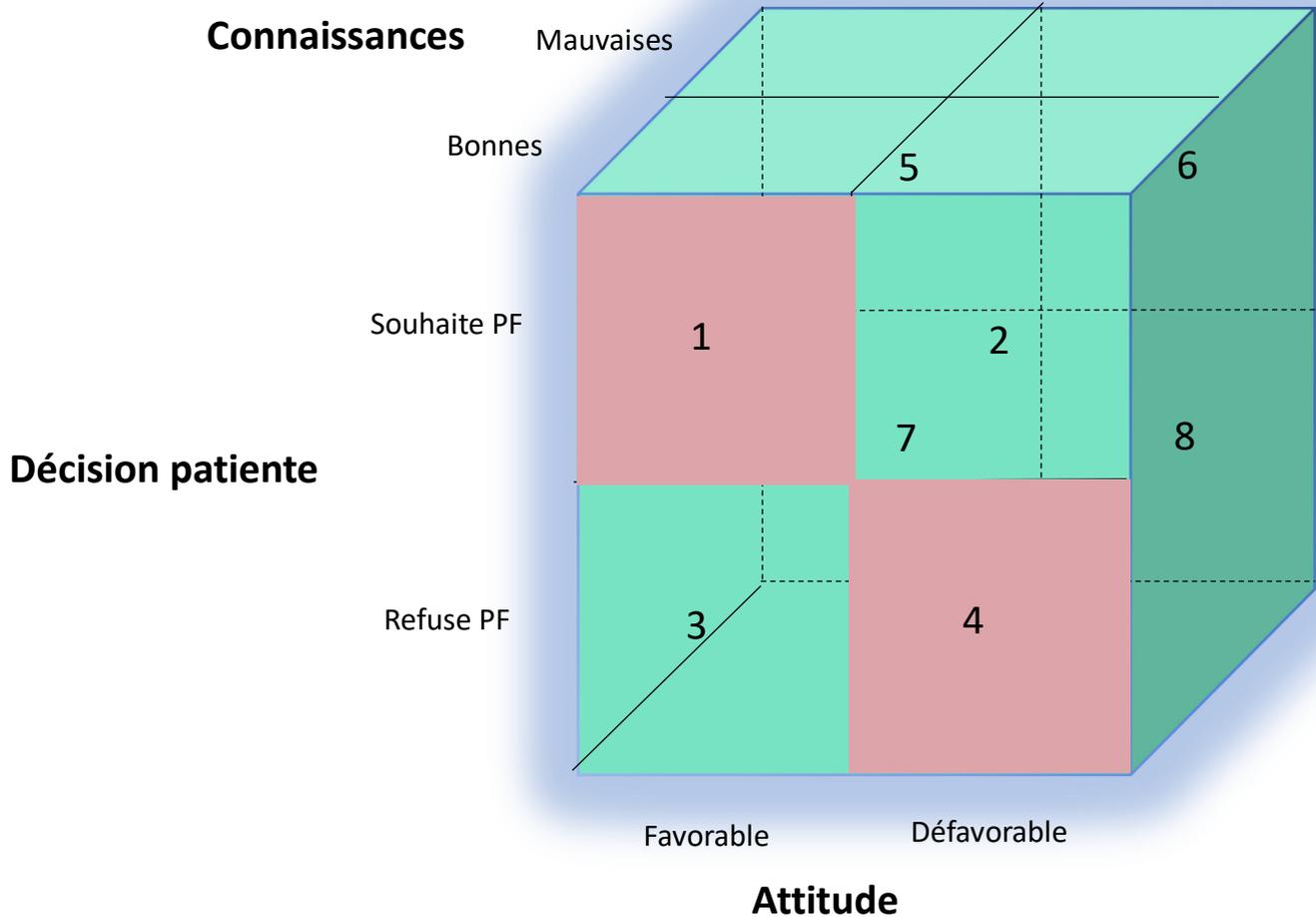
L'échelle différentielle d'Osgood est une échelle de cinq degrés qui oppose deux affirmations antonymes et sur laquelle l'individu doit positionner son opinion ou attitude. Nous utiliserons l'échelle d'Osgood notée de 0 à 4. Les réponses avec une attitude positive seront notées de 0 à 1, les réponses avec une attitude neutre seront notées 2 et les réponses avec une attitude négative seront notées de 3 à 4 pour chaque question. La somme sera effectuée. Les patientes ayant un score  $\geq 11$ , (intervalle 0-20) seront considérées comme ayant une attitude négative vis-à-vis de la PF, celles ayant un score  $< 10$  seront considérées comme ayant une attitude positive vis-à-vis de la PF. Les patientes ayant un score = 10 ont une attitude neutre.

### *IV.3.6.3 Prise de décision*

La décision finale effective de mettre en place ou non des mesures de PF est également incluse. Les patientes indécises sont exclues de la mesure du MMIC. Le choix éclairé est mesuré par le pourcentage de femmes dans chaque groupe IRIS et DECISIF comme faisant un choix éclairé en utilisant le MMIC. Les données obtenues permettent de classer les patientes en huit catégories sur la base des trois critères (figure IV-4).

**Figure IV-4- Figure permettant la classification des patientes en fonction de leur niveau de connaissance, de leur attitude et de leur décision vis-à-vis de la préservation de la fertilité**

Source : (Marteau et al., 2001)



Cellule 1 : Patientes avec un bon niveau de connaissance ayant une attitude favorable envers une technique qu'elles souhaitent réaliser.

Cellule 2 : Patientes avec un bon niveau de connaissance ayant une attitude négative envers une technique qu'elles souhaitent réaliser.

Cellule 3 : Patientes avec un bon niveau de connaissance ayant une attitude favorable envers une technique qu'elles ne souhaitent pas réaliser.

Cellule 4 : Patientes avec un bon niveau de connaissance ayant une attitude négative envers une technique qu'elles ne souhaitent pas réaliser.

Cellule 5 : Patientes avec un niveau de connaissances insuffisant ayant une attitude favorable envers une technique qu'elles souhaitent réaliser.

Cellule 6 : Patientes avec un niveau de connaissances insuffisant ayant une attitude négative envers une technique qu'elles souhaitent réaliser.

Cellule 7 : Patientes avec un niveau de connaissance insuffisant ayant une attitude favorable envers une technique qu'elles ne souhaitent pas réaliser.

Cellule 8 : Patientes avec un niveau de connaissance insuffisant ayant une attitude négative envers une technique qu'elles ne souhaitent pas réaliser.

Seules les patientes appartenant à la cellule 1 et 4 sont considérées comme ayant un réel consentement éclairé. Le choix éclairé peut être défini par des connaissances pertinentes, cohérentes avec le ressenti et le comportement de la patiente. Un choix éclairé permet d'avoir une meilleure adhésion à son traitement et de meilleurs résultats. Il s'agit des patientes ayant un bon niveau de connaissances, favorables aux techniques de PF et qui souhaitent mettre en place des mesures de PF avant le début de leur traitement anti-cancéreux et celles qui ne sont pas favorables aux techniques, qui ont de bonnes connaissances et qui ne le feront pas en toute connaissance de cause. Toutes les autres situations peuvent être considérées comme des patientes non consentantes. Les patientes de la cellule 6 sont dans une situation particulière, puisqu'elles ont des connaissances insuffisantes à l'issue de la consultation, défavorables aux techniques mais elles le feront tout de même.

Il est ainsi possible de positionner chaque patiente dans une des huit cellules et ainsi de déterminer l'impact des facteurs médicaux, environnementaux et socio-professionnels.

### IV.3.7 Critères d'évaluation secondaires

#### *IV.3.7.1 Mesure du conflit décisionnel*

Le conflit décisionnel est un déterminant central de la prise de décision. Il se définit comme « une incertitude quant à l'option à privilégier lors d'une prise de décision qui implique un choix parmi des options auxquelles sont potentiellement associés des risques, pertes, regrets, ou qui se situent en contradiction avec des valeurs personnelles ». Il résulte de connaissances insuffisantes, d'attentes irréalistes, de valeurs personnelles non clarifiées, de

normes incertaines, de pressions induites et de ressources personnelles inadéquates pour prendre une décision. L'échelle de mesure du conflit décisionnel (Decisional Conflict Scale (DCS)) prend en compte ces cinq dimensions et est utilisée afin de :

- Diagnostiquer l'inconfort décisionnel d'un patient,
- Identifier ses besoins spécifiques de soutien à la prise de décision (connaissances, soutien par les individus jugés significatifs, identification et clarification des valeurs),
- Déterminer la qualité du processus décisionnel,
- Évaluer l'impact des interventions de soutien à la prise de décision en santé.

Cette échelle a été traduite en plusieurs langues, dont le français, et a été largement utilisée afin de mesurer l'impact du soutien à la prise de décision (Garvelink *et al.*, 2019a, 2019b; LeBlanc *et al.*, 2009; Pecanac *et al.*, 2018).

Chacun de ces critères d'évaluation secondaire seront mesurés une seule fois durant la recherche, à l'issue de la consultation de PF. L'échelle de conflit décisionnel comprend 16 items avec une échelle Likert à 5 points (1= tout à fait d'accord, 5= pas du tout d'accord). Les items sont additionnés, divisés par 16 et multipliés par 25.

Les scores > 37.5 sur l'échelle globale (de 0 à 100) indiquent un conflit décisionnel élevé, caractérisé par un retard dans la prise de décision et/ou une incertitude quant à la mise en œuvre de la décision (O'Connor, 1995, 1993).

#### IV.3.7.2 Mesure de l'anxiété

L'anxiété est évaluée au moyen d'une échelle validée : *State Trait Anxiety Inventory* (STAI). Ce questionnaire est une version courte de 6 items (Marteau and Bekker, 1992) de la version française du STAI (Tluczek *et al.*, 2009).

Pour la cotation, il s'agit d'une échelle Likert à 4 points, 1 indiquant le niveau d'anxiété le plus faible (1= rarement) et 4 le degré le plus fort (4 = très souvent). Les items sont additionnés, multipliés par 20 et divisés par 6.

Les patientes ayant des notations > 50 sont considérées comme ayant un niveau d'anxiété élevé.

### IV.3.7.3 Échelle de délibération

La délibération est considérée comme un élément clé du processus de prise de décision dans de nombreuses théories sur le comportement en matière de santé (van den Berg *et al.*, 2005; Elwyn and Miron-Shatz, 2010).

### IV.3.8 Analyse statistique

L'analyse descriptive a fait appel aux paramètres de dispersion habituels que sont la moyenne  $\pm$  un écart-type ou le pourcentage. Les résultats sont regroupés sous forme de tableaux synthétiques ou graphiques.

L'analyse de variance uni-variée et multivariée a permis de réaliser les comparaisons de moyennes après vérification de l'hypothèse d'égalité des variances de Levene. Le test du Chi-deux a été utilisé pour rechercher l'existence de liaisons significatives entre deux variables qualitatives ou catégorielles.

Des corrélations ont également été effectuées en ayant recours au coefficient de corrélation de Pearson.

Toutes les analyses reposent sur une approche en bilatéral au risque  $\alpha$  égal à 5 %.

Le logiciel IBM-SPSS V22.0 a permis la réalisation de la statistique.

### IV.3.9 Taille de l'échantillon de l'étude quantitative

Initialement, il était prévu d'inclure 76 patientes dans notre étude de recherche, soit 38 dans chaque groupe. Cette taille d'échantillon était basée sur l'utilisation d'un test bilatéral à un niveau de signification de 0,05 et 80 % de puissance pour détecter une différence de 30 % (50 - 80 %) du choix éclairé entre les femmes des groupes IRIS et DECISIF. En effet, nous avons formulé à la vue de notre expérience, l'hypothèse que la moitié des patientes reçues en consultation de PF semblent à ce jour prendre une décision éclairée. Nous pensons qu'une augmentation de 30 % de sujets ayant réellement un consentement éclairé avec l'outil d'aide

à la décision serait tout à fait acceptable dans ce contexte. Cependant, au fur et à mesure de l'avancement de notre travail de recherche, des outils d'aide à la décision ont été publiés à l'international et les données de la littérature nous ont amenés à reconsidérer cette différence du choix éclairé. Cette recherche s'incluant alors dans un protocole de recherche clinique plus large, nous avons réduit cette différence de choix éclairé à 20 % entre les patientes des groupes IRIS et DECISIF, ce qui a conduit à augmenter la taille de l'échantillon à 186 patientes, soit 93 dans chaque bras. Pour notre travail de thèse, nous avons donc décidé de rester sur le nombre initial de 76 patientes à inclure.



## V- RESULTATS



## V.1 Etude qualitative menée au moyen d'un *focus group*

### V.1.1 Les participantes

Le *focus group* a été mené en juillet 2017 avec cinq patientes traitées pour un cancer du sein et ayant conservé des ovocytes, des embryons et/ou du tissu ovarien dans un des centres référents de médecine de la reproduction et PF.

Il s'est tenu sur une durée de 2 heures et 12 minutes, l'ensemble des questions ayant obtenues réponse et lorsque la saturation des données a été constatée par l'animateur (l'ensemble des questions ayant été abordées et l'ensemble des réponses apportées). Cinq patientes âgées de 26 ans à 37 ans au moment de la découverte de leur cancer du sein ont été reçues en entretien collectif. Elles étaient toutes nullipares. Les différentes techniques de PF étaient représentées à savoir la congélation d'ovocytes après stimulation ovarienne, après MIV et la congélation de tissu ovarien (Tableau V-1). Pour rappel, les résultats sont présentés avec des prénoms fictifs qui ne correspondent pas à l'identité réelle des patientes.

**Tableau V-1- Description des participantes au focus group**

	<b>ELISE</b>	<b>SOPHIE</b>	<b>ARIANE</b>	<b>LAURIE</b>	<b>MATHILDE</b>
<b>Age (en années) au moment du <i>focus group</i></b>	31	35	40	39	28
<b>Age (en années) à la découverte du cancer</b>	29	33	37	37	26
<b>Parité au moment du <i>focus group</i></b>	Nullipare	Nullipare	Nullipare	Nullipare	Nullipare
<b>Statut marital au moment de la découverte du cancer du sein</b>	En couple	Célibataire	Célibataire	Célibataire	En couple
<b>Technique de PF</b>	Congélation d'ovocytes avec MIV + congélation de tissu ovarien	Congélation d'ovocytes avec stimulation ovarienne	Congélation d'ovocytes avec stimulation ovarienne	Congélation d'ovocytes avec MIV	Congélation d'ovocytes avec MIV + congélation de tissu ovarien

### V.1.2 Du diagnostic de cancer du sein à l'annonce du risque d'infertilité

Les femmes se trouvent soudainement confrontées à l'annonce du diagnostic de cancer du sein, puis vient le moment d'accepter les traitements et leurs conséquences. Les femmes rapportent qu'elles ont ainsi découvert cette notion de potentielle infertilité liée aux traitements du cancer du sein au décours du dispositif d'annonce du cancer. En tant que jeune femme n'étant pas encore en projet parental, elles ne se sont jamais préoccupées de leur capacité procréative avant la découverte de la maladie. Elles n'avaient pas non plus entendu parler de l'existence de la PF dans la vulgarisation médicale. Comme Elise le rapporte c'est son oncologue qui lui a « *parlé de la préservation de la fertilité* », pour Mathilde c'est son gynécologue qui lui a dit qu'elle allait avoir de la chimiothérapie et qu'elle serait « *sûrement stérile* », alors que pour Ariane il lui a exposé « *le risque d'infertilité* ». Pour Sophie l'annonce a été un peu différente dans l'énonciation de ce risque, « *l'oncologue m'a demandé si j'avais des enfants, je lui ai répondu non, et il a contacté le service pour prendre rendez-vous pour une consultation de PF* ». On constate que l'annonce du risque d'infertilité n'est pas identique pour l'ensemble des patientes. En effet, certains professionnels utilisent une connotation positive dans l'annonce en verbalisant la PF alors que d'autres présentent plutôt les choses sous un angle très négatif en utilisant un vocabulaire peu adapté. Pour d'autres, on peut émettre l'hypothèse que si la patiente avait répondu « *oui* » à la question « *avez-vous des enfants ?* », peut-être n'aurait-il pas abordé ce risque d'infertilité ou bien la proposition de consultation de PF.

Elles soulignent également le manque de tact et d'empathie de la part de certains professionnels de santé lors de l'annonce de la gonadotoxicité. Sophie et Elise utilisent toutes deux le mot « *violente* » pour décrire l'annonce. Mathilde nous mentionne que « *la gynécologue a été brute de pomme* ». Était-ce le vocabulaire utilisé, la rapidité de l'annonce ou bien ne s'attendaient-elles pas à ces effets secondaires ? Elise regrette que cette annonce devienne « *une routine pour le médecin* » alors que c'est « *un évènement unique dans la vie d'une femme* ». Ariane quant à elle déplore que l'annonce du risque d'infertilité soit « *très peu personnalisée... Vous n'avez pas d'enfant, vous allez voir les spécialistes ils vont vous faire une fécondation puis après on se revoit pour débiter la chimiothérapie. Je n'ai ressenti aucune émotion de sa part, c'était très choquant pour moi. Ils sont très compétents dans leur domaine* ».

*mais très mauvais dans la communication des informations* ». Pour Laurie, l'annonce a été un peu différente puisqu'elle a découvert son cancer en s'apercevant de modifications de la peau et avait consulté initialement un dermatologue, « *c'est ma dermatologue pas douée qui m'a parlé de la préservation de la fertilité* ». Nous constatons qu'elles regrettent toutes le manque de communication de la part des professionnels de santé. Elles auraient souhaité une parole bienveillante et compréhensive dans ce contexte de pathologie qui les atteint dans leur intégrité féminine et qui les rend vulnérables.

Certaines patientes nous ont confié également le manque d'informations préalables à la consultation de PF. Elise « *regrette n'avoir eu aucune information avant de venir en consultation de préservation de la fertilité* ». Pour Sophie, la consultation de PF était pour elle l'inconnu, « *je ne savais pas du tout comment ça allait se passer, ce qu'on allait me dire, me faire. Au final, j'ai eu des examens médicaux et une consultation où on me demande de faire un choix* ». Elle a vécu cette consultation comme une intrusion dans son intimité alors qu'elle n'était pas préparée à cela. Elle aurait souhaité être informée par son oncologue de « *l'intérêt et du déroulement de cette consultation* ».

### V.1.3 Perception et points de vue sur la préservation de la fertilité

Lors de l'annonce des effets secondaires potentiels des traitements du cancer sur leur pouvoir procréatif ultérieur, les femmes sont encore sous le choc de la découverte de leur cancer du sein qui leur évoque une symbolique morbide. Sophie a eu « *l'impression d'avoir une double peine* ». Le cancer va mettre entre parenthèse de manière temporaire leur vie sociale, professionnelle et affective, et les traitements du cancer du sein, dont l'objectif est de les guérir, vont peut-être les empêcher de transmettre la vie et de s'inscrire dans la parentalité. Laurie quant à elle, éprouvait par ailleurs une certaine ambivalence, « *les photos des bébés affichées dans le service me rappelaient la vie alors que moi je portais la mort* ».

Cependant, les patientes relativisent le risque d'infertilité par rapport à celui de la maladie. En effet, ce cancer leur rappelant sans cesse une mort incontrôlable et incontrôlée fait que la PF n'est pas dans leur champ de préoccupation immédiat au moment de l'annonce du diagnostic de cancer. Elise nous rapporte qu'elle était « *plus préoccupée par la gravité et les conséquences de la maladie que par la PF* ». Pour Laurie : « *la PF n'était pas vitale à ce*

*moment-là* » donc « *moins prioritaire que les traitements du cancer du sein* ». Lors de l'annonce, il y a une notion de priorisation des soins qui peut par la suite s'atténuer lorsqu'elles prennent conscience de la temporalité propre à la maladie et à sa prise en charge.

Par ailleurs, dans l'esprit de tout un chacun et notamment dans les sociétés occidentales, le sein est symbole de féminité et revêt un pouvoir de fécondité et de maternité. Elise était plus préoccupée par la perte de sa féminité représentée par « *l'arrêt des cycles menstruels* » et ses conséquences sur sa sexualité qu'elle craignait de voir « *moins épanouie* ».

Enfin, la PF est vécue par les patientes comme un monde inconnu mais fascinant sur le plan scientifique, empreint de mystères et de fantasmes. Elise nous expliquait que pour elle c'était « *incroyable ces histoires de congélation d'ovocytes et de tissu ovarien* ». Elle avait l'impression d'être en « excursion », projetée dans un monde incontrôlable. Laurie nous dit même qu'elle en « *rigole aujourd'hui* » mais qu'il aurait été possible « *d'en faire un film* ». Cela suppose qu'elles ont vécu une histoire hors normes qui mérite d'être rapportée et partagée.

Elles trouvent cependant compliqué de se projeter dans une infertilité incertaine mais pensent que la congélation peut leur permettre de retrouver une forme de liberté procréative alors que la maladie les enferme dans une temporalité réduite. Cette consultation de PF permet de réintroduire de l'espoir et d'envisager l'avenir. Laurie a vu dans la PF « *un signal* » : en lui donnant un rendez-vous pour une consultation pour discuter des possibilités de congélation de gamètes, on lui « *donnait un espoir de guérison* ». Pour Elise « *c'était l'opportunité de garder la possibilité de faire un enfant et d'avoir la chance de pouvoir vivre normalement* » alors que le cancer venait la « *priver de liberté* ». Mathilde la ressentait comme « *une possibilité d'extension* » d'elle-même.

Lorsque les patientes arrivent dans le service de PF pour une consultation dédiée à leur fertilité dans le contexte de cancer du sein avec une équipe clinico-biologique dédiée, l'annonce du diagnostic de cancer a été faite pour la plupart quelques heures auparavant. La charge émotionnelle est encore très importante mais différente que lors de la découverte du cancer. Certaines patientes ont mal vécu la distance géographique entre le centre oncologique et le centre de PF où elles ont été adressées. Elles ont eu le sentiment de devoir jongler entre plusieurs rendez-vous se situant dans différents établissements de santé parfois éloignés les

uns des autres. Pour Sophie « *le chemin est long et venir en consultation de PF fait partie des pires jours de ma vie* ».

Les patientes rapportent une consultation de PF avec une écoute et une empathie de la part des professionnels de santé qu'elles ont rencontrés. Laurie rapporte qu'elle n'a « *pas eu l'impression d'être jugée* ». Elle a découvert en rencontrant les équipes spécialistes de la PF que ses « *questions étaient entendues et bien accueillies* ». Elle avait « *des craintes qui ont vite été écartées* ». Ariane quant à elle nous exprime que « *la consultation en elle-même s'est bien passée* ». Elise s'est sentie « *bien accueillie et rassurée* ».

La rencontre avec les professionnels de santé spécialistes des questions de fertilité dans le contexte de cancer les amène à se questionner sur leur désir de grossesse et d'enfant alors que pour la plupart, elles n'avaient pas de projet parental à court et à moyen terme. Elles prennent conscience de cette infertilité potentielle en lien avec les traitements du cancer.

Dans l'ensemble, les patientes rapportent que les explications données lors de la consultation sur les techniques de PF étaient claires et plutôt suffisantes. Elise n'a « *pas souffert d'un manque d'informations pendant la consultation* ». Pour Ariane, l'information transmise était « *précise* » et elle avait « *bien compris les enjeux de la PF* ». D'autres cependant évoquent un manque de clarté dans les protocoles de PF proposés, en particulier vis-à-vis de la stimulation ovarienne. En effet, elles regrettent un manque de coordination avec les centres oncologiques et de stratégie claire avant de débiter la consultation, ce qui génère une angoisse supplémentaire. Sophie nous rapporte que le médecin lui a expliqué un protocole sans stimulation ovarienne et qu'ensuite il est revenu sur ses explications car l'oncologue venait de le contacter pour lui signifier l'absence de contre-indication à l'utilisation d'injections hormonales.

Par ailleurs, les patientes rapportent qu'il leur a « *manqué de l'information avant la consultation de PF* ». Sophie pensait venir « *en consultation pour avoir de l'information* » mais finalement on lui a demandé « *de faire un choix* ». Elle aurait souhaité « *avoir une information sur toutes les options possibles avant de venir en consultation* ». Laurie rejoint Sophie en nous mentionnant que « *la consultation commence dès l'orientation par l'oncologue* ». Elle rapporte qu'elle a dû « *aller chercher de l'information* » par elle-même « *avant de venir à la consultation de PF* ». Sophie nous explique qu'elle aurait souhaité qu'on lui propose « *un site*

*internet sur lequel aller avoir des informations écrites avant la consultation ». Pour elle, « la terminologie utilisée peut être compliquée à comprendre. De plus, entre l'émotionnel et les informations données, tout se mélange, on est pollués ».*

Il leur manque également des supports écrits. En effet, elles auraient souhaité repartir avec une information écrite et recevoir des témoignages d'autres patientes. Laurie aurait souhaité « *une brochure d'informations* ». Quant à Ariane, elle a ressenti « *le besoin d'aller sur les forums pour recueillir l'expérience d'autres patientes* ».

Les femmes rapportent également qu'on leur demande de prendre une décision concernant la PF de manière trop précipitée. Les femmes disent ne pas avoir pu prendre de temps. Elise nous explique qu'elle n'a eu du temps « *ni avant ni après pour murir cette décision* ». Elles sont plusieurs à énoncer que « *tout s'enchaîne trop vite* » avec une perte des repères temporels et une nécessité de décisions pressées alors qu'elles n'arrivent pas à se projeter dans le futur. Certaines patientes refusent de prendre elles-mêmes cette décision et s'en réfèrent à leur médecin. Mathilde nous explique : « *je l'ai fait parce qu'on mon gynécologue me l'a conseillé, j'avais 26 ans, je commençais la chimiothérapie 4 jours après, j'étais plus préoccupée par autre chose* ». Dans un contexte où les patientes sont fragiles et vulnérables, les soignants jouent donc un rôle primordial. Le gynécologue en lui conseillant de conserver ses ovocytes a pris une position en faveur de la PF. Il a donc favorisé une attitude positive mais a tout de même joué de son pouvoir d'influence.

Les femmes soulignent la difficulté de la prise de décision seule dans ce contexte. Elles trouvent plus simple de prendre une décision en étant accompagnée par une personne de leur entourage. Une patiente aurait souhaité un accompagnement par un psychologue. Sophie nous confie qu'elle était « *en larmes dans le bureau avec une amie au téléphone en lui disant mais qu'est-ce qu'il m'arrive ? Je ne comprenais plus rien et en plus derrière il fallait que j'annonce à ma famille que j'avais un cancer. J'aurais souhaité un accompagnement psychologique* ». Laurie était quant à elle accompagnée de son père « *je ne vous explique même pas l'annonce avec mon pauvre papa à côté* ». Elise a apprécié le fait que son conjoint l'accompagne lui permettant « *de prendre la décision à deux plutôt que toute seule* ».

Les femmes disent se sentir un peu abandonnées lors de la prise en charge. Elles ont le sentiment d'être dans un parcours non unifié. Ariane nous explique qu'elle ne s'est pas sentie dans un parcours de soins car elle venait d'avoir sa chirurgie du sein, et qu'elle avait des soins de cicatrice tous les jours mais que ces soins ne pouvaient pas être faits dans le service de PF. Elle regrette « *le manque de lien entre les deux hôpitaux* ».

## V.2 Conception de l'outil d'aide à la décision en ligne pour les patientes

L'outil d'aide à la décision commence par sensibiliser les patientes au fait qu'elles devront prendre une décision sur les procédures de PF dans un délai précis. Il explique le processus d'une consultation de PF, définit ce qu'est un outil d'aide à la décision et en expose les objectifs. Il contient des informations générales sur l'anatomie pelvienne, la fonction ovarienne et l'évaluation de la réserve ovarienne ; des données sur le vieillissement ovarien et l'impact des traitements du cancer du sein sur la fertilité féminine ; une description des options de PF disponibles, y compris leurs avantages, leurs inconvénients et les incertitudes possibles ; des informations sur les options alternatives (don d'ovocytes, adoption, vie sans enfants) ; les témoignages des patientes ; un quizz visant à vérifier si elles ont suffisamment des connaissances pour faire un choix éclairé ; des questions concernant leurs valeurs personnelles afin de clarifier leurs priorités.

Trois outils d'aide à la décision ont été développés :

- 1) « PETUNIA » est disponible en ligne pour toutes les patientes et concerne le choix de la conservation ou non, qu'il s'agisse d'ovocytes, d'embryons et/ou de tissu ovarien. Il est disponible avant la consultation de PF, pour toutes les femmes répondant aux critères du protocole de recherche.
- 2) « ROSE » explique les différentes options de PF et la possibilité de ne pas conserver les ovocytes, les embryons ou le tissu ovarien. Il est disponible pendant et après la consultation de PF seulement pour les femmes dont l'équipe oncologique n'a pas contre-indiqué une stimulation ovarienne contrôlée.

- 3) « MAGNOLIA » explique les différentes options de la PF, y compris celle de ne pas conserver des ovocytes, des embryons ou du tissu ovarien. Il est disponible pendant et après la consultation de PF, seulement pour les femmes dont l'équipe oncologique a contre-indiqué la stimulation ovarienne contrôlée.

### V.2.1 Conception du prototype

L'idée de ce projet a émergé début 2016, le premier prototype a été conçu en juillet 2017, puis le développement de l'outil a été poursuivi avec l'amélioration du contenu et des schémas. La maintenance de l'outil en ligne est très chronophage.

Le projet de conception d'un outil d'aide à la décision dans ce contexte couvre aussi bien l'activité de production que sa mise en service auprès des patientes de l'étude. Il nécessite la coordination des différents acteurs, à savoir les professionnels de santé experts du sujet, les graphistes impliqués dans la communication visuelle et les web-designers permettant la création du site internet. Cette conception engendre donc des besoins en termes de personnels. Pour mener à bien ce projet, nous avons fait appel à une société spécialisée dans la création et la conception de sites internet. Tout d'abord, plusieurs réunions de travail ont été nécessaires afin de choisir une plateforme. Deux plateformes étaient à notre disposition : Wix ou WordPress.org. La conception d'un outil d'aide à la décision en ligne étant généralement coûteuse et longue à produire, il a été indispensable de considérer le rapport entre l'effort de développement consenti et le bénéfice apporté aux patientes. Un outil réussi est avant tout celui adapté à la situation à la fois en termes de besoins et de moyens. Notre choix s'est finalement porté sur la plateforme Wix, sa courbe d'apprentissage plus courte nous permettant de nous former à la création de site internet et de limiter les coûts associés à la production et aux d'allers-retours nécessaires pour modifier le contenu. Cette plateforme est très instinctive et propose un vaste éventail de fonctionnalités, de modèles et d'outils pratiques, qui rendent le processus de création de site agréable et rapide.

Nous avons mis quatre mois pour bien comprendre le fonctionnement de cette plateforme et prendre en main les différents outils mis à notre disposition. L'hébergement et le nom de domaine de notre site est actuellement assuré directement par Wix.

## V.2.2 Validité apparente du prototype

Les tableaux V-1, V-2 et V-3 présentent les caractéristiques des quinze personnes ayant participé à la validation du prototype FertiElI'P, à savoir cinq patientes avec un diagnostic récent de cancer du sein, cinq patientes ayant conservé des ovocytes et/ou du tissu ovarien dans un contexte de cancer du sein et cinq professionnels de santé impliqués en PF.

Pour les patientes adressées pour une consultation de PF dans un contexte clinique de diagnostic récent de cancer du sein, le prototype a été utilisé lors de la consultation avec l'équipe spécialiste de la PF. Elles étaient âgées de 22 à 39 ans.

*Tableau V-2- Tableau descriptif des cinq patientes ayant un diagnostic récent de cancer du sein et devant recevoir une consultation de préservation de la fertilité*

	<b>VERONIQUE</b>	<b>AUORE</b>	<b>CASSANDRE</b>	<b>EVA</b>	<b>SOLINE</b>
<b>Age (en années)</b>	39	36	26	32	22
<b>Parité</b>	Primipare	Nullipare	Primipare	Nullipare	Nullipare
<b>Statut marital</b>	En couple	Célibataire	En couple	En couple	Célibataire
<b>Protocole chimiothérapie</b>	Adjuvante	Adjuvante	Néoadjuvante	Adjuvante	Néoadjuvante

Concernant les patientes antérieurement traitées pour un cancer du sein et ayant mis en place des mesures de PF à cette occasion, cinq patientes ont consenti par écrit à lire le prototype et à compléter le questionnaire (une a décliné l'invitation pour des raisons personnelles). Elles étaient âgées de 29 à 39 ans et avaient toutes conservé des ovocytes, des embryons et/ou du tissu ovarien.

**Tableau V-3- Tableau descriptif des cinq patientes ayant été traitées pour un cancer du sein et ayant mis en place un ou des technique(s) de préservation de la fertilité**

	<b>ANASTASIA</b>	<b>SANDRA</b>	<b>AMBRE</b>	<b>STEPHANIE</b>	<b>LAURENCE</b>
<b>Age (en années) au moment de la « face validity »</b>	31	35	29	37	39
<b>Age (en années) à la découverte du cancer</b>	29	32	26	35	37
<b>Parité au moment de la « face validity »</b>	Nullipare	Primipare	Nullipare	Nullipare	Primipare
<b>Technique de PF</b>	Congélation d'ovocytes avec stimulation ovarienne	Congélation d'ovocytes avec MIV	Congélation d'ovocytes avec MIV + congélation de tissu ovarien	Congélation d'ovocytes avec stimulation ovarienne	Congélation d'ovocytes et d'embryons avec stimulation ovarienne

Concernant les professionnels de santé, ils étaient âgés de 31 à 52 ans et n'appartenaient pas à notre équipe de recherche afin d'explorer un point de vue extérieur. Nous avons interrogé un oncologue médical, un biologiste et un gynécologue de la reproduction, une psychologue et une infirmière.

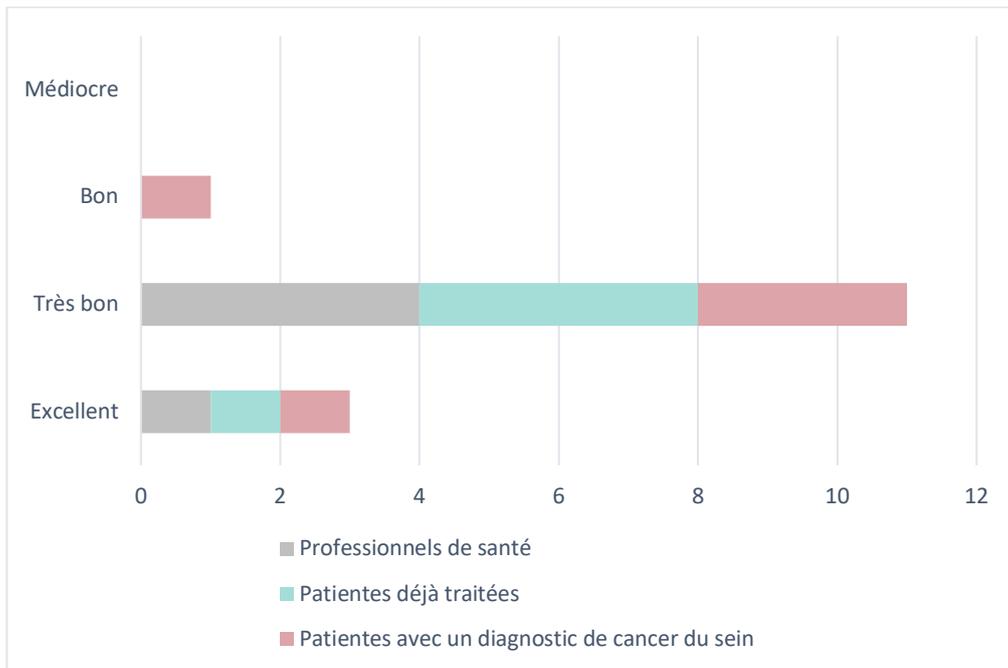
**Tableau V-4- Tableau descriptif des caractéristiques des cinq professionnels de santé**

	<b>HENRI</b>	<b>CHLOE</b>	<b>AGNES</b>	<b>MARIE</b>	<b>THOMAS</b>
<b>Age (en années) au moment du focus group</b>	52	38	34	31	44
<b>Profession</b>	Oncologue médical	Biologiste de la reproduction	Psychologue	Médecin en droit de la santé	Gynécologue de la reproduction

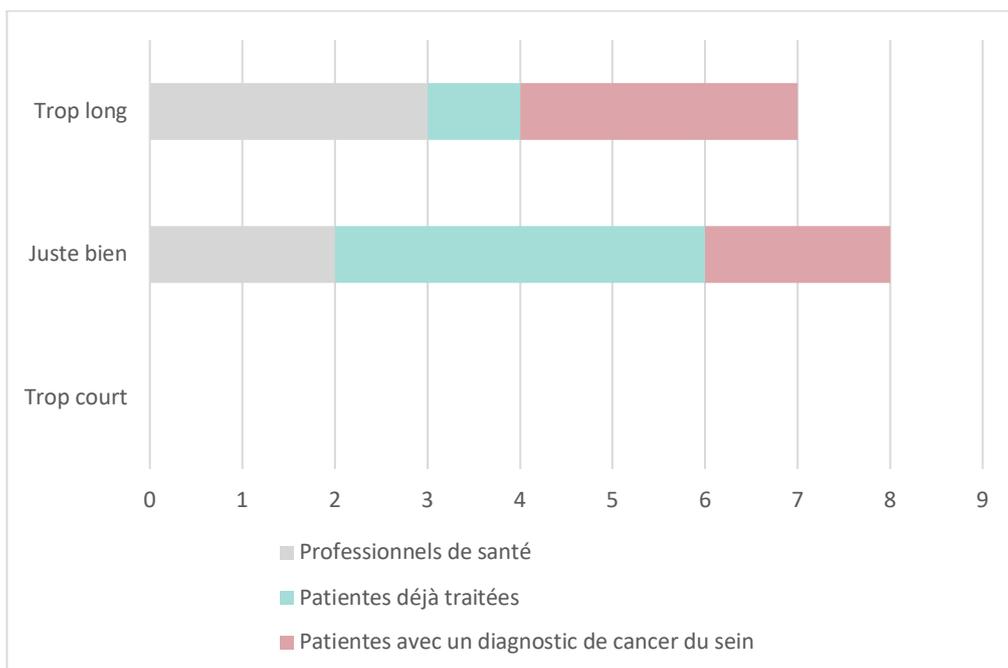
Pour la majorité des personnes interrogées, la façon dont l'information était présentée était très bonne (11/15), voire même excellente pour trois d'entre eux (figure V-1).

Cependant, sept personnes ont constaté que l'information transmise était trop longue (7/15) et huit l'ont trouvé juste bien (8/15) (figure V-2). Concernant l'utilisation du questionnaire pour essayer de dégager leurs valeurs personnelles, huit personnes ont trouvé cette feuille de travail excellente (8/15) et sept très bonne (7/15) (figure V-3).

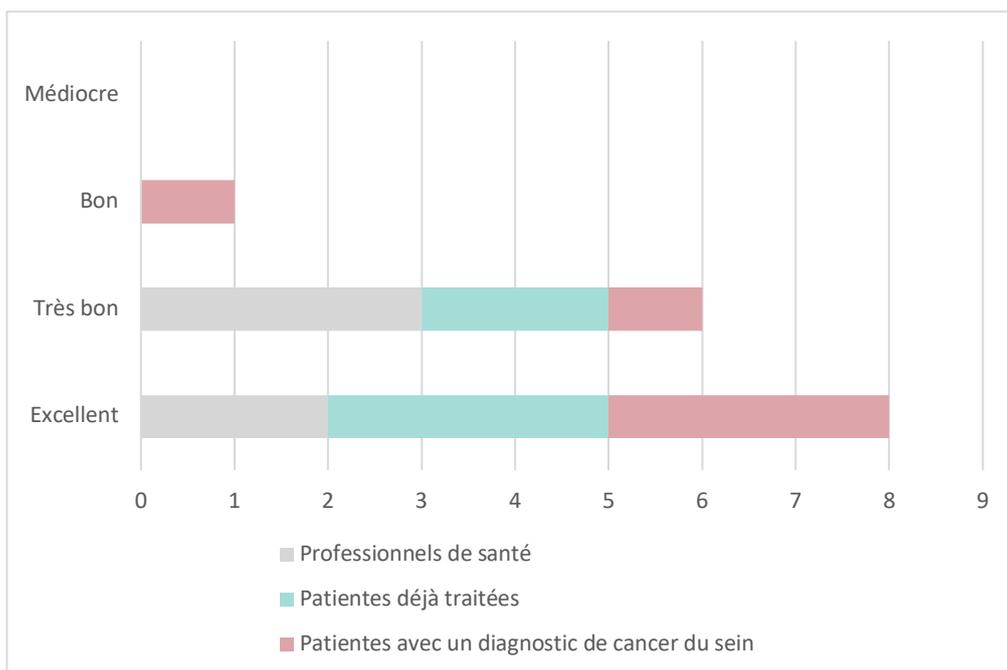
**Figure V-1- Jugement de la façon dont l'information était présentée dans le prototype FertiEl'P**



**Figure V-2- Jugement de la quantité de renseignements dans le prototype FertiEl'P**



**Figure V-3- Jugement de la façon dont l'information était présentée dans l'exploration des valeurs personnelles**



La totalité des personnes interrogées ont pensé que l’outil d’aide à la décision était très utile (15 / 15) et que l’information donné n’influçait pas leur choix de manière négative ou positive envers une technique de PF ou envers le refus (15/15). De même, les informations dans le prototype permettaient d’aider les personnes à prendre une décision sur la PF pour toutes les personnes interrogées (15/15).

Elles ont également apprécié les couleurs, le logo et la présentation de l’outil.

### V.2.3 Version finalisée

Après avoir pris en compte les commentaires des patientes et des professionnels de santé, la version finale de FertiEl’P v1.0 a été produite le 02 juillet 2018.

Nous avons fait le choix de développer trois outils d’aide à la décision afin de d’individualiser et d’adapter l’information au contexte clinique de l’information. Ces trois outils sont protégés par des mots de passe. Les mots de passe sont diffusés aux patientes en fonction de leur contexte clinique.

### V.2.3.1 Outil PETUNIA

L'outil PETUNIA a été le premier à être développé. Cet outil est destiné aux jeunes patientes de 18 à 40 ans, ayant un diagnostic récent de cancer du sein et n'ayant pas encore débuté les traitements du cancer.

Il est consultable par les patientes avant la consultation de PF et donne des informations sur la consultation de PF, sur la finalité d'un outil d'aide à la décision, sur la physiologie ovarienne, les conséquences de traitements du cancer du sein sur la fertilité, les options de PF disponibles à savoir « conserver ses ovocytes et/ou son tissu ovarien » ou « ne pas conserver ses ovocytes et/ou son tissu ovariens ». Une feuille de travail personnelle est disponible à la fin de l'outil d'aide à la décision et leur permettra de vérifier leurs connaissances, dégager leurs préférences, s'assurer du soutien dont elles bénéficient et émettre un premier choix vis-à-vis de la PF.

L'outil PETUNIA est présenté ci-après sous la forme d'un livret pour être facilement consultable.



[www.fertiellp-onco.com](http://www.fertiellp-onco.com)

# Fertiell'P<sup>®</sup>

Comprendre pour mieux choisir

PETUNIA : L'outil d'aide à la prise de décision pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, à utiliser avant la consultation de préservation de la fertilité.



## SOMMAIRE

### Introduction

Qu'est-ce qu'un outil d'aide à la prise de décision ?

### Etape 1 : Elargir mes connaissances sur le cancer du sein et la fertilité

Appareil génital de la femme et cycle ovarien

Déclin naturel de la fertilité

Impact des traitements du cancer du sein sur la fertilité

Grossesse après le cancer du sein

### Etape 2 : Quelles sont les options possibles dans ce contexte ?

#### Option 1 : conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien

Technique 1 : Conserver mes ovocytes matures avec stimulation ovarienne préalable

Technique 2 : Conserver mes ovocytes matures avec *Maturation In Vitro* (MIV) préalable

Technique 3 : Conserver mon tissu ovarien et mes ovocytes matures avec MIV préalable

#### Option 2 : ne pas conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien

L'utilisation des ovocytes et/ou des embryons congelés

L'utilisation du tissu ovarien congelé

#### Informations complémentaires

Les agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie

Le don d'ovocytes et l'adoption

#### Témoignages de patientes

### Etape 3 : Comparer mes options

### Etape 4 : Tester mes connaissances

### Etape 5 : Qu'est-ce qui est le plus important pour moi ?

### Etape 6 : Quel soutien je reçois ?

### Etape 7 : Suis-je prête à faire mon choix ?

### Lexique

### Bibliographie

## INTRODUCTION

On vient de vous diagnostiquer un cancer du sein qui nécessitera peut-être un traitement par chimiothérapie et/ou hormonothérapie.

Ces traitements peuvent avoir des conséquences directes ou indirectes sur le fonctionnement de vos ovaires et ainsi avoir un effet délétère sur votre future fertilité. En effet, l'infertilité et la ménopause précoce peuvent être deux conséquences à long terme des traitements du cancer du sein.

Cependant, actuellement, nous ne savons pas définir le taux d'infertilité après les traitements du cancer du sein. En effet, les taux de grossesses naturelles rapportés dans la littérature après un cancer du sein varient actuellement entre 3 et 13% [1-4].

Depuis quelques années, se sont développées des techniques dites de "préservation de la fertilité" destinées à augmenter les chances d'avoir un enfant avec ses propres ovocytes à l'issue de la guérison.

Il est à ce jour impossible de vous dire si vous pourrez concevoir un enfant naturellement à l'issue de vos traitements.

Vous allez être reçue en consultation d'oncofertilité à l'hôpital Antoine Bécclère par un gynécologue, un biologiste de la reproduction et une sage-femme.

Nous vous conseillons de venir accompagnée par la personne de votre choix afin d'être

soutenue. Cette consultation va débiter par un recueil d'informations concernant vos antécédents médicaux passés et actuels, les caractéristiques de votre tumeur mammaire et le protocole thérapeutique envisagé. Par ailleurs, une évaluation de votre fonction ovarienne sera réalisée afin de déterminer les possibilités de préservation de la fertilité les plus adaptées à votre situation.

Durant cette consultation d'oncofertilité, vous allez recevoir un grand nombre d'informations. Afin de faciliter leur compréhension, nous avons développé un outil d'aide à la prise de décision. Il a pour objectifs [5-6] (à mettre entre crochets) :

- de clarifier les informations,
- d'améliorer vos connaissances sur la préservation de la fertilité et les options envisageables,
- de dégager vos préférences concernant les options qui peuvent s'offrir à vous.

Nous vous proposons donc cet outil avec différentes étapes et des questionnaires que nous vous encourageons à consulter et à remplir.

Vous pouvez modifier votre décision à n'importe quel moment de la prise en charge. Attention, cet outil d'aide à la prise de décision n'a pas pour vocation à remplacer une consultation avec une équipe spécialiste de la préservation de la fertilité.





## QU'EST-CE QU'UN OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION ?

Durant cette consultation d'oncofertilité, vous avez reçu un grand nombre d'informations. Afin de faciliter leur compréhension, nous avons développé un outil d'aide à la décision.

Il a pour objectifs :

- de clarifier les informations,
- d'améliorer vos connaissances,
- de dégager vos préférences concernant les options qui vont s'offrir à vous.

Il va ainsi vous permettre de choisir les options de "préservation de la fertilité" les plus adaptées à votre situation.

Nous vous proposons donc des éléments d'informations et une feuille de travail

personnelle que nous vous encourageons à consulter et à remplir.

Vous pouvez modifier votre décision à n'importe quel moment de la prise en charge.

### SON DÉROULEMENT

En dehors d'une échographie et éventuellement d'une prise de sang, aucun acte médical invasif (ponction d'ovocytes ou coelioscopie) ne sera effectué lors de la première consultation d'oncofertilité. Les traitements visant à congeler des ovocytes et/ou du tissu ovarien ne sont en aucun cas obligatoires à l'issue de la consultation d'oncofertilité donc l'objectif premier demeure informatif.

- Recueil des antécédents (médicaux, chirurgicaux, gynécologiques, obstétricaux, familiaux) et des informations concernant la pathologie mammaire et le traitement oncologique envisagé.

- Réalisation d'une échographie pelvienne par voie vaginale (ou par voie abdominale en cas de virginité).

- Discussion des différentes options envisageables concernant la conservation d'ovocytes et/ou de tissu ovarien, les moyens de contraception durant votre traitement anti-cancéreux ainsi qu'une information sur les modalités du don d'ovocytes et de l'adoption.

- Organisation d'une congélation d'ovocytes et/ou de tissu ovarien si vous le souhaitez, si cela est possible et en accord avec l'équipe oncologique.

- Réalisation d'une prise de sang pour compléter le bilan de réserve ovarienne et les sérologies (HIV, Hépatites B et C, TPHA et VDRL). Les sérologies sont obligatoires pour conserver des ovocytes et/ou du tissu ovarien et doivent dater de moins de 3 mois.



## APPAREIL GÉNITAL DE LA FEMME ET CYCLE OVARIEN

L'appareil génital féminin comprend les ovaires, l'utérus, les trompes, le vagin et les organes génitaux externes (figure 1).

Le cycle ovarien est constitué de 2 phases :

- la phase folliculaire : phase de maturation des follicules (avant l'ovulation),
- la phase lutéale : phase de préparation de l'endomètre pour une éventuelle nidation.

Les 2 ovaires présentent une double fonction :

- « endocrine » : production d'hormones, importantes pour la qualité de vie et la protection osseuse et cardio-vasculaire ;
- « exocrine » : production des ovocytes.

Les ovocytes (ou ovules) existent au sein des 2 ovaires à différents stades de maturation et sont contenus dans une structure (poche liquidienne) appelée follicule (figure 2). Chaque follicule contient un seul ovocyte, quel que soit son degré de maturité [7].

La femme naît avec un nombre définitif de follicules primordiaux qui constituent « la réserve ovarienne » [8] et qui contiennent chacun un ovocyte immature (figure 3).

En permanence depuis l'enfance et indépendamment de l'activité hormonale, un certain nombre d'entre eux vont rentrer en croissance jusqu'à un stade appelé follicule antral.

Ces follicules antraux mesurant 2 à 9 mm de diamètre sont visibles en échographie. L'ovocyte à l'intérieur du follicule est quant à lui toujours immature et non visible.

En moyenne, 10 à 30 follicules antraux issus du stock de follicules primordiaux, entrent en compétition pour qu'un seul d'entre eux atteigne le stade de follicule dominant (15-20 mm de diamètre). Ce dernier contient un ovocyte devenu mature qui possède toutes les capacités à être fécondé par le spermatozoïde après l'ovulation. Les follicules antraux qui ne sont pas arrivés au stade de dominant vont regresser et se détruire.

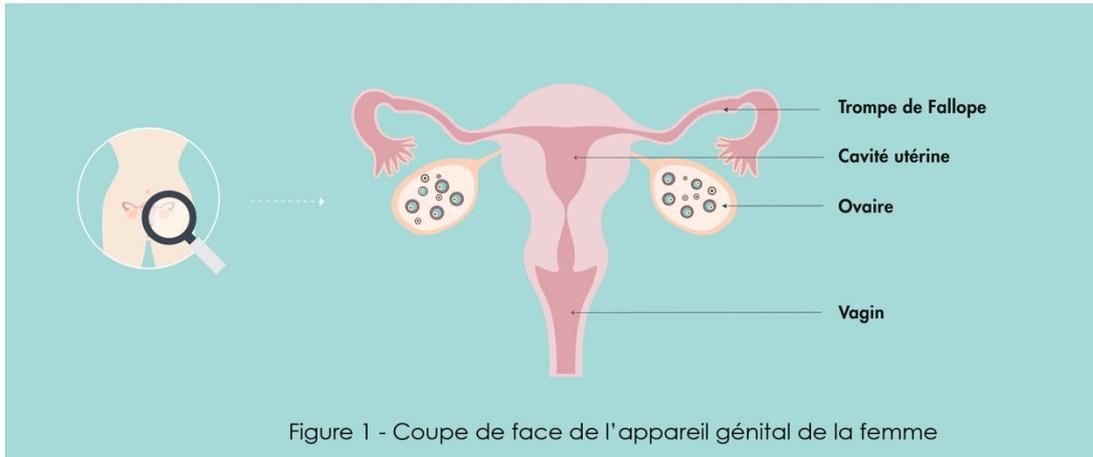


Figure 1 - Coupe de face de l'appareil génital de la femme

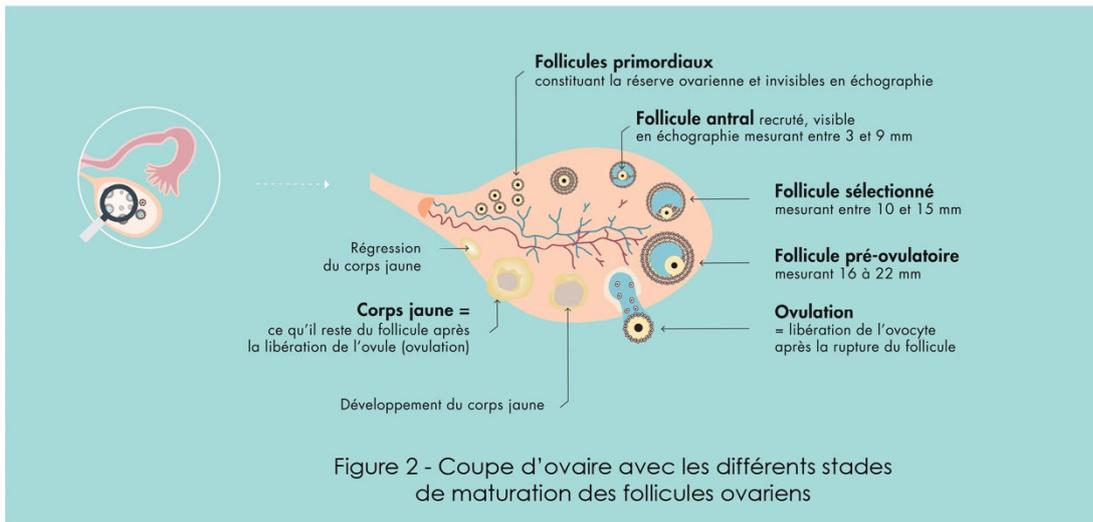


Figure 2 - Coupe d'ovaire avec les différents stades de maturation des follicules ovariens

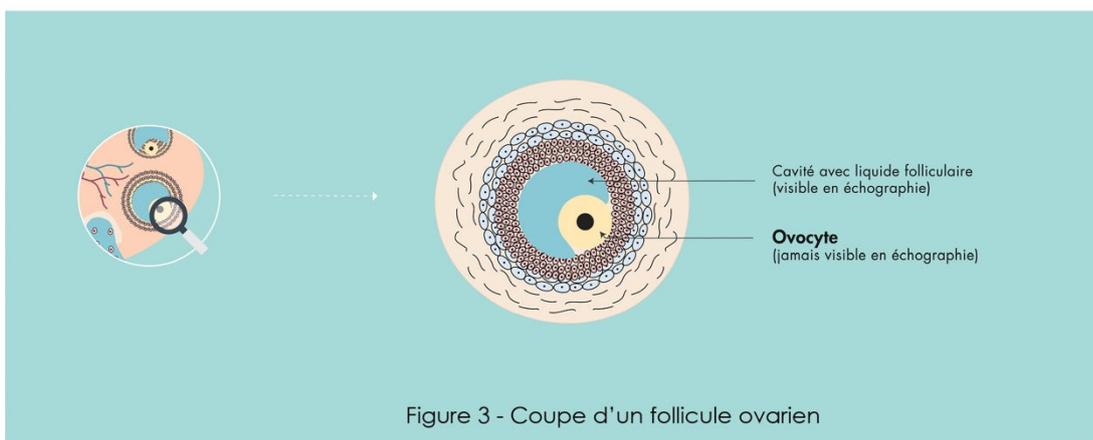
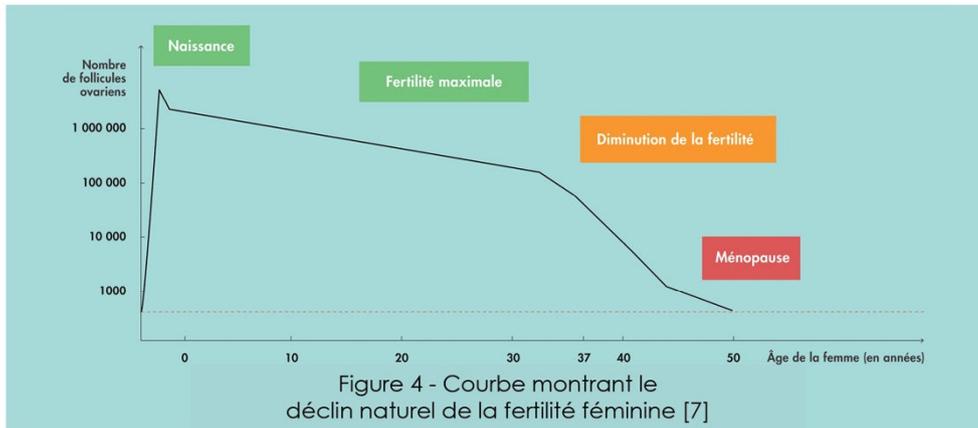


Figure 3 - Coupe d'un follicule ovarien

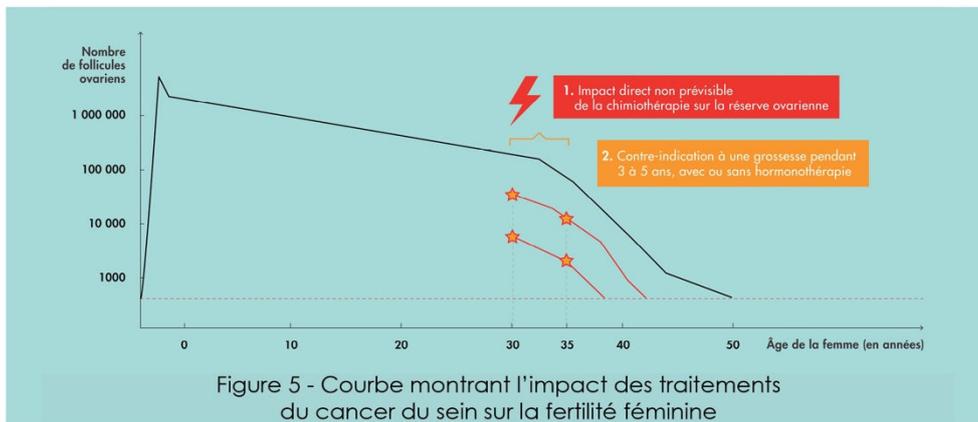
### DÉCLIN NATUREL DE LA FERTILITÉ

Ainsi, le stock de follicules primordiaux va diminuer progressivement pour devenir quasiment nul à l'âge de la ménopause (figure 4) [7]. Parallèlement à cette baisse quantitative de

follicules, va se produire une baisse progressive de la qualité des ovocytes, en particulier à partir de l'âge de 35 ans [7-9].



### IMPACT DES TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN SUR LA FERTILITÉ



La prise en charge du cancer du sein peut impacter la fonction ovarienne de la femme par deux mécanismes (figure 5) :

- La toxicité directe de la chimiothérapie (appelée gonadotoxicité) se manifeste en détruisant une partie du stock de follicules et ainsi entraîner un vieillissement ovarien prématuré [10]. En fonction de la quantité de follicules de départ et l'importance de la toxicité de la chimiothérapie [11-12] et de son âge, une femme pourra présenter une aménorrhée chimio-induite, c'est-à-dire une insuffisance ovarienne prématurée pouvant conduire selon

son importance à une infertilité voire une stérilité en cas de ménopause. Dans un certain nombre de cas, cette aménorrhée peut être transitoire et par conséquent réversible.

- La nécessité de différer un éventuel projet de grossesse pendant 3 à 5 ans (en fonction de l'indication ou non d'une hormonothérapie). Après un traitement contre le cancer du sein, la grossesse est contre indiquée durant cette période, la femme continuera à subir le déclin physiologique de sa fonction ovarienne (quantitatif et qualitatif).

## GROSSESSE APRÈS LE CANCER DU SEIN

Il est souvent conseillé aux femmes d'attendre une période de 3 à 5 ans en fonction du type de cancer après le diagnostic de cancer du sein avant de mener à bien une grossesse. Les chances de grossesse naturelle après un cancer du sein ne sont pas évaluables. La littérature décrit 3 à 13 % de grossesses naturelles après un cancer du sein mais ces chiffres sont à prendre avec précaution [1-4]. En effet, il a été montré qu'environ 50 % des femmes non ménopausées ayant des antécédents de cancer du sein souhaitent une grossesse dans le futur. Dans

l'ensemble, les études publiées sur l'impact de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein sont rassurantes. Elles suggèrent que la grossesse après un cancer du sein n'augmente pas le risque de récurrence de la maladie chez la femme [13].

Nous vous proposerons un suivi régulier annuel afin de suivre l'évolution de votre fonction ovarienne après les traitements du cancer, en collaboration avec l'équipe oncologique.

S'il n'existe actuellement aucun marqueur de la qualité des ovocytes (et donc de fertilité), il est possible d'estimer la réserve ovarienne d'une femme, par des outils échographiques [14] et des tests sanguins [15]. Une échographie pelvienne a été effectuée lors de la consultation et a permis de compter le nombre de follicules antraux présent sur chacun des ovaires (figure 6).

Une prise de sang a été également effectuée et a permis le dosage sanguin de certaines hormones :

- FSH,
- Estradiol,
- LH,
- Progestérone,
- Hormone Anti-Müllérienne (AMH).

L'AMH est corrélée au nombre de follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne. Elle constitue donc le meilleur marqueur hormonal de prédiction de la réserve ovarienne [16-19]. Elle n'est en aucun cas un marqueur de la fertilité.

COMMENT  
ÉVALUER  
DE MANIÈRE  
QUANTITATIVE  
LA RÉSERVE  
OVARIIENNE D'UNE  
FEMME ?

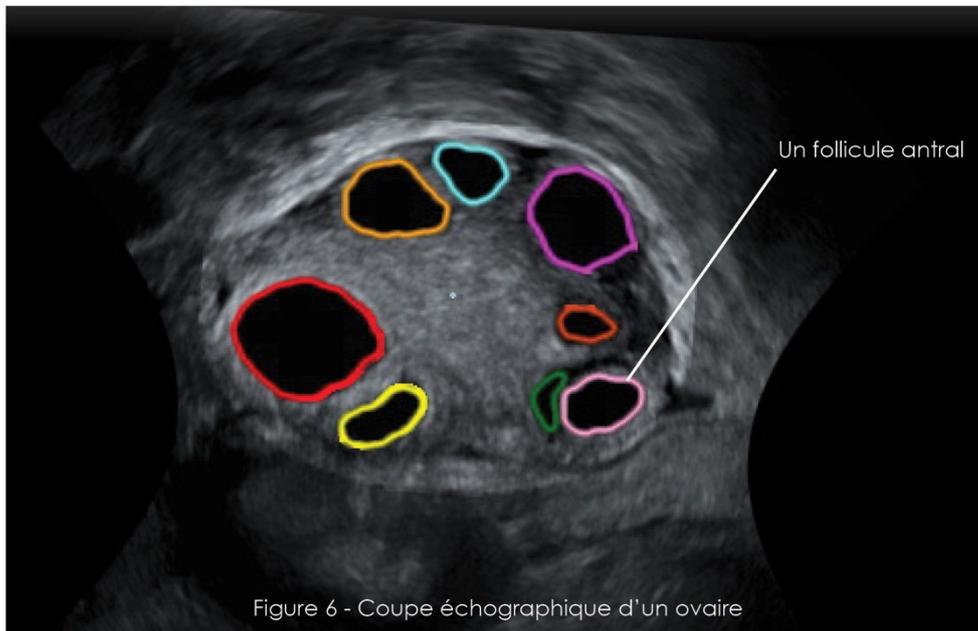
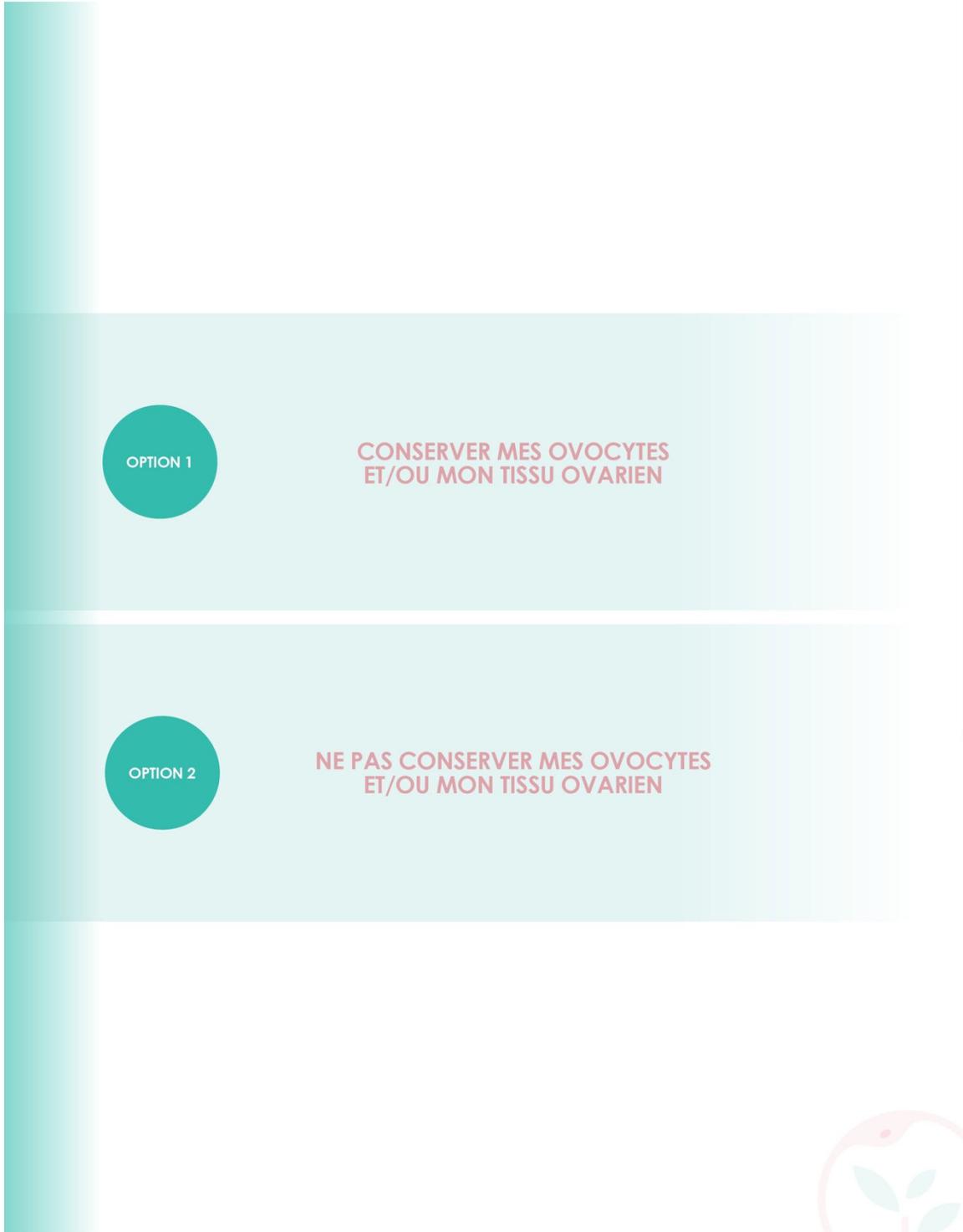


Figure 6 - Coupe échographique d'un ovaire

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





**OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN**

**• TECHNIQUE 1 : CONSERVER MES OVOCYTES AVEC STIMULATION OVARIENNE PRÉALABLE**

Cette technique permet de congeler et conserver des **ovocytes matures** qui pourront, si besoin, être décongelés et fécondés *In Vitro*. La congélation ovocytaire fait appel à une technique de **vitrification** (congélation ultra rapide) [20]. Elle doit être réalisée avant le début de toute chimiothérapie. Si l'on ne connaît jamais la qualité des ovocytes congelés et leur capacité à donner ou non une grossesse, on sait que plus le nombre d'ovocytes congelés est important, plus les chances de succès seront grandes. Cette technique doit être approuvée par

l'équipe oncologique car dans certains types de prise en charge du cancer du sein, l'administration d'hormones peut-être contre-indiquée.

**PRINCIPE**

Stimuler par un traitement hormonal l'ensemble des **follicules antraux** (visibles à l'échographie) afin d'**en amener le maximum à maturation** (au lieu d'un seul comme c'est le cas pour un cycle naturel) [21].

**SON DÉROULEMENT**

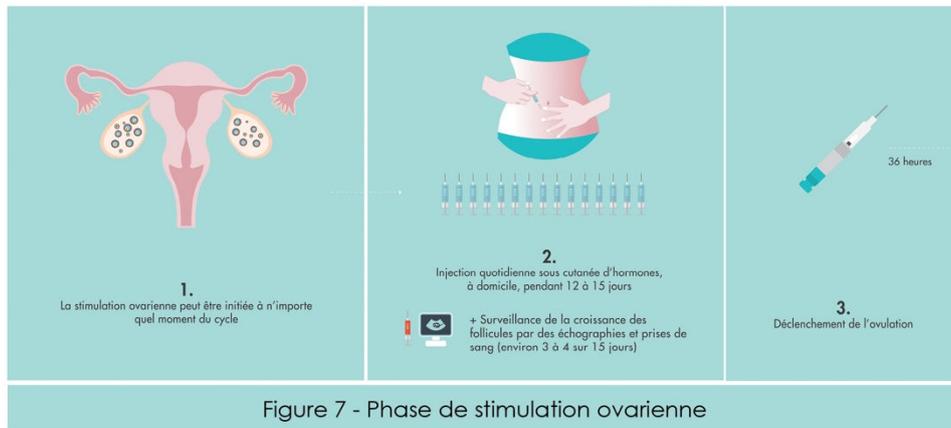


Figure 7 - Phase de stimulation ovarienne

Le traitement de stimulation ovarienne peut être initié quelle que soit la phase du cycle menstruel (phase folliculaire ou phase lutéale) et nécessitera 12 à 15 jours. [22-24]

Il consiste en des injections sous cutanées

quotidiennes d'hormones, à l'aide d'un stylo pré-rempli, qui seront réalisées à domicile, par la patiente elle-même ou avec l'aide d'une infirmière (figure 7-2).

La croissance des follicules stimulés est surveillée régulièrement par des échographies pelviennes et des prises de sang (figure 7-2). Lorsque la taille des follicules est optimale (environ 16-18 mm), on procède au déclenchement de l'ovulation, par une injection sous cutanée (figure 7-3).

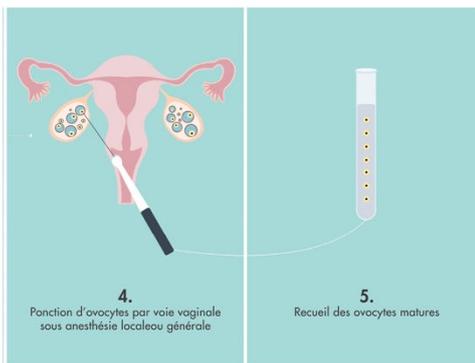
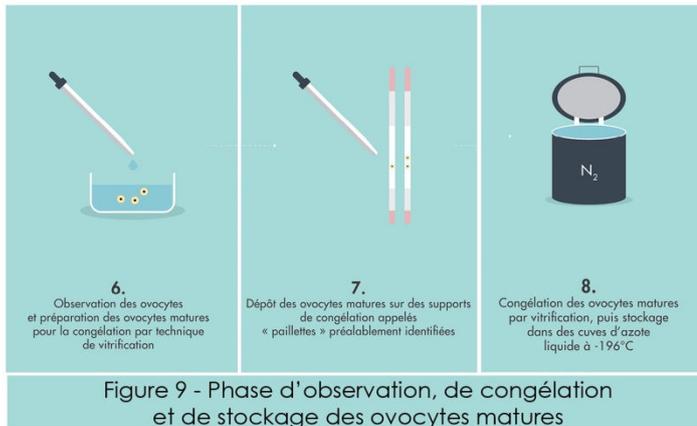


Figure 8 - Phase de recueil des ovocytes

Le recueil des ovocytes est programmé 36 heures après le déclenchement de l'ovulation.

Celui-ci consiste en une ponction par les voies naturelles (transvaginale) des follicules guidée par échographie sous anesthésie locale ou générale (en cas de difficulté d'accessibilité des ovaires, patiente vierge ou désir de la patiente) (figure 8-4). Cette ponction dure entre 15 et 20 minutes et est réalisée en hospitalisation ambulatoire.

• **TECHNIQUE 1 : CONSERVER MES OVOCYTES AVEC STIMULATION OVARIENNE PRÉALABLE**



Les ovocytes recueillis sont ensuite observés par les biologistes et seuls les ovocytes matures seront congelés par la technique de vitrification (figure 9-6). Après avoir été déposés sur des paillettes, les ovocytes matures sont vitrifiés dans l'azote liquide à -196 °C et conservés dans des cuves de stockage (figure 9-7 et 9-8).

Figure 9 - Phase d'observation, de congélation et de stockage des ovocytes matures

**AVANTAGES**

La congélation des ovocytes après stimulation ovarienne constitue actuellement la **technique de référence** car suffisamment de données sont disponibles concernant son efficacité [25-26]. L'utilisation des ovocytes congelés en Fécondation *In Vitro* (FIV) ne nécessite pas de nouvel acte chirurgical.

**LIMITES**

La stimulation ovarienne peut être **contre-indiquée** dans certains cancers du sein pour plusieurs raisons :

- Lorsque l'on ne dispose pas d'un délai suffisant (10 à 15 jours) pour effectuer la stimulation ovarienne avant le début des traitements du cancer.

- L'utilisation des hormones induit une production d'oestrogènes par les ovaires dans des valeurs allant de 10 à 20 fois les taux observés sur un cycle naturel [27]. Ces oestrogènes sont classiquement reliés aux risques de maladies hormono-dépendantes telles que le cancer du sein [28]. Bien que le risque de développement des cellules cancéreuses à l'occasion de cette stimulation semble théorique et que les données disponibles soient rassurantes en terme de survie globale et de risque de récurrence, l'administration d'hormones peut être **contre-indiquée** par l'équipe oncologique [29].

- En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, la stimulation ovarienne ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus.

**EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS**

L'utilisation des hormones sur 12 à 15 jours peut entraîner des **nausées, une irritabilité, une pesanteur pelvienne, une fatigue.**

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et ses complications notamment thromboemboliques s'est aujourd'hui considérablement réduit avec les nouvelles modalités de déclenchement de l'ovulation.

Il arrive parfois qu'aucun ovocyte mature ne soit retrouvé, on parle alors de **"ponction blanche"**. De petits saignements sans gravité provenant du vagin sont fréquents pendant les 5 jours qui suivent la ponction.

Les complications liées à la ponction d'ovocytes sont extrêmement rares (moins de 1 pour 1000) :

- complications hémorragiques (plaie d'un vaisseau sanguin),
- complications infectieuses (infections vaginales, abcès de l'ovaire),
- plaie d'un organe (uretère ou intestins).

**RÉSULTATS**

La **vitrification** ovocytaire a été autorisée en juillet 2011 en France.

D'après les dernières études, en moyenne, le nombre d'ovocytes matures recueillis par ponction est de 10 [30]. Le taux de survie attendu à la décongélation est de 85% [31]. Le taux de grossesse par ovocyte vitrifié est estimé à 6,6% [32-33].

Les enfants issus d'une conception avec **vitrification** ovocytaire n'ont pas plus de malformation que les enfants issus d'une conception naturelle [34]. Nous ne disposons pas de données sur le suivi à long terme des enfants.

Ces chiffres ne sont que des statistiques et nous ne pouvons malheureusement pas vous les garantir.





**OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN**

• **TECHNIQUE 2 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV) PRÉALABLE**

La MIV consiste à ponctionner des follicules ovariens qui n'ont reçu aucun traitement hormonal pour les faire grossir. Ils contiennent chacun un ovocyte immature qui sera prélevé et mûré *In Vitro* au laboratoire. Cette technique permet également de congeler et conserver des ovocytes matures qui pourront, si besoin, être décongelés et fécondés *In Vitro*.

**PRINCIPE**

Recueil d'ovocytes immatures, à partir des follicules antraux non stimulés [35].

**SON DÉROULEMENT**

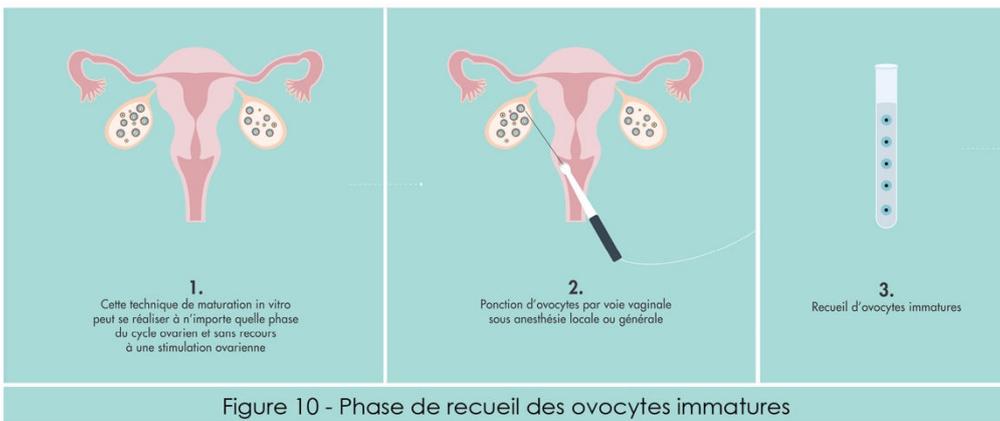


Figure 10 - Phase de recueil des ovocytes immatures

Les ovocytes immatures sont recueillis par une ponction par voie naturelle (transvaginale) générale (figure 10). Cette ponction dure entre 30 et 40 minutes et est réalisée en hospitalisation ambulatoire.

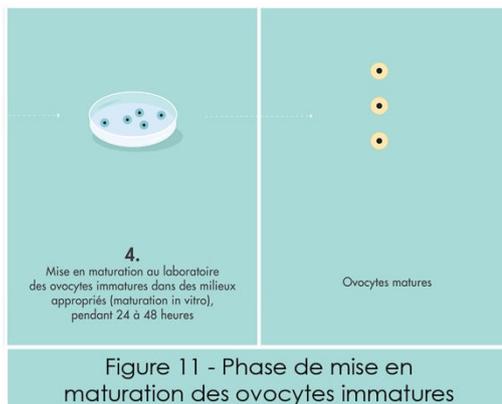
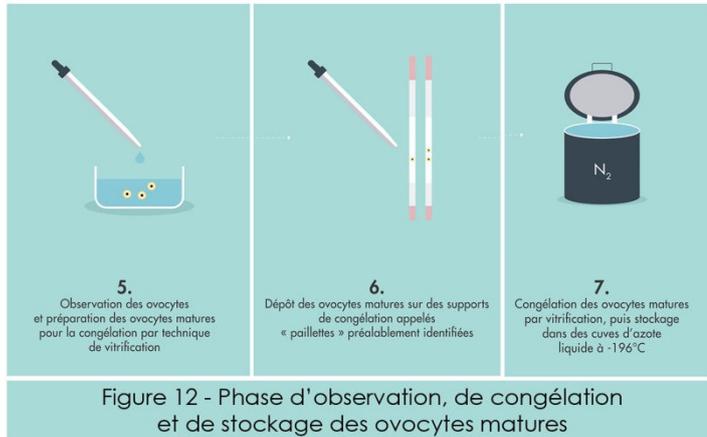


Figure 11 - Phase de mise en maturation des ovocytes immatures

Les ovocytes immatures sont mis en maturation au laboratoire pendant 24 à 48 heures dans un milieu enrichi avec votre propre sérum (figure 11).

• **TECHNIQUE 2 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV) PRÉALABLE**



Seuls les ovocytes matures sont congelés (figure 12).

**AVANTAGES**

Cette technique ne nécessite pas de traitement hormonal préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures, à n'importe quel moment du cycle [36].

L'utilisation des ovocytes congelés en FIV ne nécessite pas de nouvel acte chirurgical.

**LIMITES**

Le recueil des ovocytes reste relativement aléatoire (en moyenne 45-50 % des follicules ponctionnés conduiront à l'obtention d'un ovocyte immature).

Il peut arriver qu'aucun ovocyte ne soit récupéré lors de la ponction, on parle alors de "ponction blanche".

Tous les ovocytes recueillis n'arrivent pas à maturité au laboratoire (environ 60 %) [37]. Il est possible qu'à l'issue de la procédure, aucun ovocyte ne puisse être congelé.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, le prélèvement d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus.

**EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS**

Les complications liées à la ponction d'ovocytes sont extrêmement rares (moins de 1 pour 1000) :

- complications hémorragiques (plaie d'un vaisseau sanguin),
- complications infectieuses (infections vaginales, abcès de l'ovaire),
- plaie d'un organe (uretère ou intestins).

**RÉSULTATS**

Cette technique a été initialement développée pour des femmes ayant un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne très élevé (follicules antraux présents en très grand nombre). Le potentiel des ovocytes maturés *In Vitro* semble moins important que celui d'ovocytes recueillis après stimulation ovarienne. En d'autres termes, les chances de grossesse sont moindres après MIV qu'après stimulation. La MIV est encore considérée comme expérimentale pour ce qui est de son application en oncofertilité [38-39].

Il n'a pas été observé plus de malformations chez les enfants issus d'une technique de MIV que chez les enfants issus d'une congélation avec stimulation ovarienne [40].



- 3 -  
TECHNIQUE  
EXPÉRIMENTALE

**OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MON TISSU OVARIEN**

• **TECHNIQUE 3 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV)**

Cette technique permet de **congeler et conserver des fragments de tissu ovarien** qui pourront, si besoin, être décongelés et puis greffés dans le but d'obtenir une reprise de la fonction ovarienne et endocrine. On associe volontiers cette technique au prélèvement d'ovocytes immatures avec MIV préalable [41] comme présenté auparavant.

**PRINCIPE**

Technique encore **expérimentale** dont le but est de congeler les **follicules** primordiaux contenus dans des fragments de tissu ovarien. Le prélèvement de toute ou partie de l'ovaire est réalisé par coelioscopie sous anesthésie générale.

**SON DÉROULEMENT**

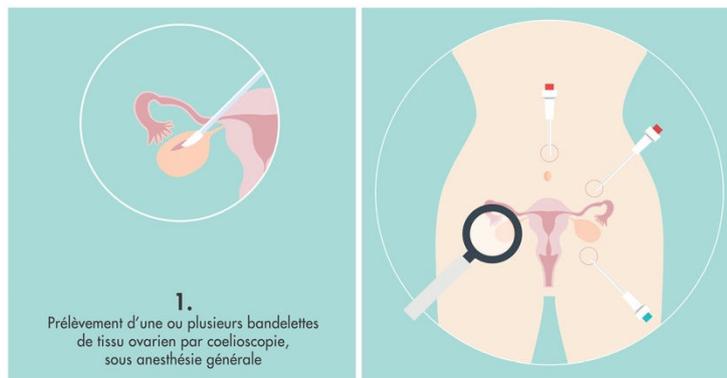


Figure 13 - Phase de prélèvement chirurgical par coelioscopie sous anesthésie générale de tout ou partie de l'ovaire

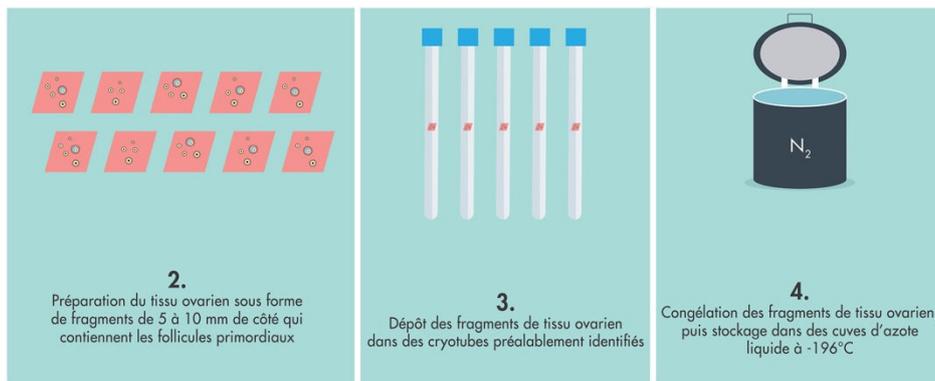


Figure 14 - phase de préparation, congélation et stockage du tissu ovarien

Des petits fragments de 1 cm<sup>2</sup> de corticale ovarienne (portion superficielle de l'ovaire), contenant des follicules primordiaux, seront découpés et congelés.

Cette intervention se déroule en ambulatoire et nécessite donc une hospitalisation de jour.

• **TECHNIQUE 3 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV)**

**AVANTAGES**

Cette technique ne nécessite pas de traitement préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures.

Cette technique est applicable en particulier chez les femmes qui présentent une contre-indication à la stimulation ovarienne et peut être proposée en complément de la vitrification ovocytaire par MIV [41].

C'est la seule technique à pouvoir permettre la reprise d'une fonction ovarienne après auto greffe à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses naturelles ou éventuellement médicalement assistées [42].

Plusieurs grossesses peuvent être obtenues.

**LIMITES**

Cette technique n'est pas recommandée au-delà de l'âge de 37 ans en raison de l'incertitude quant à son efficacité, liée à la réserve ovarienne altérée physiologiquement et au pourcentage élevé de perte folliculaire au cours de la l'auto greffe [43].

L'utilisation du tissu ovarien congelé nécessite la pratique d'une auto greffe avec une intervention chirurgicale supplémentaire pour la greffe.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, la congélation de tissu ovarien associé à la ponction d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus [44].

Il existe un risque théorique de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe de tissu ovarien. Ce risque est considéré comme très faible en cas de cancer du sein excepté dans les stades métastatiques de la maladie où cette technique ne vous sera pas proposée.

**EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS**

Les effets secondaires concernent surtout l'anesthésie générale (nausées, vomissements, somnolence) et les douleurs post-opératoires.

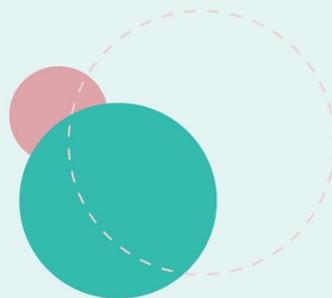
Les complications liées à la coelioscopie sont rares :

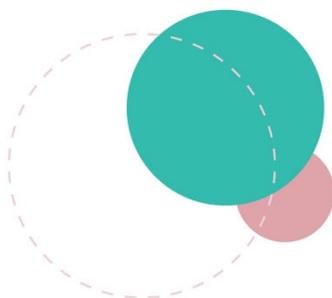
- complications hémorragiques,
- complications infectieuses,
- plaie d'un organe (uretère ou intestins), pouvant nécessiter une reprise chirurgicale voire une transfusion sanguine,
- risques thromboemboliques (phlébite ou embolie pulmonaire).

**RÉSULTATS**

Concernant la congélation de tissu ovarien, actuellement, les techniques de greffe en vue d'une restauration de la fonction ovarienne sont encore considérées par la loi comme expérimentales.

Plus de 150 enfants sont nés dans le monde (environ 30 % de grossesse/greffe). Le taux moyen de naissances vivantes est de 23 % [42] [45]





### LA CONGÉLATION OVOCYTAIRE ET/OU EMBRYONNAIRE ENVISAGEABLE AVEC LES TECHNIQUES 1, 2 OU 3

Lorsqu'une femme est en couple, et a fortiori lorsqu'un projet parental était envisagé à plus ou moins court terme, la question du choix de la technique à privilégier se pose. La technique de congélation des embryons réalisée depuis plus de 30 ans est accessible et maîtrisée, avec des données à long terme sur le devenir des enfants qui sont globalement bien connues et rassurantes [46-47].

En revanche, il est nécessaire d'avoir conscience que la cryoconservation embryonnaire implique en réalité un couple et que l'ensemble des décisions concernant les embryons doit être prises conjointement. Notamment, en cas de séparation du couple ou de décès du conjoint, la loi interdit, à ce jour, la décongélation des embryons en vue d'un transfert pour l'obtention d'une grossesse.

### L'UTILISATION DES OVOCYTES ET/OU DES EMBRYONS CONGELÉS

Elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but est de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

Une fois l'utérus prêt, les ovocytes seront décongelés puis mis en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint, dans le cadre d'une FIV. Si l'on obtient des embryons, un ou deux seront replacés dans l'utérus. Les éventuels embryons surnuméraires pourront être congelés en vue de tentatives ultérieures (échec ou autre désir d'enfant).

Après discussion avec l'équipe oncologique, elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

### L'UTILISATION DU TISSU OVARIEN CONGELÉ

Après traitement du cancer, en cas de perte de la fonction ovarienne post-chimiothérapie, le tissu ovarien congelé sera décongelé puis greffé.

La greffe de tissu ovarien permet la reprise d'une fonction ovarienne à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses obtenues naturellement ou après Assistance Médicale à la Procréation (AMP).



**OPTION 2 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

Le principe  
de ne pas conserver des ovocytes  
et/ou du tissu ovarien congelé consiste à débuter les  
traitements du cancer du sein sans  
congélation préalable.

**OPTION 2 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

La mise en place de telles techniques n'est absolument pas obligatoire et certaines femmes ne ressentent pas le besoin de congeler leur ovocytes et/ou du tissu ovarien avant le début des traitements du cancer du sein.

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





## LA PROTECTION OVARIENNE PAR LES AGONISTES DE LA GnRH PENDANT LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'objectif de l'administration d'agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) en cours de chimiothérapie est d'empêcher une glande au niveau du cerveau de fabriquer des hormones qui stimulent les ovaires, afin de protéger le stock de follicules primordiaux [48].

L'utilisation de ces traitements en cours de chimiothérapie reste très controversée, de même que leur efficacité [49-50]. En dépit de quelques travaux encourageants, il n'y a actuellement aucun argument pour les proposer en systématique en vue d'une préservation de la fertilité. Il n'est pas envisageable aujourd'hui de proposer cette protection comme une technique de préservation de la fertilité à part entière.

Cependant, les agonistes de la GnRH pourraient constituer une bonne méthode contraceptive, sans saignements vaginaux.

## LE DON D'OVOCYTE ET L'ADOPTION

Si vous ne souhaitez pas avoir recours à une ou des techniques de préservation de la fertilité, si l'utilisation ultérieure par vous-même de vos gamètes ne permettait pas d'avoir une grossesse, ou bien si une grossesse naturelle ne venait pas, d'autres possibilités pourraient s'offrir à vous pour mener à bien votre projet parental.

### LE DON D'OVOCYTES

Le don d'ovocytes est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation à laquelle vous pourriez avoir recours si vos ovaires ne fonctionnent plus. Cette technique consiste pour une femme « donneuse » à faire don de ses ovocytes au profit d'un couple en vue d'une Fécondation In Vitro (FIV).

Le don d'ovocytes en France est :

- Volontaire, excluant tout lien de subordination,
- Anonyme, avec absence de filiation entre la donneuse et l'enfant qui pourrait être issu de ce don et
- Gratuit

A ce jour, le couple receveur doit être composé d'un homme et d'une femme, tous deux vivants et "en âge de procréer".

### L'ADOPTION

L'adoption, c'est la rencontre de deux histoires.

Toute adoption est la rencontre entre un enfant qui n'a pas ou plus de famille susceptible de le prendre en charge et des adoptants qui expriment leur désir d'être parents.

L'adoption répond donc à la fois à l'attente légitime pour un enfant d'avoir une famille et au souhait pour l'adoptant de consacrer son affection à un enfant. L'enfant privé de milieu familial est confié à des parents adoptants en vue de former une famille.

L'adoption est une mesure de protection de l'enfance.





## TÉMOIGNAGES

**Anna, 37 ans**

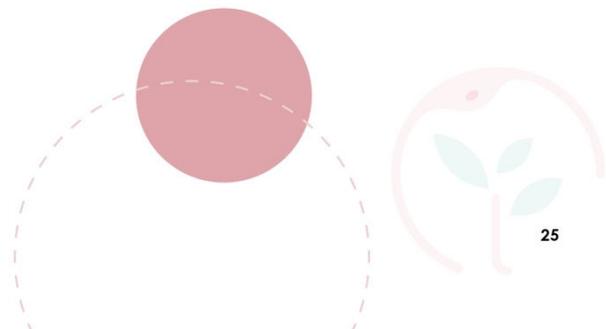
Pas facile d'apprendre qu'on va devoir se battre avec un cancer alors qu'on entame un parcours de PMA. En quelques jours, les priorités de vie de mon couple ont changées complètement de direction. Mais quel soulagement d'avoir été si bien guidé et pris en charge par les équipes de PMA qui nous ont proposé immédiatement une préservation de la fertilité.

Très rapidement les démarches ont été faites et en quelques semaines nos embryons et ovocytes étaient préservés. Grâce à cette étape, j'ai pu me consacrer pleinement et sereinement à mes traitements de chimiothérapie et radiothérapie tout en gardant l'espoir d'une maternité future.

**Elise 36 ans**

J'ai déjà une fille âgée de 8 ans avec un précédent conjoint. J'avais évoqué le sujet de la préservation de la fertilité avec mon oncologue. Et comme mon compagnon n'a pas d'enfant (moi, je n'en voulais plus, mais je me laissais le choix de changer d'avis pour mon compagnon), je voulais aller au bout du processus avec lui pour avoir son avis définitif sur le sujet.

L'annonce du cancer a été un tsunami. Je me remets difficilement de cette épreuve. La consultation de préservation de la fertilité m'a permis d'avoir les informations et de faire un choix après. J'ai cependant refusé la préservation de la fertilité car j'avais peur de la douleur, peu de certitude d'avoir des ovules congelés. Cela représentait trop de choses négatives pour un compagnon qui ne souhaite pas d'enfant. Cependant, j'ai pris ma décision en pleine conscience pour ne pas regretter.





	JE SOUHAITE CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN	JE NE SOUHAITE PAS CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN
Le principe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accepter de conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien</li> <li>- Pouvoir potentiellement utiliser ces ovocytes ou ce tissu ovarien dans le cadre d'une Fécondation In Vitro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Débuter les traitements du cancer du sein sans avoir au préalable congelé mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien</li> <li>- Mes chances de grossesse futures dépendront de la façon dont la chimiothérapie aura affecté ma réserve ovarienne (difficilement prévisible avec précision)</li> </ul>
Les avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre le maximum de chances de côté pour concevoir un enfant plus tard avec mes propres ovocytes</li> <li>- Confort psychologique à congeler des ovocytes ou tissu ovarien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne pas subir d'intervention supplémentaire</li> <li>- Eviter le recours à des techniques d'Assistance Médicale à la Protection et ne pas s'exposer à toutes leurs incertitudes et pénalité</li> </ul>
Les limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etre rassurée à tort : conserver ses ovocytes et/ou du tissu ovarien ne constitue pas une garantie de grossesse</li> <li>- Techniques dont il est difficile d'évaluer les chances de succès pour chaque individu</li> <li>- Une réserve ovarienne limitée ou insuffisante pour pouvoir conserver des ovocytes et/ou tissu ovarien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas d'absence de conception naturelle, les seules alternatives pour avoir un enfant sont le recours au don d'ovocytes et/ou l'adoption et l'assistance médicale à la procréation post cancer même si l'on sait qu'elle est peu efficace</li> <li>- Impossibilité de revenir sur sa décision lorsque le traitement de chimiothérapie a été initié</li> </ul>
Le coût	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pris en charge par la Sécurité Sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de coût</li> </ul>



**QU'AVEZ-VOUS COMPRIS ET RETENU ?**

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible).

Dès la naissance, les ovaires de la femme possèdent un nombre d'ovocytes défini et non renouvelable.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

Statistiquement, la chimiothérapie ne diminue pas la possibilité d'avoir une grossesse naturellement.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

La congélation des ovocytes et/ou du tissu ovarien a pour objectif de permettre aux femmes de conserver la possibilité d'avoir une grossesse avec leurs propres ovocytes.

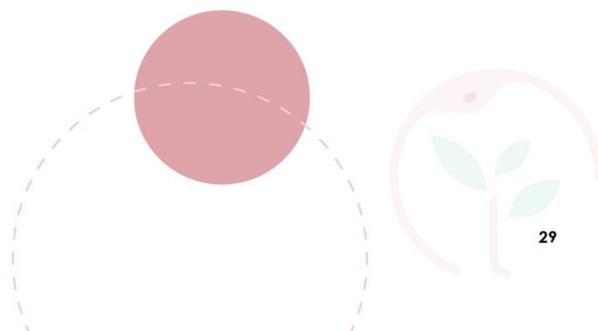
Vrai  Faux  Je ne sais pas

La réalisation d'une fécondation in vitro permet d'obtenir une grossesse avec certitude.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

Après guérison d'un cancer du sein, il n'est pas possible de bénéficier d'un don d'ovocytes car ceci est interdit en France

Vrai  Faux  Je ne sais pas



ÉTAPE 5 : QU'EST-CE QUI EST LE PLUS IMPORTANT POUR MOI ?



## RÉFLÉCHISSEZ À CE QUI LE PLUS IMPORTANT POUR VOUS

Quelles sont vos préoccupations en matières de reproduction ?  
Quelle importance accordez-vous à chaque item ?

Cochez votre ressenti sur une échelle de 1 à 5 (un seul choix possible par question).

**Etes-vous angoissée par l'impact que peuvent avoir les traitements du cancer sur votre fertilité future ?**

Je suis très angoissée  1  2  3  4  5 Je ne suis pas du tout angoissée

**Avez-vous envie d'avoir des enfants plus tard ?**

J'en ai envie  1  2  3  4  5 Je n'en ai pas envie

**Dans quelle mesure est-ce important pour vous d'avoir un enfant issu de vos propres ovocytes (génétiquement apparentés) ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Dans quelle mesure est-ce important pour vous d'avoir un enfant qui est biologiquement issu de mon partenaire ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Puis-je accepter d'avoir un enfant en ayant recours à l'assistance médicale à la procréation ?**

Je peux l'accepter  1  2  3  4  5 Je ne peux pas l'accepter

**Est-ce important pour vous de commencer les traitements contre le cancer du sein le plus vite possible ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Est-ce important pour vous d'avoir un enfant avant d'atteindre un certain âge ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Quelle importance accordez-vous au fait de porter une grossesse ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Quelle importance j'accorde au fait d'avoir des rendez-vous et des examens médicaux supplémentaires ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Est-ce important pour vous de prendre une décision en accord avec vos croyances religieuses et/ou morales ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important



ÉTAPE 6 : QUEL SOUTIEN JE REÇOIS ?



## RÉFLÉCHISSEZ AU SOUTIEN QUE VOUS RECEVEZ ET À VOTRE RÔLE DANS LA PRISE DE DÉCISIONS

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible par question).

**Avez-vous discuté de la préservation de la fertilité avec des personnes qui vous entourent ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous conseillent-elles de préserver votre fertilité ?**

- Oui  
 Non  
 Elles ne savent pas quoi me conseiller

**Ces personnes exercent-elles une pression sur vous ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous soutiennent-elles dans votre prise de décision ?**

- Oui  Non

**Quel rôle aimeriez-vous jouer personnellement concernant la décision d'avoir ou non une préservation de la fertilité ?**

- Je préfère prendre ma décision seule sans prendre en considération l'opinion d'autres personnes
- Je préfère avoir l'avis d'autres personnes avant de prendre ma décision
- Je préfère qu'une autre personne prenne cette décision à ma place



ÉTAPE 7 : QUEL SERAIT VOTRE CHOIX AUJOURD'HUI ?



**A L'ISSUE DE CES INFORMATIONS,  
QUEL SERAIT AUJOURD'HUI VOTRE CHOIX ?**

**Suite à ma réflexion, j'arrive à la conclusion suivante, qui ne m'engage en rien**  
*(un seul choix possible).*

- Je suis certaine que j'ai envie de faire le maximum pour préserver ma fertilité en conservant des ovocytes et/ou mes fragments de tissu ovarien
- Je pense avoir envie de conserver mes ovocytes et/ou du tissu ovarien mais la lourdeur des techniques que l'on me propose peut me faire hésiter
- Je ne suis pas certaine de vouloir conserver mes ovocytes et/ou mes fragments de tissu ovarien
- Je suis certaine de ne pas vouloir conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien



## LEXIQUE

**Ambulatoire** : hospitalisation sur une seule journée sauf en cas de complications.

**Échographie pelvienne** : examen indolore, non invasif, utilisant les ultrasons (échos renvoyés par les organes génitaux internes permettant de les visualiser), qui s'effectue par voie abdominale ou vaginale. Elle permet de compter les follicules ovariens (petites poches liquidiennes noires en échographie) présents dans les ovaires.

**Embryon** : aussi appelé zygote est le résultat de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde.

**Estradiol (E2)** : elle est secrétée par les follicules ovariens en réponse à la FSH.

**Follicule ovarien** : dans l'ovaire, chaque ovocyte est entouré d'une enveloppe cellulaire. L'ensemble forme un follicule ovarien.

**FSH (Follicle Stimulating Hormone)** : elle est sécrétée par l'hypophyse (petite glande située à la base du cerveau) et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Hormone Anti-Müllérienne (AMH)** : marqueur de la réserve ovarienne (stock de follicules), elle permet de prédire la réponse à la stimulation ovarienne.

**LH** : Luteinizing Hormone : sécrétée par l'hypophyse et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Ovocyte = ovule = cellule reproductrice féminine** : les ovocytes sont contenus dans les ovaires.

**Paillette** : l'ovocyte est placé dans une paillette et n'est donc pas en contact direct avec l'azote.

**Progestérone** : marqueur de l'ovulation.

**Spermatozoïde** : cellule reproductrice masculine.

**Vitrification** : technique de congélation ultra rapide autorisée en juillet 2011 lors de la révision des lois de bioéthique. Les ovocytes, en contact avec des cryoprotecteurs à forte concentration sont plongés directement dans l'azote liquide, à -196 °C. On obtient ainsi une grande vitesse de congélation qui permet d'éviter la formations de cristaux de glace dans l'ovocyte et donc l'altération de sa structure.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejertsen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47(4):545-9.

[2] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daing JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1131-40.

[3] Blakely LJT, Buzdar AU, Lozada JA, Shuliah SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):465-9.

[4] Hamy AS, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, Hocini H, Tournant B, Perret F, Bonfils S, Charvériat P, Lacorte JM, Espie M. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2016 Mar;32(3):299-307.

[5] Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Ulewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 12;4:CD001431.

[6] Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Aides à la décision dans un processus de décision partagée entre médecin et patient (shared decision making) *Revue d'Evidence-Based Medicine Minerva*. 2018 Volume 17 Numéro 6 Page 79-83.

[7] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 2009;30(5):465-493.

[8] Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5(11):e8772.

[9] te Velde ER, Pearson PL 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141-154.

[10] Meiw D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.

[11] Blumenfeld ZI. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):379-90.

[12] Donnez J, Martínez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Derylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct;12(5):519-35.

[13] Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC, Pedrosa ML, Martins BO, Furtado MH, Lamaita RM, Ferreira MCF. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):244-252.

[14] Ruess ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timar-Tritsch I 1996 Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet-Gynecol* 174:624.

[15] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170-5.

[16] Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99:1469-75.

[17] van Rooij JA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP 2002 Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 17:3065-3071.

[18] Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM 2002 Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 77:468-471.

[19] Knauff EA, Ejkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC 2009 Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 94:786-792.

[20] Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril* 2013;99:1485-95.

[21] Kort JD et al. Fertility Issues in Cancer Survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):119-134.

[22] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735-49.

[23] De Vos M, Smiltz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014;384:1302-10.

[24] Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016;105(3):755-64.e8.

[25] Brook PF, Radford JA, Shalef SM, Joyce AD, Gosden RG. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril* 2001;75(2):269-74.

[26] Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99(7):1994-9.

[27] Grynberg M et al. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertility and Sterility*. 2013;99(5):1182-1188.

[28] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.

[29] Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:422-34.

[30] Cobo A, Mesequer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep;25(9):2239-46.

[31] Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of humans oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):536-54.

[32] Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(6):1606-12.

[33] Doyle JO, Richter K, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):459-66.e2.

[34] Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;102(4). 1006-1015.e4.

[35] Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;99(5):1182-8.

[36] Grynberg M, Paulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. 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* 2016;31(3):623-9.

[37] Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVF followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):566-71.

[38] Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012;98(2):355-61.

[39] Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):885-91.

[40] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(3):663-6.

[41] Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril* 2009;92(2):458-63.

[42] Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99(6):1503-13.

[43] von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy — a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Euro J Cancer Oxf Engl* 2009;45(9):1547-53. 1990.

[44] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129-36

[45] Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104:1097-8.

[46] Rienzi L, Gracia C, Maggiali R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139-55

[47] Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1195-6.

[48] Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.

[49] Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women's Health* 2009;18(3):311-9.

[50] Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553-61.



NOTES PERSONNELLES

Horizontal lines for notes on the left and right sides of the page.

CONTACT

✉ alexandra.benoit@aphp.fr  
[www.fertielp-onco.com](http://www.fertielp-onco.com)



**HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, AP-HP**  
Service de Médecine de la Reproduction  
et Préservation de la Fertilité  
157, rue de la Porte de Trivaux  
92141 CLAMART

**ANTICIPE INSERM 1086**  
Centre Régional de Lutte contre le Cancer  
François Baclesse  
3, avenue du Général Harris  
14000 CAEN

**Éditeurs du contenu :** Alexandra BENOIT, sage-femme, doctorante en recherche clinique, innovation technologique et santé publique, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086, Hôpital Antoine Béclère

Pr Michaël GRYNBERG, PU-PH, Médecin de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Antoine Béclère

Pr Grégoire MOUTEL, PU-PH, Médecine légale et éthique en santé, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086

Toute représentation ou reproduction, totale ou partielle, permanente ou temporaire, sur un support informatique et/ou papier, et par quelque procédé que ce soit (notamment par voie de framing\*), de l'un ou l'autre des éléments du Site ou illustrations, est interdite, et constitue un acte de contrefaçon, qui pourra entraîner des condamnations civiles et/ou pénales. Il est rappelé que les illustrations présentes sur le site sont considérées comme des œuvres de l'esprit bénéficiant de la protection au titre du droit d'auteur. Toute utilisation non autorisée de l'une ou l'autre des photographies est constitutive d'un acte de contrefaçon comme le prévoit l'article L335-3 du Code de la propriété intellectuelle.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Copyright 2018 FertiElIP / tous droits réservés • A. BENOIT / M. GRYNBERG / G. MOUTEL

Mise à jour le 3 septembre 2018 • Conception graphique : Site Pimicom. • Conception des illustrations : madamestef.com

Réalisé avec le soutien de l'Agence de la Biomédecine

### V.2.3.2 Outil ROSE

L'outil ROSE est destiné aux jeunes patientes de 18 à 40 ans, ayant un diagnostic récent de cancer du sein, n'ayant pas encore débuté les traitements du cancer et pour lesquelles l'équipe oncologique n'a pas émis de contre-indication à l'utilisation d'injections hormonales. Il est donc destiné aux patientes à qui nous pourrions proposer un recueil d'ovocytes avec stimulation ovarienne préalable.

Il est consultable par les patientes avec l'équipe spécialiste de la PF, durant la consultation de PF et donne des informations sur la consultation de PF, sur la finalité d'un outil d'aide à la décision, sur la physiologie ovarienne, les conséquences de traitements du cancer du sein sur la fertilité, les options de PF disponibles et des alternatives disponibles.

Une feuille de travail personnelle est disponible à la fin de l'outil d'aide à la décision et leur permettra de vérifier leurs connaissances, dégager leurs préférences, s'assurer du soutien qu'elles ont et émettre un choix précis vis-à-vis de la PF.

Les patientes ont également accès à cet outil de leur domicile avec les codes d'accès qui leur seront fournis à l'issue de la consultation de PF.

L'outil ROSE est présenté ci-après sous la forme d'un livret pour être facilement consultable.

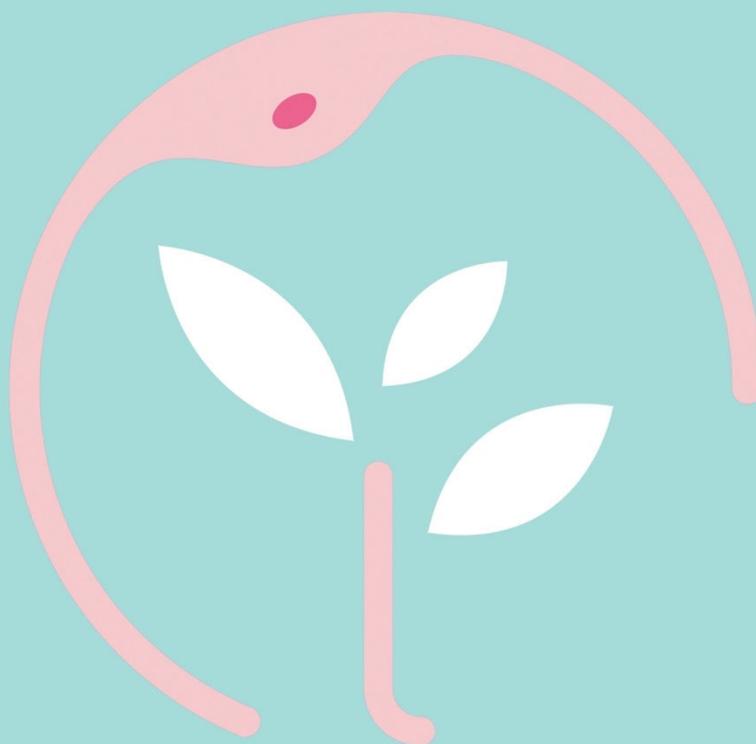


[www.fertiellp-onco.com](http://www.fertiellp-onco.com)

# Fertiell'P<sup>®</sup>

Comprendre pour mieux choisir

ROSE : L'outil d'aide à la prise de décision pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, à utiliser pendant et après la consultation de préservation de la fertilité, en l'absence de contre-indication à la stimulation ovarienne.



## SOMMAIRE

### Introduction

Qu'est-ce qu'un outil d'aide à la prise de décision ?

### Etape 1 : Elargir mes connaissances sur le cancer du sein et la fertilité

Appareil génital de la femme et cycle ovarien

Déclin naturel de la fertilité

Impact des traitements du cancer du sein sur la fertilité

Grossesse après le cancer du sein

### Etape 2 : Quelles sont les options possibles dans ce contexte ?

**Option 1 : conserver mes ovocytes matures avec stimulation ovarienne préalable**

**Option 2 : conserver mes ovocytes matures avec Maturation *In Vitro* (MIV) préalable**

**Option 3 : conserver mon tissu ovarien et mes ovocytes matures avec MIV préalable**

La congélation ovocytaire et/ou embryonnaire envisageable avec les options 1,2 ou 3

L'utilisation des ovocytes et/ou des embryons congelés

L'utilisation du tissu ovarien congelé

**Option 4 : ne pas conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien**

#### Informations complémentaires

Les agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie

Le don d'ovocytes et l'adoption

#### Témoignages de patientes

### Etape 3 : Comparer mes options

### Etape 4 : Tester mes connaissances

### Etape 5 : Qu'est-ce qui est le plus important pour moi ?

### Etape 6 : Quel soutien je reçois ?

### Etape 7 : Suis-je prête à faire mon choix ?

### Lexique

### Bibliographie

## INTRODUCTION

On vient de vous diagnostiquer un cancer du sein qui nécessitera peut-être un traitement par chimiothérapie et/ou hormonothérapie.

Ces traitements peuvent avoir des conséquences directes ou indirectes sur le fonctionnement de vos ovaires et ainsi avoir un effet délétère sur votre future fertilité. En effet, l'infertilité et la ménopause précoce peuvent être deux conséquences à long terme des traitements du cancer du sein.

Cependant, actuellement, nous ne savons pas définir le taux d'infertilité après les traitements du cancer du sein. En effet, les taux de grossesses naturelles rapportés dans la littérature après un cancer du sein varient actuellement entre 3 et 13% [1-4].

Depuis quelques années, se sont développées des techniques dites de "préservation de la fertilité" destinées à augmenter les chances d'avoir un enfant avec ses propres ovocytes à l'issue de la guérison.

Il est à ce jour impossible de vous dire si vous pourrez concevoir un enfant naturellement à l'issue de vos traitements.

Vous avez été reçue en consultation d'oncofertilité à l'hôpital Antoine Bécclère par un gynécologue, un biologiste de la reproduction et une sage-femme. Il est possible dans votre situation de vous proposer de conserver vos ovocytes et/ou votre tissu ovarien si vous le souhaitez.

L'outil d'aide à la prise de décision ci-après va vous aider à comprendre toutes les options disponibles et les conséquences de chacune de ces options et ainsi pouvoir clarifier vos valeurs en considérant l'importance que vous accordez aux risques et aux bénéfices de chaque option.

Vous pouvez modifier votre décision à n'importe quel moment de la prise en charge.

Attention, cet outil d'aide à la prise de décision n'a pas pour vocation à remplacer une consultation avec une équipe spécialiste de la préservation de la fertilité [5-6].



## APPAREIL GÉNITAL DE LA FEMME ET CYCLE OVARIEN

L'appareil génital féminin comprend les ovaires, l'utérus, les trompes, le vagin et les organes génitaux externes (figure 1).

Le cycle ovarien est constitué de 2 phases :

- la phase folliculaire : phase de maturation des follicules (avant l'ovulation),
- la phase lutéale : phase de préparation de l'endomètre pour une éventuelle nidation.

Les 2 ovaires présentent une double fonction :

- « endocrine » : production d'hormones, importantes pour la qualité de vie et la protection osseuse et cardio-vasculaire ;
- « exocrine » : production des ovocytes.

Les ovocytes (ou ovules) existent au sein des 2 ovaires à différents stades de maturation et sont contenus dans une structure (poche liquidienne) appelée follicule (figure 2). Chaque follicule contient un seul ovocyte, quel que soit son degré de maturité [7].

La femme naît avec un nombre définitif de follicules primordiaux qui constituent « la réserve ovarienne » [8] et qui contiennent chacun un ovocyte immature (figure 3).

En permanence depuis l'enfance et indépendamment de l'activité hormonale, un certain nombre d'entre eux vont rentrer en croissance jusqu'à un stade appelé follicule antral.

Ces follicules antraux mesurant 2 à 9 mm de diamètre sont visibles en échographie. L'ovocyte à l'intérieur du follicule est quant à lui toujours immature et non visible.

En moyenne, 10 à 30 follicules antraux issus du stock de follicules primordiaux, entrent en compétition pour qu'un seul d'entre eux atteigne le stade de follicule dominant (15-20 mm de diamètre). Ce dernier contient un ovocyte devenu mature qui possède toutes les capacités à être fécondé par le spermatozoïde après l'ovulation. Les follicules antraux qui ne sont pas arrivés au stade de dominant vont regresser et se détruire.

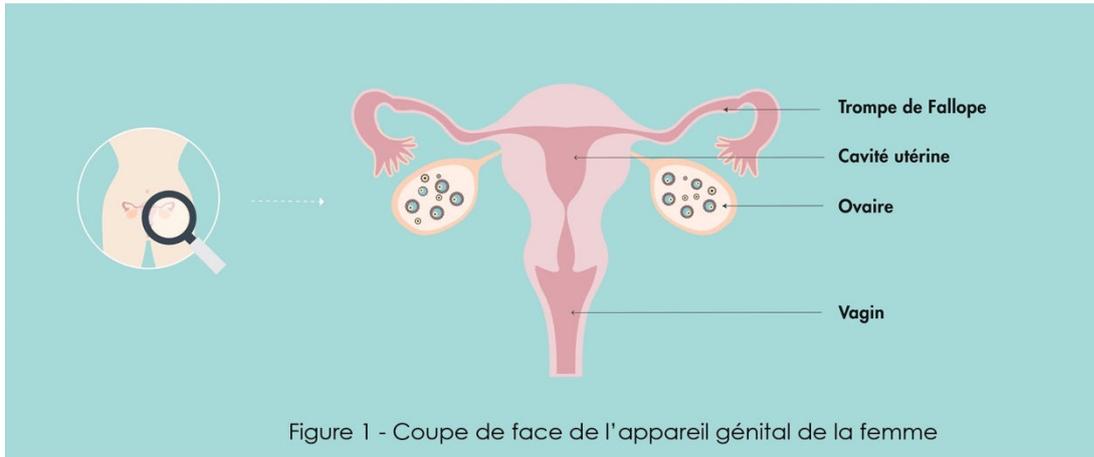


Figure 1 - Coupe de face de l'appareil génital de la femme

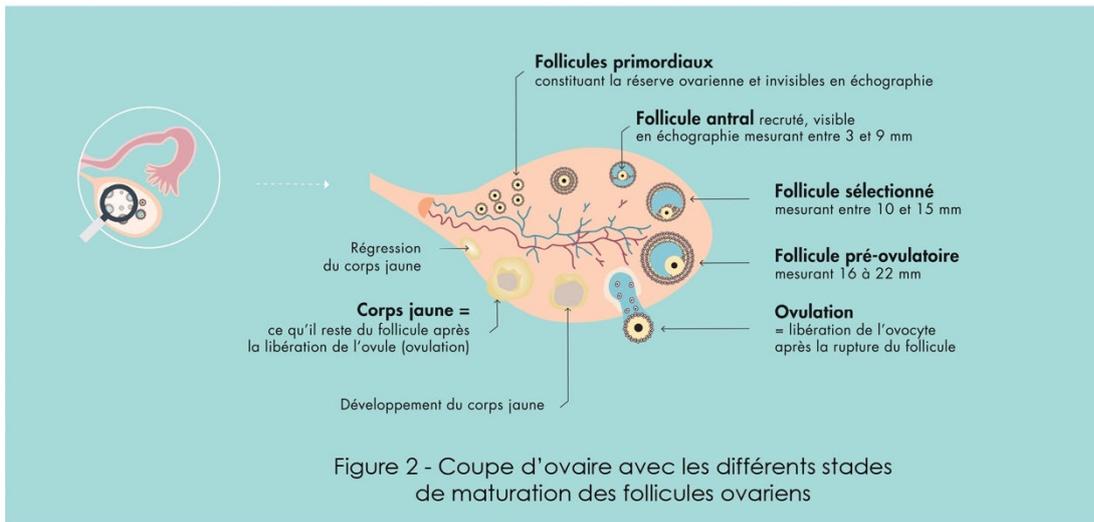


Figure 2 - Coupe d'ovaire avec les différents stades de maturation des follicules ovariens

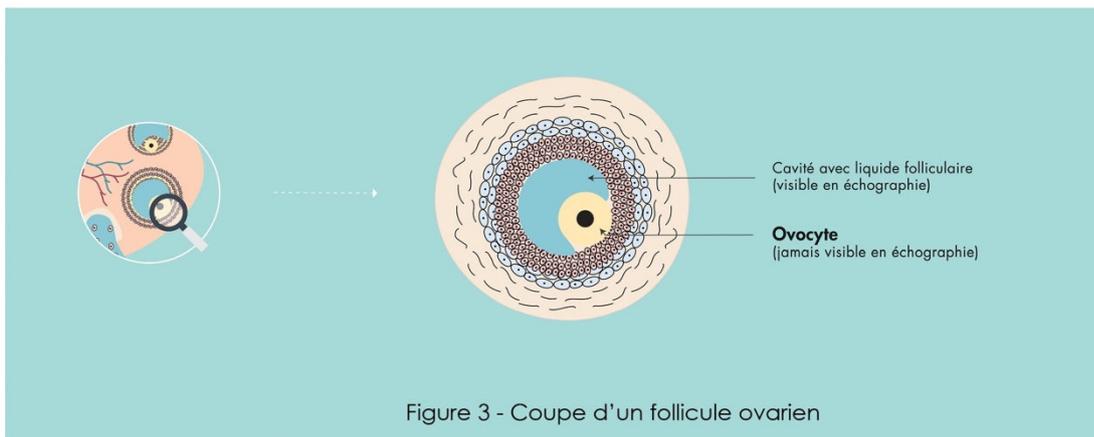
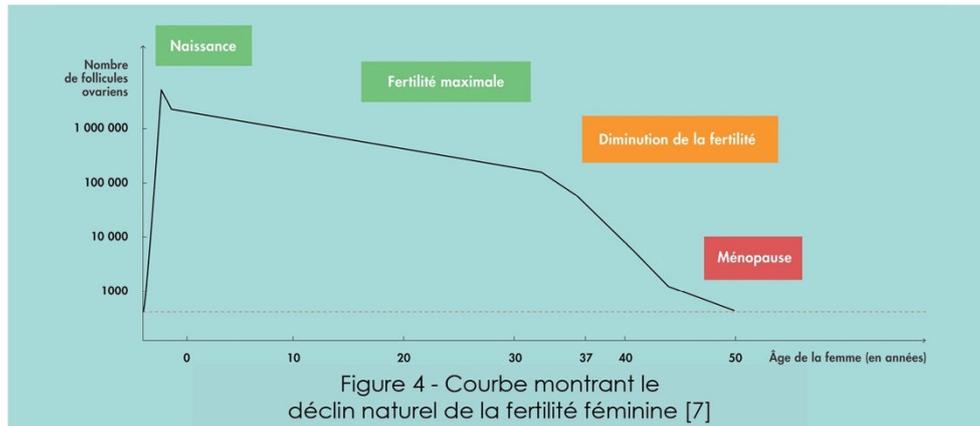


Figure 3 - Coupe d'un follicule ovarien

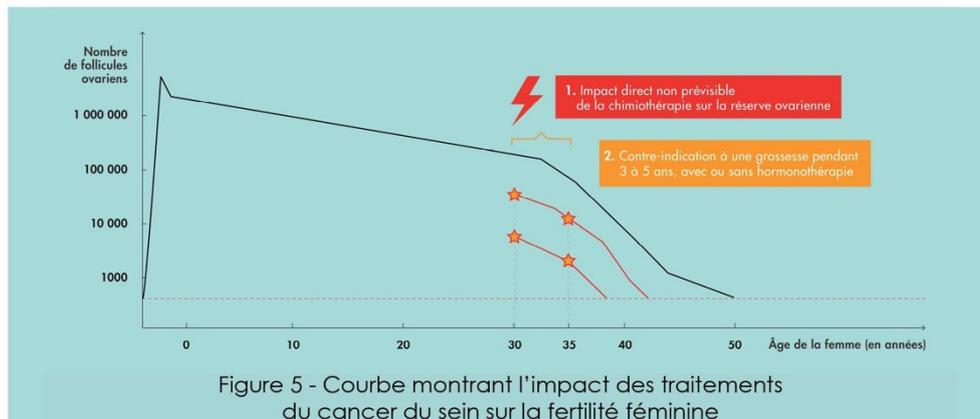
### DÉCLIN NATUREL DE LA FERTILITÉ

Ainsi, le stock de follicules primordiaux va diminuer progressivement pour devenir quasiment nul à l'âge de la ménopause (figure 4) [7]. Parallèlement à cette baisse quantitative de

follicules, va se produire une baisse progressive de la qualité des ovocytes, en particulier à partir de l'âge de 35 ans [7-9].



### IMPACT DES TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN SUR LA FERTILITÉ



La prise en charge du cancer du sein peut impacter la fonction ovarienne de la femme par deux mécanismes (figure 5) :

- La toxicité directe de la chimiothérapie (appelée gonadotoxicité) se manifeste en détruisant une partie du stock de follicules et ainsi entraîner un vieillissement ovarien prématuré [10]. En fonction de la quantité de follicules de départ et l'importance de la toxicité de la chimiothérapie [11-12] et de son âge, une femme pourra présenter une aménorrhée chimio-induite, c'est-à-dire une insuffisance ovarienne prématurée pouvant conduire selon

son importance à une infertilité voire une stérilité en cas de ménopause. Dans un certain nombre de cas, cette aménorrhée peut être transitoire et par conséquent réversible.

- La nécessité de différer un éventuel projet de grossesse pendant 3 à 5 ans (en fonction de l'indication ou non d'une hormonothérapie). Après un traitement contre le cancer du sein, la grossesse est contre indiquée durant cette période, la femme continuera à subir le déclin physiologique de sa fonction ovarienne (quantitatif et qualitatif).

## GROSSESSE APRÈS LE CANCER DU SEIN

Il est souvent conseillé aux femmes d'attendre une période de 3 à 5 ans en fonction du type de cancer après le diagnostic de cancer du sein avant de mener à bien une grossesse. Les chances de grossesse naturelle après un cancer du sein ne sont pas évaluables. La littérature décrit 3 à 13 % de grossesses naturelles après un cancer du sein mais ces chiffres sont à prendre avec précaution [1-4]. En effet, il a été montré qu'environ 50 % des femmes non ménopausées ayant des antécédents de cancer du sein souhaitent une grossesse dans le futur. Dans

l'ensemble, les études publiées sur l'impact de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein sont rassurantes. Elles suggèrent que la grossesse après un cancer du sein n'augmente pas le risque de récurrence de la maladie chez la femme [13].

Nous vous proposerons un suivi régulier annuel afin de suivre l'évolution de votre fonction ovarienne après les traitements du cancer, en collaboration avec l'équipe oncologique.

S'il n'existe actuellement aucun marqueur de la qualité des ovocytes (et donc de fertilité), il est possible d'estimer la réserve ovarienne d'une femme, par des outils échographiques [14] et des tests sanguins [15]. Une échographie pelvienne a été effectuée lors de la consultation et a permis de compter le nombre de follicules antraux présent sur chacun des ovaires (figure 6).

Une prise de sang a été également effectuée et a permis le dosage sanguin de certaines hormones :

- FSH,
- Estradiol,
- LH,
- Progestérone,
- Hormone Anti-Müllérienne (AMH).

L'AMH est corrélée au nombre de follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne. Elle constitue donc le meilleur marqueur hormonal de prédiction de la réserve ovarienne [16-19]. Elle n'est en aucun cas un marqueur de la fertilité.

COMMENT  
ÉVALUER  
DE MANIÈRE  
QUANTITATIVE  
LA RÉSERVE  
OVARIIENNE D'UNE  
FEMME ?

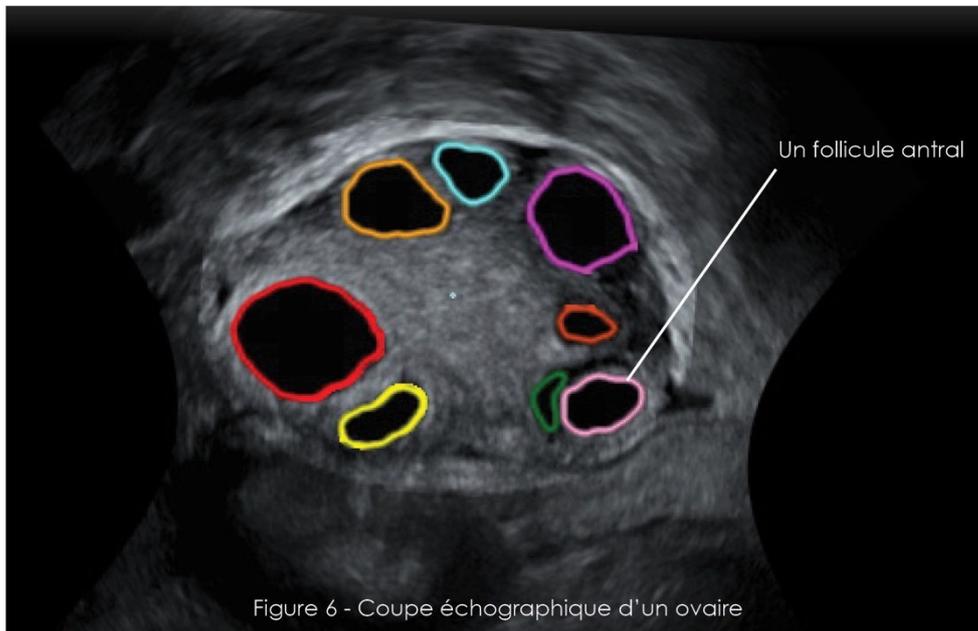


Figure 6 - Coupe échographique d'un ovaire

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?



8

**OPTION 1**

**CONSERVER MES OVOCYTES MATURES**

Avec stimulation ovarienne préalable

Technique de référence

**OPTION 2**

**CONSERVER MES OVOCYTES MATURES**

Avec Maturation *In Vitro* (MIV) préalable

Technique expérimentale

**OPTION 3**

**CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO***

Avec Maturation *In Vitro* (MIV) préalable

Technique expérimentale

**OPTION 4**

**NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





### OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC STIMULATION OVARIENNE PRÉALABLE

Cette technique permet de congeler et conserver des **ovocytes matures** qui pourront, si besoin, être décongelés et fécondés *In Vitro*. La congélation ovocytaire fait appel à une technique de **vitrification** (congélation ultra rapide) [20]. Elle doit être réalisée avant le début de toute chimiothérapie. Si l'on ne connaît jamais la qualité des ovocytes congelés et leur capacité à donner ou non une grossesse, on sait que plus le nombre d'ovocytes congelés est important, plus les chances de succès seront grandes. Cette technique doit être approuvée par

l'équipe oncologique car dans certains types de prise en charge du cancer du sein, l'administration d'hormones peut-être contre-indiquée.

#### PRINCIPE

Stimuler par un traitement hormonal l'ensemble des **follicules antraux** (visibles à l'échographie) afin d'**en amener le maximum à maturation** (au lieu d'un seul comme c'est le cas pour un cycle naturel) [21].

#### SON DÉROULEMENT

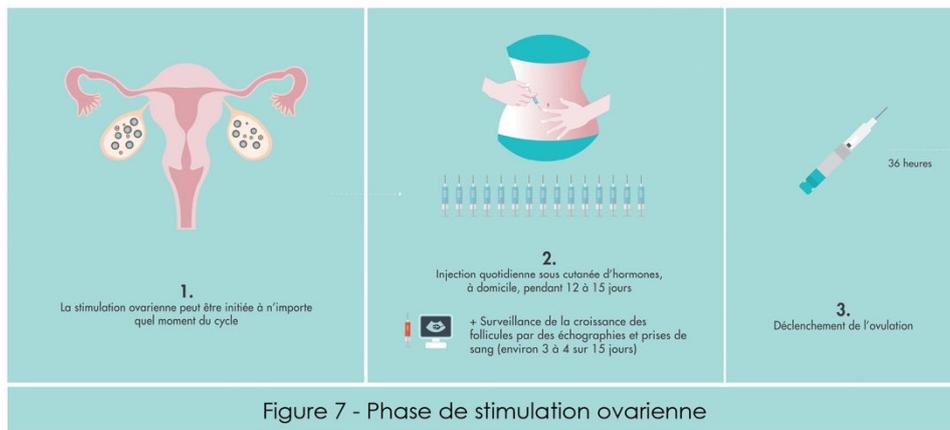


Figure 7 - Phase de stimulation ovarienne

Le traitement de stimulation ovarienne peut être initié quelle que soit la phase du cycle menstruel (phase folliculaire ou phase lutéale) et nécessitera 12 à 15 jours. [22-24]

Il consiste en des injections sous cutanées quotidiennes d'hormones, à l'aide d'un stylo

pré-rempli, qui seront réalisées à domicile, par la patiente elle-même ou avec l'aide d'une infirmière (figure 7-2).

La croissance des follicules stimulés est surveillée régulièrement par des échographies pelviennes et des prises de sang (figure 7-2). Lorsque la taille des follicules est optimale (environ 16-18 mm), on procède au déclenchement de l'ovulation, par une injection sous cutanée (figure 7-3).

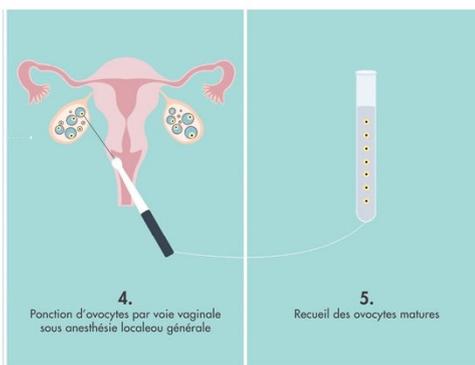
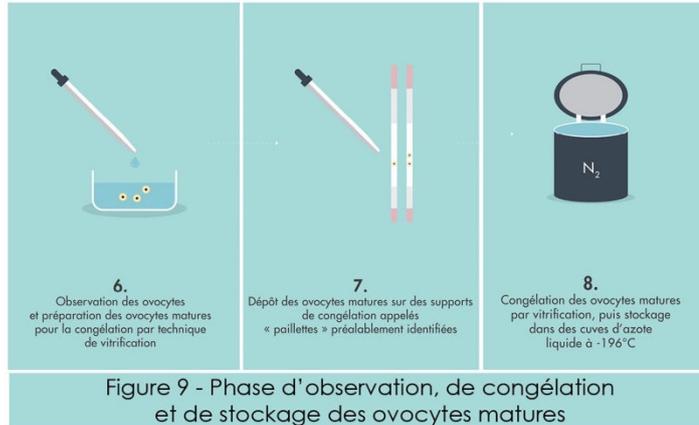


Figure 8 - Phase de recueil des ovocytes

Le recueil des ovocytes est programmé 36 heures après le déclenchement de l'ovulation.

Celui-ci consiste en une ponction par les voies naturelles (transvaginale) des follicules guidée par échographie sous anesthésie locale ou générale (en cas de difficulté d'accessibilité des ovaires, patiente vierge ou désir de la patiente) (figure 8-4). Cette ponction dure entre 15 et 20 minutes et est réalisée en hospitalisation ambulatoire.

## OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC STIMULATION OVARIENNE PRÉALABLE



Les ovocytes recueillis sont ensuite observés par les biologistes et seuls les ovocytes matures seront congelés par la technique de vitrification (figure 9-6). Après avoir été déposés sur des paillettes, les ovocytes matures sont vitrifiés dans l'azote liquide à -196 °C et conservés dans des cuves de stockage (figure 9-7 et 9-8).

### AVANTAGES

La congélation des ovocytes après stimulation ovarienne constitue actuellement la **technique de référence** car suffisamment de données sont disponibles concernant son efficacité [25-26]. L'utilisation des ovocytes congelés en Fécondation *In Vitro* (FIV) ne nécessite pas de nouvel acte chirurgical.

### LIMITES

La stimulation ovarienne peut être **contre-indiquée** dans certains cancers du sein pour plusieurs raisons :

- Lorsque l'on ne dispose pas d'un délai suffisant (10 à 15 jours) pour effectuer la stimulation ovarienne avant le début des traitements du cancer.

- L'utilisation des hormones induit une production d'oestrogènes par les ovaires dans des valeurs allant de 10 à 20 fois les taux observés sur un cycle naturel [27]. Ces oestrogènes sont classiquement reliés aux risques de maladies hormono-dépendantes telles que le cancer du sein [28]. Bien que le risque de développement des cellules cancéreuses à l'occasion de cette stimulation semble théorique et que les données disponibles soient rassurantes en terme de survie globale et de risque de récurrence, l'administration d'hormones peut être contre-indiquée par l'équipe oncologique [29].

- En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, la stimulation ovarienne ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus.

### EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

L'utilisation des hormones sur 12 à 15 jours peut entraîner des **nausées, une irritabilité, une pesanteur pelvienne, une fatigue**.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et ses complications notamment thromboemboliques s'est aujourd'hui considérablement réduit avec les nouvelles modalités de déclenchement de l'ovulation.

Il arrive parfois qu'aucun ovocyte mature ne soit retrouvé, on parle alors de "**ponction blanche**". De petits saignements sans gravité provenant du vagin sont fréquents pendant les 5 jours qui suivent la ponction.

Les complications liées à la ponction d'ovocytes sont extrêmement rares (moins de 1 pour 1000) :

- complications hémorragiques (plaie d'un vaisseau sanguin),
- complications infectieuses (infections vaginales, abcès de l'ovaire),
- plaie d'un organe (uretère ou intestins).

### RÉSULTATS

La **vitrification** ovocytaire a été autorisée en juillet 2011 en France.

D'après les dernières études, en moyenne, le nombre d'ovocytes matures recueillis par ponction est de 10 [30]. Le taux de survie attendu à la décongélation est de 85% [31]. Le taux de grossesse par ovocyte vitrifié est estimé à 6,6% [32-33].

Les enfants issus d'une conception avec **vitrification** ovocytaire n'ont pas plus de malformation que les enfants issus d'une conception naturelle [34]. Nous ne disposons pas de données sur le suivi à long terme des enfants.

Ces chiffres ne sont que des statistiques et nous ne pouvons malheureusement pas vous les garantir.



## OPTION 2 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV) PRÉALABLE

La MIV consiste à ponctionner des follicules ovariens qui n'ont reçu aucun traitement hormonal pour les faire grossir. Ils contiennent chacun un ovocyte immature qui sera prélevé et mûré *In Vitro* au laboratoire. Cette technique permet également de congeler et conserver des ovocytes matures qui pourront, si besoin, être décongelés et fécondés *In Vitro*.

### PRINCIPE

Recueil d'ovocytes immatures, à partir des follicules antraux non stimulés [35].

### SON DÉROULEMENT

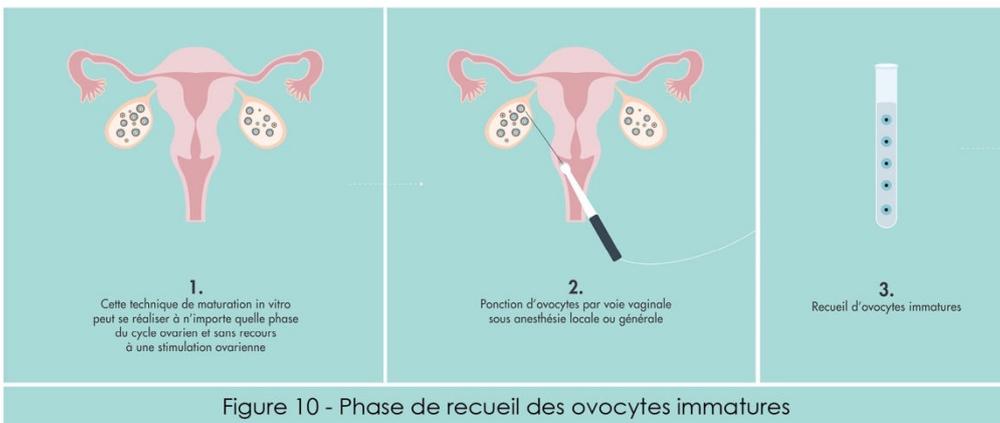


Figure 10 - Phase de recueil des ovocytes immatures

Les ovocytes immatures sont recueillis par une ponction par voie naturelle (transvaginale) écho-guidée, sous anesthésie locale ou générale (figure 10). Cette ponction dure entre 30 et 40 minutes et est réalisée en hospitalisation ambulatoire.

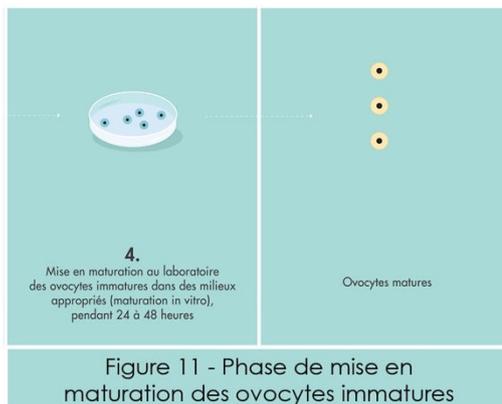
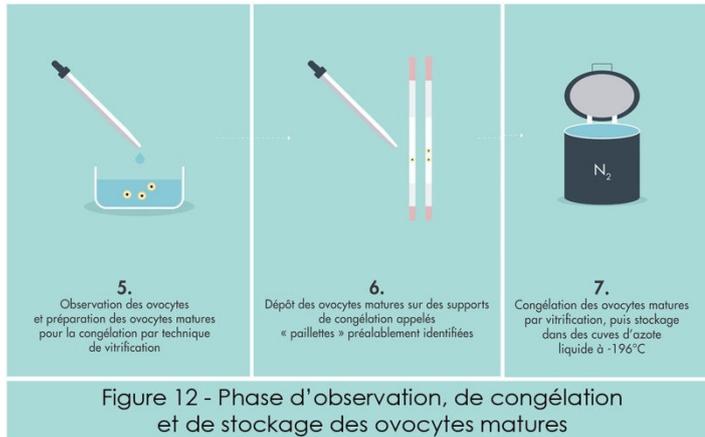


Figure 11 - Phase de mise en maturation des ovocytes immatures

Les ovocytes immatures sont mis en maturation au laboratoire pendant 24 à 48 heures dans un milieu enrichi avec votre propre sérum (figure 11).

## OPTION 2 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV) PRÉALABLE



Seuls les ovocytes matures sont congelés (figure 12).

### AVANTAGES

Cette technique ne nécessite pas de traitement hormonal préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures, à n'importe quel moment du cycle [36].

L'utilisation des ovocytes congelés en FIV ne nécessite pas de nouvel acte chirurgical.

### LIMITES

Le recueil des ovocytes reste relativement aléatoire (en moyenne 45-50 % des follicules ponctionnés conduiront à l'obtention d'un ovocyte immature).

Il peut arriver qu'aucun ovocyte ne soit récupéré lors de la ponction, on parle alors de "ponction blanche".

Tous les ovocytes recueillis n'arrivent pas à maturité au laboratoire (environ 60 %) [37]. Il est possible qu'à l'issue de la procédure, aucun ovocyte ne puisse être congelé.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, le prélèvement d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus.

### EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Les complications liées à la ponction d'ovocytes sont extrêmement rares (moins de 1 pour 1000) :

- complications hémorragiques (plaie d'un vaisseau sanguin),
- complications infectieuses (infections vaginales, abcès de l'ovaire),
- plaie d'un organe (uretère ou intestins).

### RÉSULTATS

Cette technique a été initialement développée pour des femmes ayant un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne très élevé (follicules antraux présents en très grand nombre). Le potentiel des ovocytes maturés *In Vitro* semble moins important que celui d'ovocytes recueillis après stimulation ovarienne. En d'autres termes, les chances de grossesse sont moindres après MIV qu'après stimulation. La MIV est encore considérée comme expérimentale pour ce qui est de son application en oncofertilité [38-39].

Il n'a pas été observé plus de malformations chez les enfants issus d'une technique de MIV que chez les enfants issus d'une congélation avec stimulation ovarienne [40].



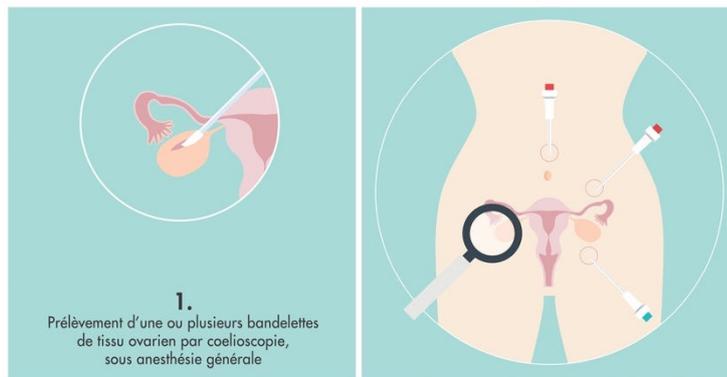
### OPTION 3 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV)

Cette technique permet de **congeler et conserver des fragments de tissu ovarien** qui pourront, si besoin, être décongelés et puis greffés dans le but d'obtenir une reprise de la fonction ovarienne et endocrine. On associe volontiers cette technique au prélèvement d'ovocytes immatures avec MIV préalable [41] comme présenté auparavant.

#### PRINCIPE

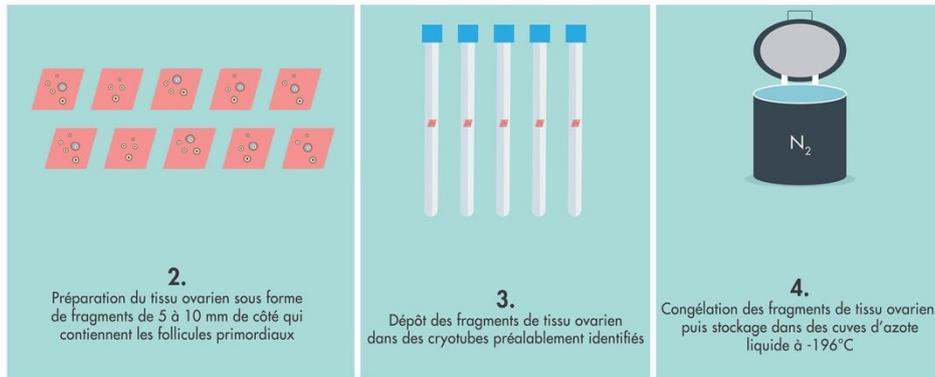
Technique encore **expérimentale** dont le but est de congeler les **follicules** primordiaux contenus dans des fragments de tissu ovarien. Le prélèvement de toute ou partie de l'ovaire est réalisé par **coéloscopie** sous anesthésie générale.

#### SON DÉROULEMENT



1. Prélèvement d'une ou plusieurs bandelettes de tissu ovarien par coéloscopie, sous anesthésie générale

Figure 13 - Phase de prélèvement chirurgical par coéloscopie sous anesthésie générale de tout ou partie de l'ovaire



2. Préparation du tissu ovarien sous forme de fragments de 5 à 10 mm de côté qui contiennent les follicules primordiaux

3. Dépôt des fragments de tissu ovarien dans des cryotubes préalablement identifiés

4. Congélation des fragments de tissu ovarien, puis stockage dans des cuves d'azote liquide à -196°C

Figure 14 - phase de préparation, congélation et stockage du tissu ovarien

Des petits fragments de 1 cm<sup>2</sup> de corticale ovarienne (portion superficielle de l'ovaire), contenant des follicules primordiaux, seront découpés et congelés.

Cette intervention se déroule en ambulatoire et nécessite donc une hospitalisation de jour.

### OPTION 3 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV)

#### AVANTAGES

Cette technique ne nécessite pas de traitement préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures.

Cette technique est applicable en particulier chez les femmes qui présentent une contre-indication à la stimulation ovarienne et peut être proposée en complément de la vitrification ovocytaire par MIV [41].

C'est la seule technique à pouvoir permettre la reprise d'une fonction ovarienne après auto greffe à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses naturelles ou éventuellement médicalement assistées [42].

Plusieurs grossesses peuvent être obtenues.

#### LIMITES

Cette technique n'est pas recommandée au-delà de l'âge de 37 ans en raison de l'incertitude quant à son efficacité, liée à la réserve ovarienne altérée physiologiquement et au pourcentage élevé de perte folliculaire au cours de la l'auto greffe [43].

L'utilisation du tissu ovarien congelé nécessite la pratique d'une auto greffe avec une intervention chirurgicale supplémentaire pour la greffe.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, la congélation de tissu ovarien associé à la ponction d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus [44].

Il existe un risque théorique de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe de tissu ovarien. Ce risque est considéré comme très faible en cas de cancer du sein excepté dans les stades métastatiques de la maladie où cette technique ne vous sera pas proposée.

#### EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Les effets secondaires concernent surtout l'anesthésie générale (nausées, vomissements, somnolence) et les douleurs post-opératoires.

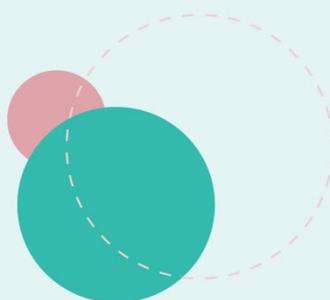
Les complications liées à la coelioscopie sont rares :

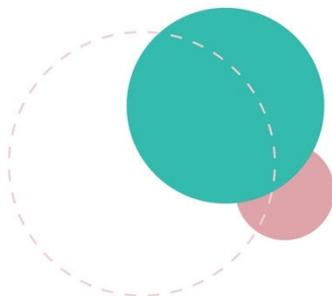
- complications hémorragiques,
- complications infectieuses,
- plaie d'un organe (uretère ou intestins), pouvant nécessiter une reprise chirurgicale voire une transfusion sanguine,
- risques thromboemboliques (phlébite ou embolie pulmonaire).

#### RÉSULTATS

Concernant la congélation de tissu ovarien, actuellement, les techniques de greffe en vue d'une restauration de la fonction ovarienne sont encore considérées par la loi comme expérimentales.

Plus de 150 enfants sont nés dans le monde (environ 30 % de grossesse/greffe). Le taux moyen de naissances vivantes est de 23 % [42] [45]





### LA CONGÉLATION OVOCYTAIRE ET/OU EMBRYONNAIRE ENVISAGEABLE AVEC LES OPTIONS 1, 2 OU 3

Lorsqu'une femme est en couple, et a fortiori lorsqu'un projet parental était envisagé à plus ou moins court terme, la question du choix de la technique à privilégier se pose. La technique de congélation des embryons réalisée depuis plus de 30 ans est accessible et maîtrisée, avec des données à long terme sur le devenir des enfants qui sont globalement bien connues et rassurantes [46-47].

En revanche, il est nécessaire d'avoir conscience que la cryoconservation embryonnaire implique en réalité un couple et que l'ensemble des décisions concernant les embryons doit être prises conjointement. Notamment, en cas de séparation du couple ou de décès du conjoint, la loi interdit, à ce jour, la décongélation des embryons en vue d'un transfert pour l'obtention d'une grossesse.

### L'UTILISATION DES OVOCYTES ET/OU DES EMBRYONS CONGELÉS

Elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but est de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

Une fois l'utérus prêt, les ovocytes seront décongelés puis mis en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint, dans le cadre d'une FIV. Si l'on obtient des embryons, un ou deux seront replacés dans l'utérus. Les éventuels embryons surnuméraires pourront être congelés en vue de tentatives ultérieures (échec ou autre désir d'enfant).

Après discussion avec l'équipe oncologique, elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

### L'UTILISATION DU TISSU OVARIEN CONGELÉ

Après traitement du cancer, en cas de perte de la fonction ovarienne post-chimiothérapie, le tissu ovarien congelé sera décongelé puis greffé.

La greffe de tissu ovarien permet la reprise d'une fonction ovarienne à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses obtenues naturellement ou après Assistance Médicale à la Procréation (AMP).



**OPTION 4 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

Le principe  
de ne pas conserver des ovocytes  
et/ou du tissu ovarien congelé consiste à débuter les  
traitements du cancer du sein sans  
congélation préalable.

**OPTION 4 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

La mise en place de telles techniques n'est absolument pas obligatoire et certaines femmes ne ressentent pas le besoin de congeler leur ovocytes et/ou du tissu ovarien avant le début des traitements du cancer du sein.

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





## LA PROTECTION OVARIENNE PAR LES AGONISTES DE LA GnRH PENDANT LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'objectif de l'administration d'agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) en cours de chimiothérapie est d'empêcher une glande au niveau du cerveau de fabriquer des hormones qui stimulent les ovaires, afin de protéger le stock de follicules primordiaux [48].

L'utilisation de ces traitements en cours de chimiothérapie reste très controversée, de même que leur efficacité [49-50]. En dépit de quelques travaux encourageants, il n'y a actuellement aucun argument pour les proposer en systématique en vue d'une préservation de la fertilité. Il n'est pas envisageable aujourd'hui de proposer cette protection comme une technique de préservation de la fertilité à part entière.

Cependant, les agonistes de la GnRH pourraient constituer une bonne méthode contraceptive, sans saignements vaginaux.

## LE DON D'OVOCYTE ET L'ADOPTION

Si vous ne souhaitez pas avoir recours à une ou des techniques de préservation de la fertilité, si l'utilisation ultérieure par vous-même de vos gamètes ne permettait pas d'avoir une grossesse, ou bien si une grossesse naturelle ne venait pas, d'autres possibilités pourraient s'offrir à vous pour mener à bien votre projet parental.

### LE DON D'OVOCYTES

Le don d'ovocytes est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation à laquelle vous pourriez avoir recours si vos ovaires ne fonctionnent plus. Cette technique consiste pour une femme « donneuse » à faire don de ses ovocytes au profit d'un couple en vue d'une Fécondation In Vitro (FIV).

Le don d'ovocytes en France est :

- Volontaire, excluant tout lien de subordination,
- Anonyme, avec absence de filiation entre la donneuse et l'enfant qui pourrait être issu de ce don et
- Gratuit

A ce jour, le couple receveur doit être composé d'un homme et d'une femme, tous deux vivants et "en âge de procréer".

### L'ADOPTION

L'adoption, c'est la rencontre de deux histoires.

Toute adoption est la rencontre entre un enfant qui n'a pas ou plus de famille susceptible de le prendre en charge et des adoptants qui expriment leur désir d'être parents.

L'adoption répond donc à la fois à l'attente légitime pour un enfant d'avoir une famille et au souhait pour l'adoptant de consacrer son affection à un enfant. L'enfant privé de milieu familial est confié à des parents adoptants en vue de former une famille.

L'adoption est une mesure de protection de l'enfance.





## TÉMOIGNAGES

**Anna, 37 ans**

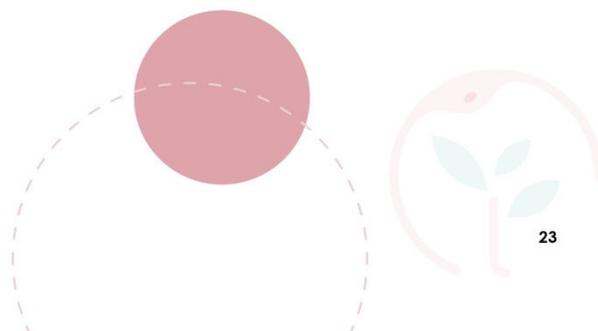
Pas facile d'apprendre qu'on va devoir se battre avec un cancer alors qu'on entame un parcours de PMA. En quelques jours, les priorités de vie de mon couple ont changées complètement de direction. Mais quel soulagement d'avoir été si bien guidé et pris en charge par les équipes de PMA qui nous ont proposé immédiatement une préservation de la fertilité.

Très rapidement les démarches ont été faites et en quelques semaines nos embryons et ovocytes étaient préservés. Grâce à cette étape, j'ai pu me consacrer pleinement et sereinement à mes traitements de chimiothérapie et radiothérapie tout en gardant l'espoir d'une maternité future.

**Elise 36 ans**

J'ai déjà une fille âgée de 8 ans avec un précédent conjoint. J'avais évoqué le sujet de la préservation de la fertilité avec mon oncologue. Et comme mon compagnon n'a pas d'enfant (moi, je n'en voulais plus, mais je me laissais le choix de changer d'avis pour mon compagnon), je voulais aller au bout du processus avec lui pour avoir son avis définitif sur le sujet.

L'annonce du cancer a été un tsunami. Je me remets difficilement de cette épreuve. La consultation de préservation de la fertilité m'a permis d'avoir les informations et de faire un choix après. J'ai cependant refusé la préservation de la fertilité car j'avais peur de la douleur, peu de certitude d'avoir des ovules congelés. Cela représentait trop de choses négatives pour un compagnon qui ne souhaite pas d'enfant. Cependant, j'ai pris ma décision en pleine conscience pour ne pas regretter.





	CONSERVER MES OVOCYTES MATURES GRÂCE À UN TRAITEMENT DE STIMULATION OVARIENNE	CONSERVER MES OVOCYTES MATURES GRÂCE À LA MIV	CONSERVER MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES GRÂCE À LA MIV	NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN
Traitement	- 12 à 15 d'injections sous cutanées d'hormones	- Aucun	- Aucun	- Aucun
Principe	- Congeler mes ovocytes matures grâce à un traitement de stimulation ovarienne	- Congeler mes ovocytes matures grâce à la MIV	- Congeler mes fragments de tissu ovarien et des ovocytes matures grâce à la MIV	- Aucun
Coût	- Pris en charge par la Sécurité Sociale	- Pris en charge par la Sécurité Sociale	- Pris en charge par la Sécurité Sociale	- Aucun
Technique	- Ponction d'ovocytes	- Ponction d'ovocytes	- Coelioscopie et ponction d'ovocytes	- Aucune
Inconvénients	- Nécessite une réserve ovarienne suffisante - Nécessite l'injection d'hormones dans un contexte de pathologie hormono-dépendante	- Technique Expérimentale - Nécessite une réserve ovarienne suffisante	- Technique expérimentale - Nécessite une réserve ovarienne suffisante - Nécessite une chirurgie supplémentaire (coelioscopie) et une anesthésie générale obligatoire	- En cas d'absence de conception naturelle après les traitements du cancer du sein, les seules alternatives pour avoir un enfant seront le don d'ovocytes ou l'adoption - Impossibilité de revenir sur sa décision lorsque le traitement de chimiothérapie a débuté
Avantages	- Technique de référence - Absence de regret post traitements du cancer du sein	- Peut être réalisée rapidement (24 à 48 heures) - Pas d'injections d'hormones - Absence de regret post traitements du cancer du sein	- Peut être réalisée rapidement (24 à 48 heures) - Pas d'injections d'hormones - Reprise éventuelle d'une fonction endocrine - Absence de regret post traitements du cancer du sein	- Ne pas subir d'intervention supplémentaire - Eviter le recours à des techniques d'AMP et ne pas s'exposer à toutes leurs incertitudes et à la pénibilité des traitements ou des interventions



### QU'AVEZ-VOUS COMPRIS ET RETENU ?

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible).

**Statistiquement, la chimiothérapie ne diminue pas la possibilité d'avoir une grossesse naturellement.**

Vrai  Faux  Je ne sais pas

**La congélation d'ovocytes matures avec stimulation ovarienne nécessite l'utilisation d'injections hormonales quotidiennes.**

Vrai  Faux  Je ne sais pas

**La congélation d'ovocytes matures avec Maturation *In Vitro* nécessite 12 à 15 jours avant de pouvoir être effectuée.**

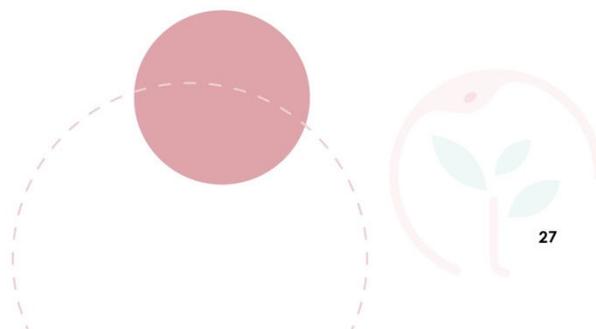
Vrai  Faux  Je ne sais pas

**La congélation de tissu ovarien nécessite une coelioscopie sous anesthésie générale.**

Vrai  Faux  Je ne sais pas

**Il n'est pas possible d'associer une congélation d'ovocytes avec Maturation *In Vitro* et un prélèvement de tissu ovarien par coelioscopie.**

Vrai  Faux  Je ne sais pas



ÉTAPE 5 : QU'EST-CE QUI EST LE PLUS IMPORTANT POUR MOI ?



**RÉFLÉCHISSEZ À CE QUI LE PLUS IMPORTANT POUR VOUS**

Cochez votre ressenti sur une échelle de 1 à 5 (un seul choix possible par question).

**Etes-vous angoissée par l'impact que peut avoir la chimiothérapie sur votre fertilité ?**

Je suis très angoissée  1  2  3  4  5 Je ne suis pas du tout angoissée

**Avez-vous envie d'avoir des enfants plus tard ?**

J'en ai envie  1  2  3  4  5 Je n'en ai pas envie

**Dans quelle mesure est-ce important pour vous d'avoir un enfant issu de vos propres ovocytes (génétiquement apparentés) ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Puis-je accepter d'avoir un enfant en ayant recours à l'assistance médicale à la procréation ?**

Je peux l'accepter  1  2  3  4  5 Je ne peux pas l'accepter

**La technique de référence en préservation de la fertilité à savoir la stimulation ovarienne nécessite l'utilisation d'hormones : est-ce un obstacle pour vous ?**

C'est un obstacle  1  2  3  4  5 Ce n'est pas un obstacle

**La technique de congélation de tissu ovarien nécessite une coelioscopie sous anesthésie générale : est-ce un obstacle pour vous ?**

C'est un obstacle  1  2  3  4  5 Ce n'est pas un obstacle



ÉTAPE 6 : QUEL SOUTIEN JE REÇOIS ?



**RÉFLÉCHISSEZ AU SOUTIEN QUE VOUS RECEVEZ  
ET À VOTRE RÔLE DANS LA PRISE DE DÉCISIONS**

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible par question).

**Avez-vous discuté de la préservation de la fertilité avec des personnes qui vous entourent ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous conseillent-elles de préserver votre fertilité ?**

- Oui  
 Non  
 Elles ne savent pas quoi me conseiller

**Ces personnes exercent-elles une pression sur vous ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous soutiennent-elles dans votre prise de décision ?**

- Oui  Non

**Quel rôle aimeriez-vous jouer personnellement concernant  
la décision d'avoir ou non une préservation de la fertilité ?**

- Je préfère prendre ma décision seule sans prendre en considération l'opinion d'autres personnes
- Je préfère avoir l'avis d'autres personnes avant de prendre ma décision
- Je préfère qu'une autre personne prenne cette décision à ma place



ÉTAPE 7 : QUEL SERAIT VOTRE CHOIX AUJOURD'HUI ?



**A L'ISSUE DE CES INFORMATIONS,  
QUEL SERAIT AUJOURD'HUI VOTRE CHOIX ?**

**Suite à ma réflexion, j'arrive à la conclusion suivante, qui ne m'engage en rien**  
(un seul choix possible).

- Je suis certaine que j'ai envie de conserver mes ovocytes matures grâce à une stimulation ovarienne préalable
- Je suis certaine que j'ai envie de conserver mes ovocytes matures grâce à la *Maturation In Vitro* seule
- Je suis certaine que j'ai envie de conserver mon tissu ovarien et mes ovocytes matures grâce à la *Maturation In Vitro*
- Je ne sais pas ce que j'ai envie de faire
- Je sais que j'ai envie de conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien mais j'hésite sur la technique à utiliser
- Je suis certaine de ne pas vouloir conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien



## LEXIQUE

**Ambulatoire** : hospitalisation sur une seule journée sauf en cas de complications.

**Échographie pelvienne** : examen indolore, non invasif, utilisant les ultrasons (échos renvoyés par les organes génitaux internes permettant de les visualiser), qui s'effectue par voie abdominale ou vaginale. Elle permet de compter les follicules ovariens (petites poches liquidiennes noires en échographie) présents dans les ovaires.

**Embryon** : aussi appelé zygote est le résultat de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde.

**Estradiol (E2)** : elle est secrétée par les follicules ovariens en réponse à la FSH.

**Follicule ovarien** : dans l'ovaire, chaque ovocyte est entouré d'une enveloppe cellulaire. L'ensemble forme un follicule ovarien.

**FSH (Follicle Stimulating Hormone)** : elle est sécrétée par l'hypophyse (petite glande située à la base du cerveau) et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Hormone Anti-Müllérienne (AMH)** : marqueur de la réserve ovarienne (stock de follicules), elle permet de prédire la réponse à la stimulation ovarienne.

**LH** : Luteinizing Hormone : sécrétée par l'hypophyse et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Ovocyte = ovule = cellule reproductrice féminine** : les ovocytes sont contenus dans les ovaires.

**Paillette** : l'ovocyte est placé dans une paillette et n'est donc pas en contact direct avec l'azote.

**Progestérone** : marqueur de l'ovulation.

**Spermatozoïde** : cellule reproductrice masculine.

**Vitrification** : technique de congélation ultra rapide autorisée en juillet 2011 lors de la révision des lois de bioéthique. Les ovocytes, en contact avec des cryoprotecteurs à forte concentration sont plongés directement dans l'azote liquide, à -196 °C. On obtient ainsi une grande vitesse de congélation qui permet d'éviter la formations de cristaux de glace dans l'ovocyte et donc l'altération de sa structure.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejertsen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47(4):545-9.

[2] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1131-40.

[3] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shuliah SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):465-9.

[4] Hamy AS, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, Hocini H, Tournant B, Perret F, Bonfils S, Charvériat P, Lacorte JM, Espie M. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2016 Mar;32(3):299-307.

[5] Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 12;4:CD001431.

[6] Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Aides à la décision dans un processus de décision partagée entre médecin et patient (shared decision making) *Revue d'Evidence-Based Medicine Minerva*. 2018 Volume 17 Numéro 6 Page 79-83.

[7] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 2009;30(5):465-493.

[8] Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5(11):e8772.

[9] te Velde ER, Pearson PL 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141-154.

[10] Meiw D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.

[11] Blumenfeld ZI. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):379-90.

[12] Donnez J, Martínez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Derylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct;12(5):519-35.

[13] Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC, Pedrosa ML, Martins BO, Furtado MH, Lamaita RM, Ferreira MCF. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):244-252.

[14] Ruess ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timar-Tritsch I 1996 Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet-Gynecol* 174:624.

[15] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170-5.

[16] Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99:1469-75.

[17] van Rooij JA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP 2002 Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 17:3065-3071.

[18] Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM 2002 Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 77:468-471.

[19] Knauff EA, Ejkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC 2009 Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 94:786-792.

[20] Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril* 2013;99:1485-95.

[21] Kirt JD et al. Fertility Issues in Cancer Survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):119-134.

[22] Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735-49.

[23] De Vos M, Smiltz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014;384:1302-10.

[24] Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016;105(3):755-64.e8.

[25] Brook PF, Radford JA, Shalef SM, Joyce AD, Gosden RG. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril* 2001;75(2):269-74.

[26] Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99(7):1994-9.

[27] Grynberg M et al. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertility and Sterility*. 2013;99(5):1182-1188.

[28] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.

[29] Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:422-34.

[30] Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep;25(9):2239-46.

[31] Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of humans oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):536-54.

[32] Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(6):1606-12.

[33] Doyle JO, Richter K, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):459-66.e2.

[34] Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;102(4). 1006-1015.e4.

[35] Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;99(5):1182-8.

[36] Grynberg M, Paulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. 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* 2016;31(3):623-9.

[37] Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVF followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):566-71.

[38] Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012;98(2):355-61.

[39] Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):885-91.

[40] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(3):663-6.

[41] Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril* 2009;92(2):458-63.

[42] Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99(6):1503-13.

[43] von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy — a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Euro J Cancer Oxf Engl* 2009;45(9):1547-53. 1990.

[44] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129-36

[45] Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104:1097-8.

[46] Rienzi L, Gracia C, Maggiali R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139-55

[47] Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1195-6.

[48] Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.

[49] Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women's Health* 2009;18(3):311-9.

[50] Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553-61.

NOTES PERSONNELLES

Horizontal lines for notes on the left and right sides of the page.

CONTACT

✉ alexandra.benoit@aphp.fr  
[www.fertielp-onco.com](http://www.fertielp-onco.com)



**HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, AP-HP**  
Service de Médecine de la Reproduction  
et Préservation de la Fertilité  
157, rue de la Porte de Trivaux  
92141 CLAMART

**ANTICIPE INSERM 1086**  
Centre Régional de Lutte contre le Cancer  
François Baclesse  
3, avenue du Général Harris  
14000 CAEN

**Éditeurs du contenu :** Alexandra BENOIT, sage-femme, doctorante en recherche clinique, innovation technologique et santé publique, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086, Hôpital Antoine Béclère

Pr Michaël GRYNBERG, PU-PH, Médecin de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Antoine Béclère

Pr Grégoire MOUTEL, PU-PH, Médecine légale et éthique en santé, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086

Toute représentation ou reproduction, totale ou partielle, permanente ou temporaire, sur un support informatique et/ou papier, et par quelque procédé que ce soit (notamment par voie de framing\*), de l'un ou l'autre des éléments du Site ou illustrations, est interdite, et constitue un acte de contrefaçon, qui pourra entraîner des condamnations civiles et/ou pénales. Il est rappelé que les illustrations présentes sur le site sont considérées comme des œuvres de l'esprit bénéficiant de la protection au titre du droit d'auteur. Toute utilisation non autorisée de l'une ou l'autre des photographies est constitutive d'un acte de contrefaçon comme le prévoit l'article L335-3 du Code de la propriété intellectuelle.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Copyright 2018 FertiEiIP / tous droits réservés • A. BENOIT / M. GRYNBERG / G. MOUTEL

Mise à jour le 3 septembre 2018 • Conception graphique : Site Pimicom. • Conception des illustrations : madamestef.com

Réalisé avec le soutien de l'Agence de la Biomédecine

### V.2.3.3 Outil MAGNOLIA

L'outil MAGNOLIA est destiné aux jeunes patientes de 18 à 40 ans, ayant un diagnostic récent de cancer du sein, n'ayant pas encore débuté les traitements du cancer et pour lesquelles l'équipe oncologique a émis une contre-indication à l'utilisation d'injections hormonales.

Il est consultable par les patientes avant la consultation de PF et donne des informations sur la consultation de PF, sur la finalité d'un outil d'aide à la décision, sur la physiologie ovarienne, les conséquences de traitements du cancer du sein sur la fertilité, les options de PF disponibles. Une feuille de travail personnelle est disponible à la fin de l'outil d'aide à la décision et leur permettra de vérifier leurs connaissances, dégager leurs préférences, s'assurer du soutien qu'elles ont et émettre un choix vis-à-vis de la PF. L'option de conservation d'ovocytes avec stimulation ovarienne préalable ne serait donc pas proposée dans cet outil.

Les patientes ont également accès à cet outil de leur domicile avec les codes d'accès qui leur seront fournis à l'issue de la consultation de PF.

L'outil MAGNOLIA est présenté ci-après sous la forme d'un livret pour être facilement consultable.

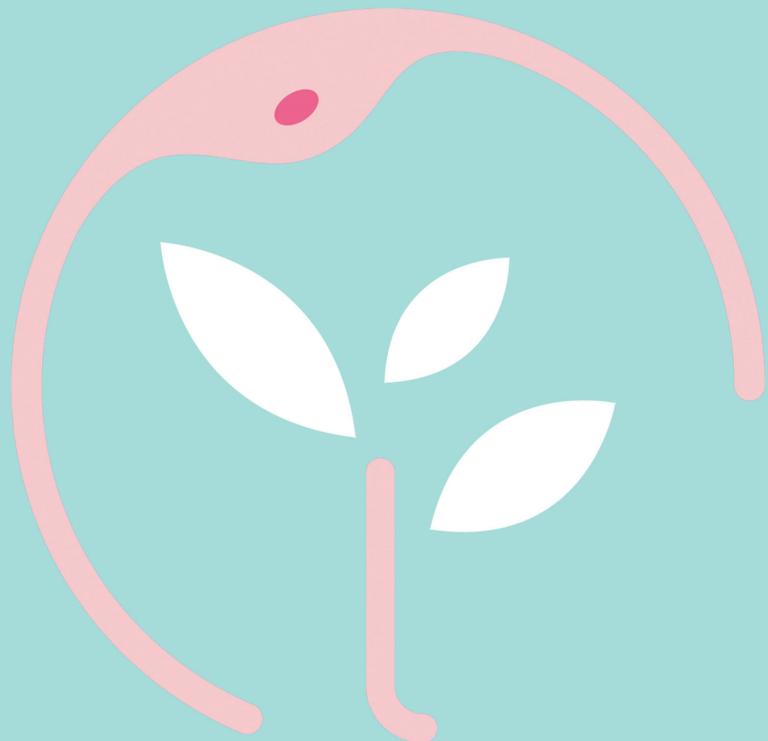


[www.fertiellp-onco.com](http://www.fertiellp-onco.com)

# Fertiell'P<sup>®</sup>

Comprendre pour mieux choisir

MAGNOLIA : L'outil d'aide à la prise de décision pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, à utiliser pendant et après la consultation de préservation de la fertilité, en cas de contre-indication à une stimulation ovarienne.



## SOMMAIRE

### Introduction

Qu'est-ce qu'un outil d'aide à la prise de décision ?

### Etape 1 : Elargir mes connaissances sur le cancer du sein et la fertilité

Appareil génital de la femme et cycle ovarien

Déclin naturel de la fertilité

Impact des traitements du cancer du sein sur la fertilité

Grossesse après le cancer du sein

### Etape 2 : Quelles sont les options possibles dans ce contexte ?

**Option 1 : conserver mes ovocytes matures avec Maturation *In Vitro* (MIV) préalable**

**Option 2 : conserver mon tissu ovarien et mes ovocytes matures avec MIV préalable**

La congélation ovocytaire et/ou embryonnaire envisageable avec les options 1,2 ou 3

L'utilisation des ovocytes et/ou des embryons congelés

L'utilisation du tissu ovarien congelé

**Option 3 : ne pas conserver mes ovocytes et/ou mon tissu ovarien**

#### Informations complémentaires

Les agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie

Le don d'ovocytes et l'adoption

#### Témoignages de patientes

### Etape 3 : Comparer mes options

### Etape 4 : Tester mes connaissances

### Etape 5 : Qu'est-ce qui est le plus important pour moi ?

### Etape 6 : Quel soutien je reçois ?

### Etape 7 : Suis-je prête à faire mon choix ?

### Lexique

### Bibliographie

## INTRODUCTION

On vient de vous diagnostiquer un cancer du sein qui nécessitera peut-être un traitement par chimiothérapie et/ou hormonothérapie.

Ces traitements peuvent avoir des conséquences directes ou indirectes sur le fonctionnement de vos ovaires et ainsi avoir un effet délétère sur votre future fertilité. En effet, l'infertilité et la ménopause précoce peuvent être deux conséquences à long terme des traitements du cancer du sein.

Cependant, actuellement, nous ne savons pas définir le taux d'infertilité après les traitements du cancer du sein. En effet, les taux de grossesses naturelles rapportés dans la littérature après un cancer du sein varient actuellement entre 3 et 13% [1-4].

Depuis quelques années, se sont développées des techniques dites de "préservation de la fertilité" destinées à augmenter les chances d'avoir un enfant avec ses propres ovocytes à l'issue de la guérison.

Il est à ce jour impossible de vous dire si vous pourrez concevoir un enfant naturellement à l'issue de vos traitements.

Vous avez été reçue en consultation

d'oncofertilité à l'hôpital Antoine Bécclère par un gynécologue, un biologiste de la reproduction et une sage-femme. Il est possible dans votre situation de vous proposer de conserver vos ovocytes et/ou votre tissu ovarien si vous le souhaitez.

Cependant, l'équipe oncologique contre-indique un prélèvement d'ovocytes avec stimulation ovarienne préalable dans votre situation, nous ne pouvons donc pas vous proposer cette technique de préservation de la fertilité.

L'outil d'aide à la prise de décision ci-après va vous aider à comprendre toutes les options disponibles et les conséquences de chacune de ces options et ainsi pouvoir clarifier vos valeurs en considérant l'importance que vous accordez aux risques et aux bénéfices de chaque option.

Vous pouvez modifier votre décision à n'importe quel moment de la prise en charge.

Attention, cet outil d'aide à la prise de décision n'a pas pour vocation à remplacer une consultation avec une équipe spécialiste de la préservation de la fertilité [5-6].



## APPAREIL GÉNITAL DE LA FEMME ET CYCLE OVARIEN

L'appareil génital féminin comprend les ovaires, l'utérus, les trompes, le vagin et les organes génitaux externes (figure 1).

Le cycle ovarien est constitué de 2 phases :

- la phase folliculaire : phase de maturation des follicules (avant l'ovulation),
- la phase lutéale : phase de préparation de l'endomètre pour une éventuelle nidation.

Les 2 ovaires présentent une double fonction :

- « endocrine » : production d'hormones, importantes pour la qualité de vie et la protection osseuse et cardio-vasculaire ;
- « exocrine » : production des ovocytes.

Les ovocytes (ou ovules) existent au sein des 2 ovaires à différents stades de maturation et sont contenus dans une structure (poche liquidienne) appelée follicule (figure 2). Chaque follicule contient un seul ovocyte, quel que soit son degré de maturité [7].

La femme naît avec un nombre définitif de follicules primordiaux qui constituent « la réserve ovarienne » [8] et qui contiennent chacun un ovocyte immature (figure 3).

En permanence depuis l'enfance et indépendamment de l'activité hormonale, un certain nombre d'entre eux vont rentrer en croissance jusqu'à un stade appelé follicule antral.

Ces follicules antraux mesurant 2 à 9 mm de diamètre sont visibles en échographie. L'ovocyte à l'intérieur du follicule est quant à lui toujours immature et non visible.

En moyenne, 10 à 30 follicules antraux issus du stock de follicules primordiaux, entrent en compétition pour qu'un seul d'entre eux atteigne le stade de follicule dominant (15-20 mm de diamètre). Ce dernier contient un ovocyte devenu mature qui possède toutes les capacités à être fécondé par le spermatozoïde après l'ovulation. Les follicules antraux qui ne sont pas arrivés au stade de dominant vont regresser et se détruire.

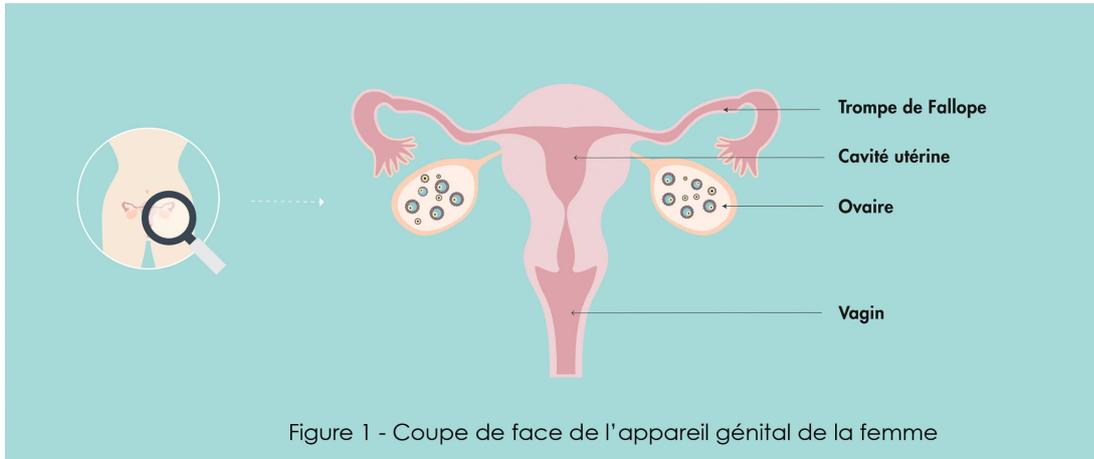


Figure 1 - Coupe de face de l'appareil génital de la femme

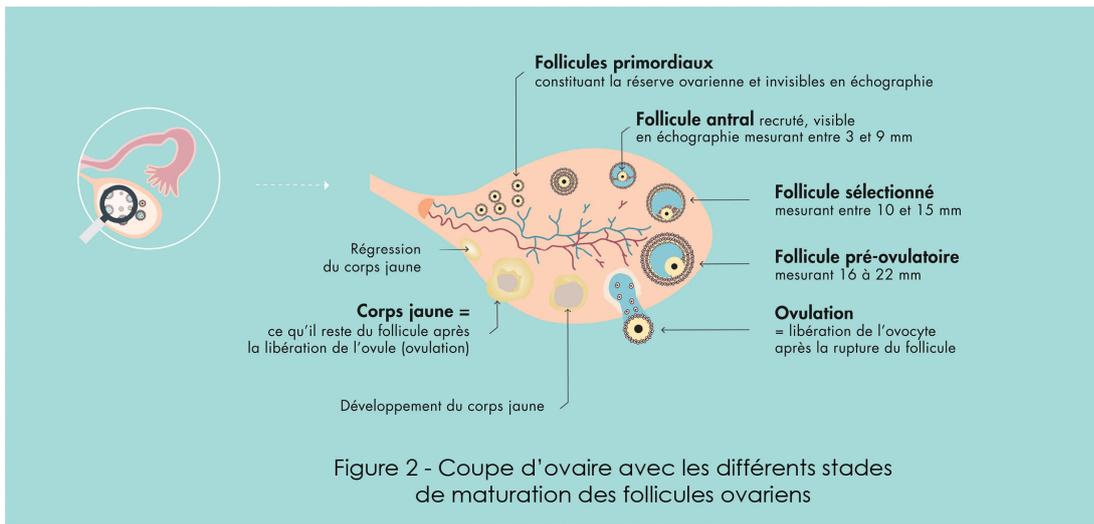


Figure 2 - Coupe d'ovaire avec les différents stades de maturation des follicules ovariens

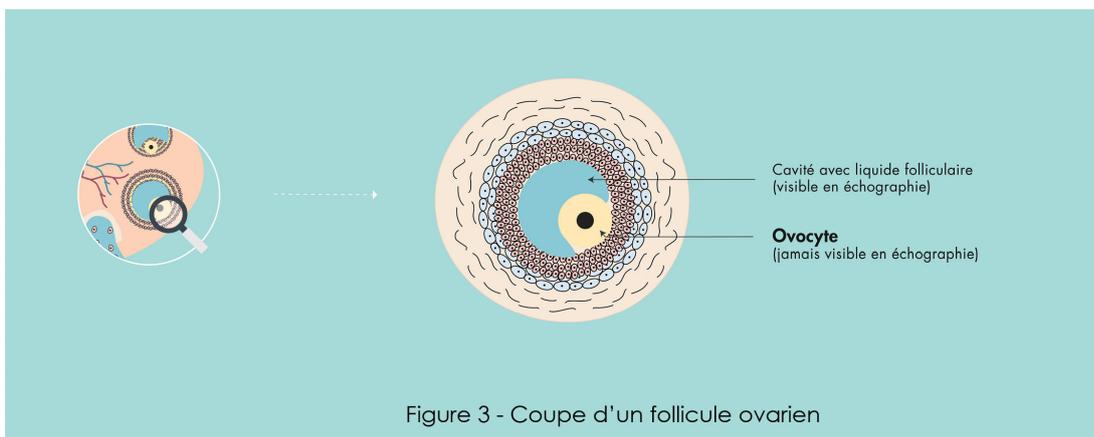
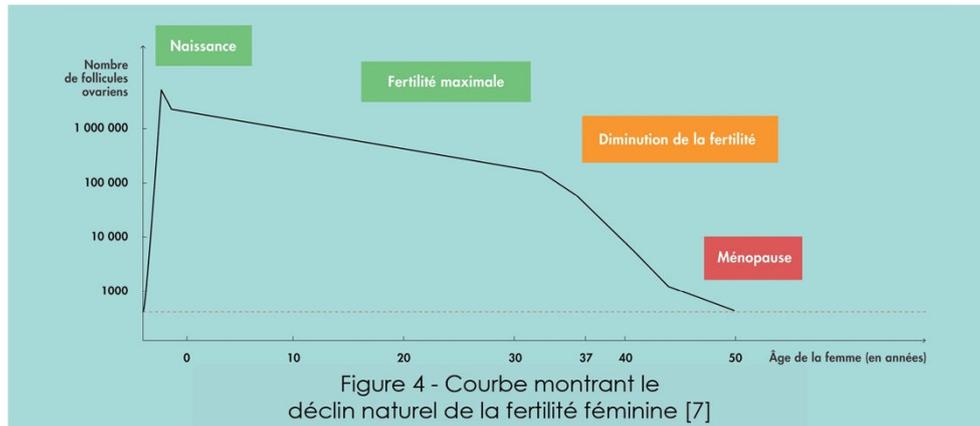


Figure 3 - Coupe d'un follicule ovarien

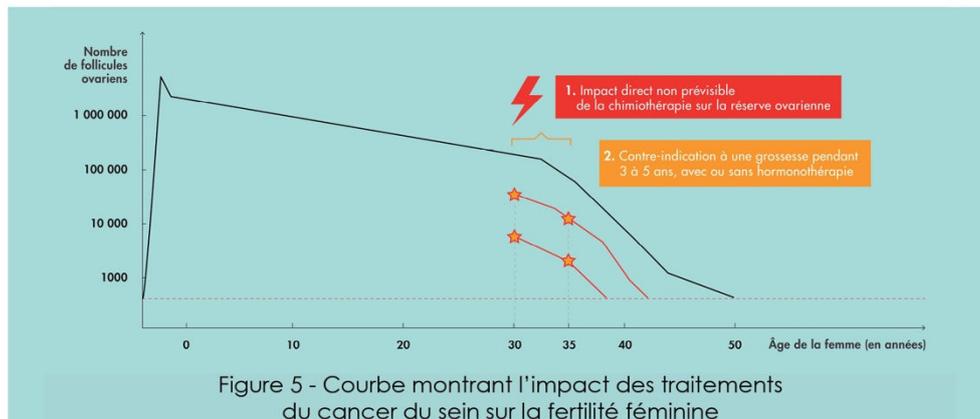
### DÉCLIN NATUREL DE LA FERTILITÉ

Ainsi, le stock de follicules primordiaux va diminuer progressivement pour devenir quasiment nul à l'âge de la ménopause (figure 4) [7]. Parallèlement à cette baisse quantitative de

follicules, va se produire une baisse progressive de la qualité des ovocytes, en particulier à partir de l'âge de 35 ans [7-9].



### IMPACT DES TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN SUR LA FERTILITÉ



La prise en charge du cancer du sein peut impacter la fonction ovarienne de la femme par deux mécanismes (figure 5) :

- La toxicité directe de la chimiothérapie (appelée gonadotoxicité) se manifeste en détruisant une partie du stock de follicules et ainsi entraîner un vieillissement ovarien prématuré [10]. En fonction de la quantité de follicules de départ et l'importance de la toxicité de la chimiothérapie [11-12] et de son âge, une femme pourra présenter une aménorrhée chimio-induite, c'est-à-dire une insuffisance ovarienne prématurée pouvant conduire selon

son importance à une infertilité voire une stérilité en cas de ménopause. Dans un certain nombre de cas, cette aménorrhée peut être transitoire et par conséquent réversible.

- La nécessité de différer un éventuel projet de grossesse pendant 3 à 5 ans (en fonction de l'indication ou non d'une hormonothérapie). Après un traitement contre le cancer du sein, la grossesse est contre indiquée durant cette période, la femme continuera à subir le déclin physiologique de sa fonction ovarienne (quantitatif et qualitatif).

## GROSSESSE APRÈS LE CANCER DU SEIN

Il est souvent conseillé aux femmes d'attendre une période de 3 à 5 ans en fonction du type de cancer après le diagnostic de cancer du sein avant de mener à bien une grossesse. Les chances de grossesse naturelle après un cancer du sein ne sont pas évaluables. La littérature décrit 3 à 13 % de grossesses naturelles après un cancer du sein mais ces chiffres sont à prendre avec précaution [1-4]. En effet, il a été montré qu'environ 50 % des femmes non ménopausées ayant des antécédents de cancer du sein souhaitent une grossesse dans le futur. Dans

l'ensemble, les études publiées sur l'impact de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein sont rassurantes. Elles suggèrent que la grossesse après un cancer du sein n'augmente pas le risque de récurrence de la maladie chez la femme [13].

Nous vous proposerons un suivi régulier annuel afin de suivre l'évolution de votre fonction ovarienne après les traitements du cancer, en collaboration avec l'équipe oncologique.

S'il n'existe actuellement aucun marqueur de la qualité des ovocytes (et donc de fertilité), il est possible d'estimer la réserve ovarienne d'une femme, par des outils échographiques [14] et des tests sanguins [15]. Une échographie pelvienne a été effectuée lors de la consultation et a permis de compter le nombre de follicules antraux présent sur chacun des ovaires (figure 6).

Une prise de sang a été également effectuée et a permis le dosage sanguin de certaines hormones :

- FSH,
- Estradiol,
- LH,
- Progestérone,
- Hormone Anti-Müllérienne (AMH).

L'AMH est corrélée au nombre de follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne. Elle constitue donc le meilleur marqueur hormonal de prédiction de la réserve ovarienne [16-19]. Elle n'est en aucun cas un marqueur de la fertilité.

COMMENT  
ÉVALUER  
DE MANIÈRE  
QUANTITATIVE  
LA RÉSERVE  
OVARIIENNE D'UNE  
FEMME ?

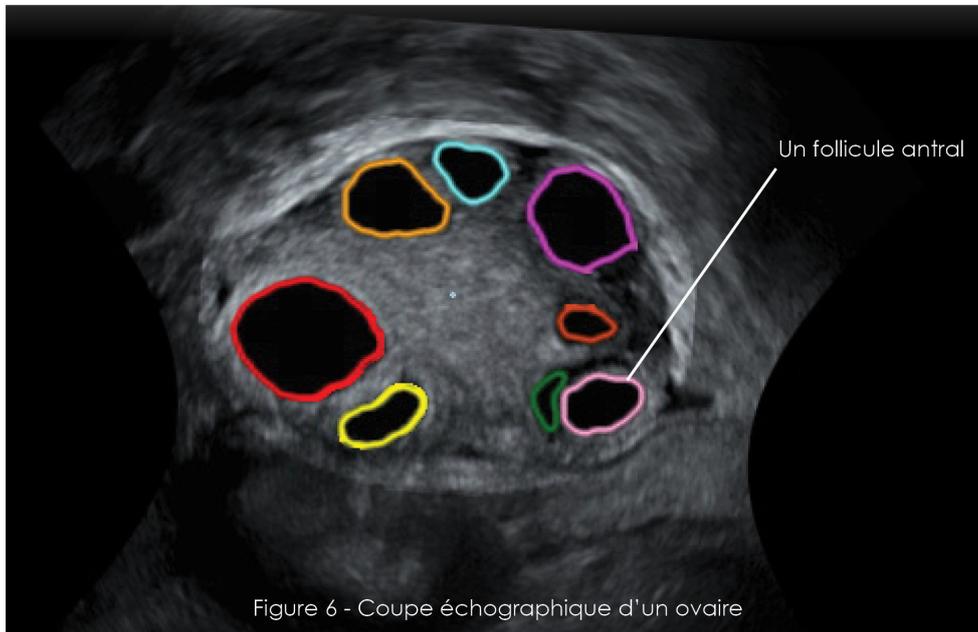


Figure 6 - Coupe échographique d'un ovaire

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?



OPTION 1

### CONSERVER MES OVOCYTES MATURES

Avec Maturation *In Vitro* (MIV)  
préalable

Technique expérimentale

OPTION 2

### CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO*

Avec Maturation *In Vitro* (MIV)  
préalable

Technique expérimentale

OPTION 3

### NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN





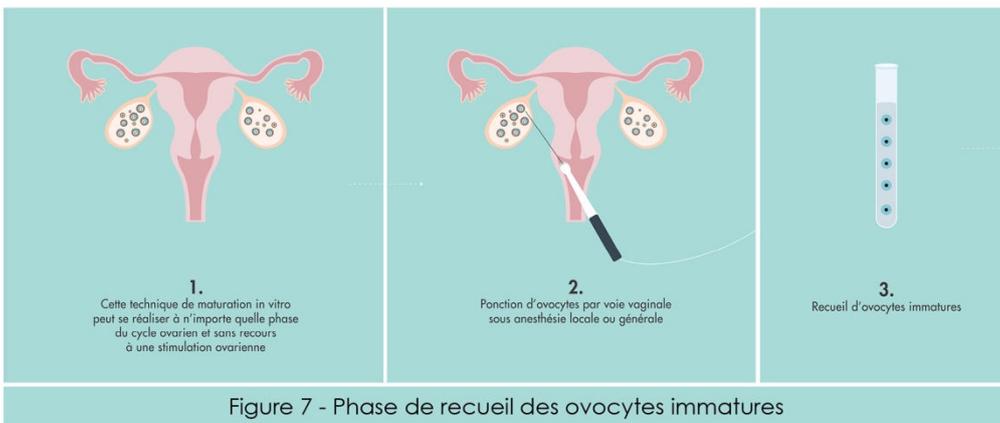
### OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV) PRÉALABLE

La MIV consiste à ponctionner des follicules ovariens qui n'ont reçu aucun traitement hormonal pour les faire grossir. Ils contiennent chacun un ovocyte immature qui sera prélevé et mûré *In Vitro* au laboratoire. Cette technique permet également de congeler et conserver des ovocytes matures qui pourront, si besoin, être décongelés et fécondés *In Vitro*.

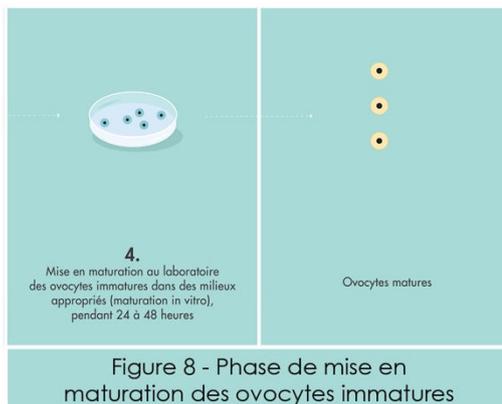
#### PRINCIPE

Recueil d'ovocytes immatures, à partir des follicules antraux non stimulés [20].

#### SON DÉROULEMENT

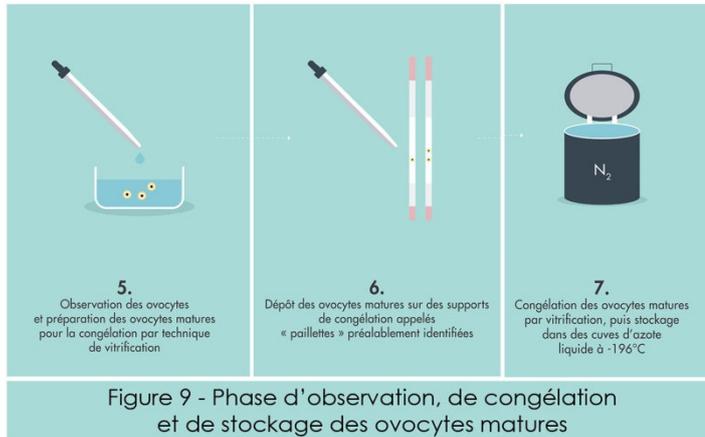


Les ovocytes immatures sont recueillis par une ponction par voie naturelle (transvaginale) écho-guidée, sous anesthésie locale ou générale (figure 7). Cette ponction dure entre 30 et 40 minutes et est réalisée en hospitalisation ambulatoire.



Les ovocytes immatures sont mis en maturation au laboratoire pendant 24 à 48 heures dans un milieu enrichi avec votre propre sérum (figure 8).

## OPTION 1 : CONSERVER MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION *IN VITRO* (MIV) PRÉALABLE



Seuls les ovocytes matures sont congelés (figure 9).

### AVANTAGES

Cette technique ne nécessite pas de traitement hormonal préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures, à n'importe quel moment du cycle [21].

L'utilisation des ovocytes congelés en FIV ne nécessite pas de nouvel acte chirurgical.

### LIMITES

Le recueil des ovocytes reste relativement aléatoire (en moyenne 45-50 % des follicules ponctionnés conduiront à l'obtention d'un ovocyte immature).

Il peut arriver qu'aucun ovocyte ne soit récupéré lors de la ponction, on parle alors de "ponction blanche".

Tous les ovocytes recueillis n'arrivent pas à maturité au laboratoire (environ 60 %) [22]. Il est possible qu'à l'issue de la procédure, aucun ovocyte ne puisse être congelé.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, le prélèvement d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus.

### EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Les complications liées à la ponction d'ovocytes sont extrêmement rares (moins de 1 pour 1000) :

- complications hémorragiques (plaie d'un vaisseau sanguin),
- complications infectieuses (infections vaginales, abcès de l'ovaire),
- plaie d'un organe (uretère ou intestins).

### RÉSULTATS

Cette technique a été initialement développée pour des femmes ayant un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne très élevé (follicules antraux présents en très grand nombre). Le potentiel des ovocytes maturés *In Vitro* semble moins important que celui d'ovocytes recueillis après stimulation ovarienne. En d'autres termes, les chances de grossesse sont moindres après MIV qu'après stimulation. La MIV est encore considérée comme expérimentale pour ce qui est de son application en oncofertilité [23-24].

Il n'a pas été observé plus de malformations chez les enfants issus d'une technique de MIV que chez les enfants issus d'une congélation avec stimulation ovarienne [25].



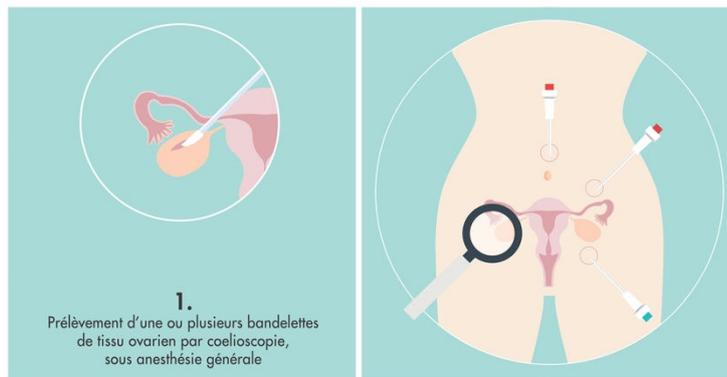
## OPTION 2 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV)

Cette technique permet de **congeler et conserver des fragments de tissu ovarien** qui pourront, si besoin, être décongelés et puis greffés dans le but d'obtenir une reprise de la fonction ovarienne et endocrine. On associe volontiers cette technique au prélèvement d'ovocytes immatures avec MIV préalable [26] comme présenté auparavant.

### PRINCIPE

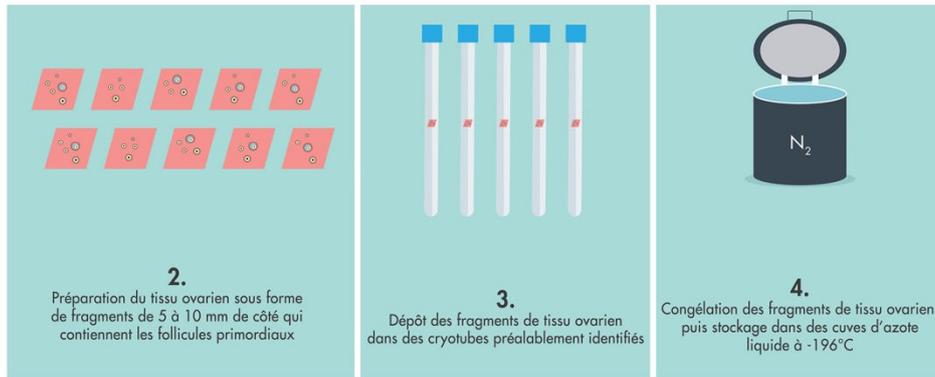
Technique encore **expérimentale** dont le but est de congeler les **follicules** primordiaux contenus dans des fragments de tissu ovarien. Le prélèvement de toute ou partie de l'ovaire est réalisé par **coelioscopie** sous anesthésie générale.

### SON DÉROULEMENT



1. Prélèvement d'une ou plusieurs bandelettes de tissu ovarien par coelioscopie, sous anesthésie générale

Figure 10 - Phase de prélèvement chirurgical par coelioscopie sous anesthésie générale de tout ou partie de l'ovaire



2. Préparation du tissu ovarien sous forme de fragments de 5 à 10 mm de côté qui contiennent les follicules primordiaux

3. Dépôt des fragments de tissu ovarien dans des cryotubes préalablement identifiés

4. Congélation des fragments de tissu ovarien, puis stockage dans des cuves d'azote liquide à -196°C

Figure 11 - phase de préparation, congélation et stockage du tissu ovarien

Des petits fragments de 1 cm<sup>2</sup> de corticale ovarienne (portion superficielle de l'ovaire), contenant des follicules primordiaux, seront découpés et congelés.

Cette intervention se déroule en ambulatoire et nécessite donc une hospitalisation de jour.

## OPTION 2 : CONSERVER MON TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES AVEC MATURATION IN VITRO (MIV)

### AVANTAGES

Cette technique ne nécessite pas de traitement préalable et peut être réalisée en moins de 48 heures.

Cette technique est applicable en particulier chez les femmes qui présentent une contre-indication à la stimulation ovarienne et peut être proposée en complément de la vitrification ovocytaire par MIV [26].

C'est la seule technique à pouvoir permettre la reprise d'une fonction ovarienne après auto greffe à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses naturelles ou éventuellement médicalement assistées [27].

Plusieurs grossesses peuvent être obtenues.

### LIMITES

Cette technique n'est pas recommandée au-delà de l'âge de 37 ans en raison de l'incertitude quant à son efficacité, liée à la réserve ovarienne altérée physiologiquement et au pourcentage élevé de perte folliculaire au cours de la l'auto greffe [28].

L'utilisation du tissu ovarien congelé nécessite la pratique d'une auto greffe avec une intervention chirurgicale supplémentaire pour la greffe.

En cas de réserve ovarienne trop altérée avant le début des traitements anti-cancéreux, la congélation de tissu ovarien associé à la ponction d'ovocytes immatures ne pourra pas vous être proposée compte tenu des trop faibles bénéfices attendus [29].

Il existe un risque théorique de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe de tissu ovarien. Ce risque est considéré comme très faible en cas de cancer du sein excepté dans les stades métastatiques de la maladie où cette technique ne vous sera pas proposée.

### EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Les effets secondaires concernent surtout l'anesthésie générale (nausées, vomissements, somnolence) et les douleurs post-opératoires.

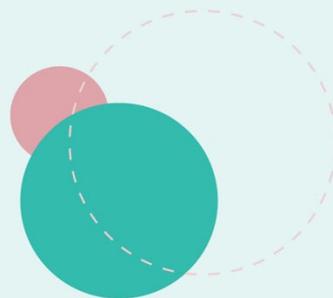
Les complications liées à la coelioscopie sont rares :

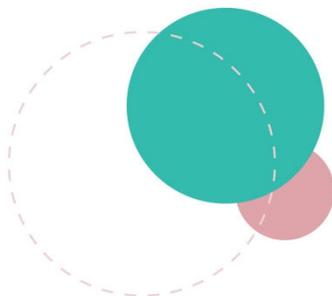
- complications hémorragiques,
- complications infectieuses,
- plaie d'un organe (uretère ou intestins), pouvant nécessiter une reprise chirurgicale voire une transfusion sanguine,
- risques thromboemboliques (phlébite ou embolie pulmonaire).

### RÉSULTATS

Concernant la congélation de tissu ovarien, actuellement, les techniques de greffe en vue d'une restauration de la fonction ovarienne sont encore considérées par la loi comme expérimentales.

Plus de 150 enfants sont nés dans le monde (environ 30 % de grossesse/greffe). Le taux moyen de naissances vivantes est de 23 % [27] [30]





### LA CONGÉLATION OVOCYTAIRE ET/OU EMBRYONNAIRE ENVISAGEABLE AVEC LES OPTIONS 1, 2 OU 3

Lorsqu'une femme est en couple, et a fortiori lorsqu'un projet parental était envisagé à plus ou moins court terme, la question du choix de la technique à privilégier se pose. La technique de congélation des embryons réalisée depuis plus de 30 ans est accessible et maîtrisée, avec des données à long terme sur le devenir des enfants qui sont globalement bien connues et rassurantes [31-32].

En revanche, il est nécessaire d'avoir conscience que la cryoconservation embryonnaire implique en réalité un couple et que l'ensemble des décisions concernant les embryons doit être prises conjointement. Notamment, en cas de séparation du couple ou de décès du conjoint, la loi interdit, à ce jour, la décongélation des embryons en vue d'un transfert pour l'obtention d'une grossesse.

### L'UTILISATION DES OVOCYTES ET/OU DES EMBRYONS CONGELÉS

Elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but est de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

Une fois l'utérus prêt, les ovocytes seront décongelés puis mis en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint, dans le cadre d'une FIV. Si l'on obtient des embryons, un ou deux seront replacés dans l'utérus. Les éventuels embryons surnuméraires pourront être congelés en vue de tentatives ultérieures (échec ou autre désir d'enfant).

Après discussion avec l'équipe oncologique, elle nécessitera une préparation de votre utérus à partir de traitements hormonaux, dans le but de rendre l'utérus compatible avec l'implantation d'un embryon.

### L'UTILISATION DU TISSU OVARIEN CONGELÉ

Après traitement du cancer, en cas de perte de la fonction ovarienne post-chimiothérapie, le tissu ovarien congelé sera décongelé puis greffé.

La greffe de tissu ovarien permet la reprise d'une fonction ovarienne à la fois endocrine et exocrine, avec des possibilités de grossesses obtenues naturellement ou après Assistance Médicale à la Procréation (AMP).



**OPTION 3 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

Le principe  
de ne pas conserver des ovocytes  
et/ou du tissu ovarien congelé consiste à débuter les  
traitements du cancer du sein sans  
congélation préalable.

**OPTION 3 : NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES  
ET/OU MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN**

La mise en place de telles techniques n'est absolument pas obligatoire et certaines femmes ne ressentent pas le besoin de congeler leur ovocytes et/ou du tissu ovarien avant le début des traitements du cancer du sein.

ETAPE 2 : QUELLES SONT LES OPTIONS POSSIBLES POUR PRÉSERVER MA FERTILITÉ DANS CE CONTEXTE ?





## LA PROTECTION OVARIENNE PAR LES AGONISTES DE LA GnRH PENDANT LA CHIMIOTHÉRAPIE

L'objectif de l'administration d'agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) en cours de chimiothérapie est d'empêcher une glande au niveau du cerveau de fabriquer des hormones qui stimulent les ovaires, afin de protéger le stock de follicules primordiaux [48].

L'utilisation de ces traitements en cours de chimiothérapie reste très controversée, de même que leur efficacité [49-50]. En dépit de quelques travaux encourageants, il n'y a actuellement aucun argument pour les proposer en systématique en vue d'une préservation de la fertilité. Il n'est pas envisageable aujourd'hui de proposer cette protection comme une technique de préservation de la fertilité à part entière.

Cependant, les agonistes de la GnRH pourraient constituer une bonne méthode contraceptive, sans saignements vaginaux.

## LE DON D'OVOCYTE ET L'ADOPTION

Si vous ne souhaitez pas avoir recours à une ou des techniques de préservation de la fertilité, si l'utilisation ultérieure par vous-même de vos gamètes ne permettait pas d'avoir une grossesse, ou bien si une grossesse naturelle ne venait pas, d'autres possibilités pourraient s'offrir à vous pour mener à bien votre projet parental.

### LE DON D'OVOCYTES

Le don d'ovocytes est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation à laquelle vous pourriez avoir recours si vos ovaires ne fonctionnent plus. Cette technique consiste pour une femme « donneuse » à faire don de ses ovocytes au profit d'un couple en vue d'une Fécondation In Vitro (FIV).

Le don d'ovocytes en France est :

- Volontaire, excluant tout lien de subordination,
- Anonyme, avec absence de filiation entre la donneuse et l'enfant qui pourrait être issu de ce don et
- Gratuit

A ce jour, le couple receveur doit être composé d'un homme et d'une femme, tous deux vivants et "en âge de procréer".

### L'ADOPTION

L'adoption, c'est la rencontre de deux histoires.

Toute adoption est la rencontre entre un enfant qui n'a pas ou plus de famille susceptible de le prendre en charge et des adoptants qui expriment leur désir d'être parents.

L'adoption répond donc à la fois à l'attente légitime pour un enfant d'avoir une famille et au souhait pour l'adoptant de consacrer son affection à un enfant. L'enfant privé de milieu familial est confié à des parents adoptants en vue de former une famille.

L'adoption est une mesure de protection de l'enfance.





## TÉMOIGNAGES

**Anna, 37 ans**

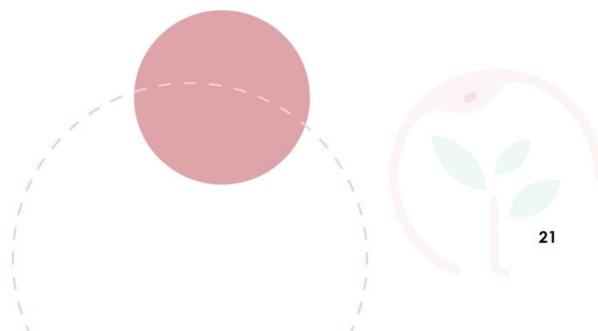
Pas facile d'apprendre qu'on va devoir se battre avec un cancer alors qu'on entame un parcours de PMA. En quelques jours, les priorités de vie de mon couple ont changées complètement de direction. Mais quel soulagement d'avoir été si bien guidé et pris en charge par les équipes de PMA qui nous ont proposé immédiatement une préservation de la fertilité.

Très rapidement les démarches ont été faites et en quelques semaines nos embryons et ovocytes étaient préservés. Grâce à cette étape, j'ai pu me consacrer pleinement et sereinement à mes traitements de chimiothérapie et radiothérapie tout en gardant l'espoir d'une maternité future.

**Elise 36 ans**

J'ai déjà une fille âgée de 8 ans avec un précédent conjoint. J'avais évoqué le sujet de la préservation de la fertilité avec mon oncologue. Et comme mon compagnon n'a pas d'enfant (moi, je n'en voulais plus, mais je me laissais le choix de changer d'avis pour mon compagnon), je voulais aller au bout du processus avec lui pour avoir son avis définitif sur le sujet.

L'annonce du cancer a été un tsunami. Je me remets difficilement de cette épreuve. La consultation de préservation de la fertilité m'a permis d'avoir les informations et de faire un choix après. J'ai cependant refusé la préservation de la fertilité car j'avais peur de la douleur, peu de certitude d'avoir des ovules congelés. Cela représentait trop de choses négatives pour un compagnon qui ne souhaite pas d'enfant. Cependant, j'ai pris ma décision en pleine conscience pour ne pas regretter.





	CONSERVER MES OVOCYTES MATURES GRÂCE À LA MIV	CONSERVER MES FRAGMENTS DE TISSU OVARIEN ET MES OVOCYTES MATURES GRÂCE À LA MIV	NE PAS CONSERVER MES OVOCYTES ET/OU MON TISSU OVARIEN
Traitement	- Aucun	- Aucun	- Aucun
Principe	- Congeler mes ovocytes matures grâce à la MIV	- Congeler mes fragments de tissu ovarien et des ovocytes matures grâce à la MIV	- Aucun
Coût	- Pris en charge par a Sécurité Sociale	- Pris en charge par a Sécurité Sociale	- Aucun
Technique	- Ponction d'ovocytes	- Coelioscopie et ponction d'ovocytes	- Aucune
Inconvénients	- Technique Expérimentale - Nécessite une réserve ovarienne suffisante	- Technique expérimentale - Nécessite une réserve ovarienne suffisante - Nécessite une chirurgie supplémentaire (coelioscopie) et une anesthésie générale obligatoire	- En cas d'absence de conception naturelle après les traitements du cancer du sein, les seules alternatives pour avoir un enfant seront le don d'ovocytes ou l'adoption - Impossibilité de revenir sur sa décision lorsque le traitement de chimiothérapie a débuté
Avantages	- Peut être réalisée rapidement (24 à 48 heures) - Pas d'injections d'hormones - Absence de regret post traitements du cancer du sein	- Peut être réalisée rapidement (24 à 48 heures) - Pas d'injections d'hormones - Reprise éventuelle d'une fonction endocrine - Absence de regret post traitements du cancer du sein	- Ne pas subir d'intervention supplémentaire - Éviter le recours à des techniques d'AMP et ne pas s'exposer à toutes leurs incertitudes et à la pénibilité des traitements ou des interventions



### QU'AVEZ-VOUS COMPRIS ET RETENU ?

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible).

Statistiquement, la chimiothérapie ne diminue pas la possibilité d'avoir une grossesse naturellement.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

La congélation d'ovocytes et/ou de tissu ovarien me permettra avec certitude d'obtenir une grossesse en cas d'utilisation.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

La congélation d'ovocytes matures avec *Maturation In Vitro* nécessite 12 à 15 jours avant de pouvoir être effectuée.

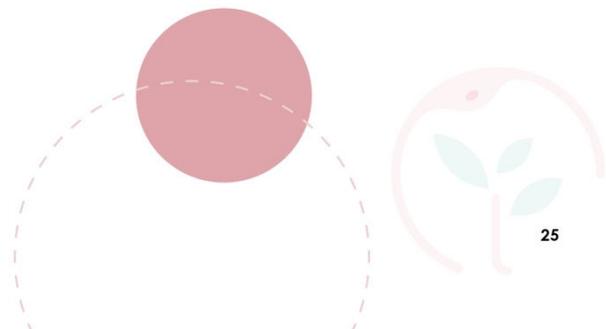
Vrai  Faux  Je ne sais pas

Le prélèvement de tissu ovarien nécessite une coelioscopie sous anesthésie générale.

Vrai  Faux  Je ne sais pas

Il n'est pas possible d'associer un prélèvement d'ovocytes immatures à un prélèvement de tissu ovarien par coelioscopie.

Vrai  Faux  Je ne sais pas



ÉTAPE 5 : QU'EST-CE QUI EST LE PLUS IMPORTANT POUR MOI ?



**RÉFLÉCHISSEZ À CE QUI LE PLUS IMPORTANT POUR VOUS**

Cochez votre ressenti sur une échelle de 1 à 5 (un seul choix possible par question).

**Etes-vous angoissée par l'impact que peut avoir la chimiothérapie sur votre fertilité ?**

Je suis très angoissée  1  2  3  4  5 Je ne suis pas du tout angoissée

**Avez-vous envie d'avoir des enfants plus tard ?**

J'en ai envie  1  2  3  4  5 Je n'en ai pas envie

**Dans quelle mesure est-ce important pour vous d'avoir un enfant issu de vos propres ovocytes (génétiquement apparentés) ?**

C'est très important  1  2  3  4  5 Ce n'est pas important

**Puis-je accepter d'avoir un enfant en ayant recours à l'assistance médicale à la procréation ?**

Je peux l'accepter  1  2  3  4  5 Je ne peux pas l'accepter

**La technique de congélation de tissu ovarien nécessite une coelioscopie sous anesthésie générale : est-ce un obstacle pour vous ?**

C'est un obstacle  1  2  3  4  5 Ce n'est pas un obstacle



ÉTAPE 6 : QUEL SOUTIEN JE REÇOIS ?



## RÉFLÉCHISSEZ AU SOUTIEN QUE VOUS RECEVEZ ET À VOTRE RÔLE DANS LA PRISE DE DÉCISIONS

Cochez la meilleure réponse selon vous (un seul choix possible par question).

**Avez-vous discuté de la préservation de la fertilité avec des personnes qui vous entourent ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous conseillent-elles de préserver votre fertilité ?**

- Oui  
 Non  
 Elles ne savent pas quoi me conseiller

**Ces personnes exercent-elles une pression sur vous ?**

- Oui  Non

**Ces personnes vous soutiennent-elles dans votre prise de décision ?**

- Oui  Non

**Quel rôle aimeriez-vous jouer personnellement concernant la décision d'avoir ou non une préservation de la fertilité ?**

- Je préfère prendre ma décision seule sans prendre en considération l'opinion d'autres personnes
- Je préfère avoir l'avis d'autres personnes avant de prendre ma décision
- Je préfère qu'une autre personne prenne cette décision à ma place



ÉTAPE 7 : QUEL SERAIT VOTRE CHOIX AUJOURD'HUI ?



**A L'ISSUE DE CES INFORMATIONS,  
QUEL SERAIT AUJOURD'HUI VOTRE CHOIX ?**

**Suite à ma réflexion, j'arrive à la conclusion suivante, qui ne m'engage en rien**  
(un seul choix possible).

- Je suis certaine que j'ai envie de conserver mes ovocytes grâce à la *Maturation In Vitro*
- Je suis certaine que j'ai envie de conserver mes fragments de tissu ovarien et mes ovocytes grâce à la *Maturation In Vitro*
- Je suis hésitante sur la technique que je souhaite utiliser
- Je ne sais pas si je souhaite conserver mes ovocytes et/ou mes fragments de tissu ovarien
- Je suis certaine de ne pas vouloir conserver mes ovocytes et/ou mes fragments de tissu ovarien



## LEXIQUE

**Ambulatoire** : hospitalisation sur une seule journée sauf en cas de complications.

**Échographie pelvienne** : examen indolore, non invasif, utilisant les ultrasons (échographies envoyées par les organes génitaux internes permettant de les visualiser), qui s'effectue par voie abdominale ou vaginale. Elle permet de compter les follicules ovariens (petites poches liquidiennes noires en échographie) présents dans les ovaires.

**Embryon** : aussi appelé zygote est le résultat de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde.

**Estradiol (E2)** : elle est sécrétée par les follicules ovariens en réponse à la FSH.

**Follicule ovarien** : dans l'ovaire, chaque ovocyte est entouré d'une enveloppe cellulaire. L'ensemble forme un follicule ovarien.

**FSH (Follicle Stimulating Hormone)** : elle est sécrétée par l'hypophyse (petite glande située à la base du cerveau) et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Hormone Anti-Müllérienne (AMH)** : marqueur de la réserve ovarienne (stock de follicules), elle permet de prédire la réponse à la stimulation ovarienne.

**LH** : Luteinizing Hormone : sécrétée par l'hypophyse et intervient dans la croissance et la maturation des follicules ovariens.

**Ovocyte = ovule = cellule reproductrice féminine** : les ovocytes sont contenus dans les ovaires.

**Paillette** : l'ovocyte est placé dans une paillette et n'est donc pas en contact direct avec l'azote.

**Progestérone** : marqueur de l'ovulation.

**Spermatozoïde** : cellule reproductrice masculine.

**Vitrification** : technique de congélation ultra rapide autorisée en juillet 2011 lors de la révision des lois de bioéthique. Les ovocytes, en contact avec des cryoprotecteurs à forte concentration sont plongés directement dans l'azote liquide, à -196 °C. On obtient ainsi une grande vitesse de congélation qui permet d'éviter la formation de cristaux de glace dans l'ovocyte et donc l'altération de sa structure.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejertsen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47(4):545-9.
- [2] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kaminen A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1131-40.
- [3] Blakely LJ1, Buzdar AU, Lozada JA, Shulain SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):465-9.
- [4] Harny AS, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, Hocini H, Toumant B, Petret F, Bonfils S, Charvériat P, Lacorte JM, Espie M. Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2016 Mar;32(3):299-307.
- [5] Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, IJewell-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 12;4:CD001431.
- [6] Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Aides à la décision dans un processus de décision partagée entre médecin et patient (shared decision making) *Revue d'Evidence-Based Medicine Minerva*. 2018 Volume 17 Numéro 6 Page 79-83.
- [7] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 2009;30(5):465-493.
- [8] Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010;5(11):e8772.
- [9] te Velde ER, Pearson PL 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141–154.
- [10] Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.
- [11] Blumenfeld ZI. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):379-90.
- [12] Donnez J, Martínez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Derylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct;12(5):519-35.
- [13] Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC, Pedrosa ML, Martins BO, Furtado MH, Lamaita RM, Ferreira MCF. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):244-252.
- [14] Ruess ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I 1996 Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet-Gynecol* 174:624.
- [15] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170-5.
- [16] Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99:1469-75.
- [17] van Rooij JA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP 2002 Serum antiMüllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 17:3065–3071.
- [18] Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM 2002 Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 77:468 – 471.
- [19] Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, Laven JS, Goverde AJ, Broekmans FJ, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC 2009 Anti Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 94:786–792.
- [20] Grynberg M, El Hachem H, de Bantel A, Benard J, le Parco S, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;99(5):1182–8.
- [21] Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. 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* 2016;31(3):623–9.
- [22] Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVF followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010;21(4):566–71.
- [23] Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, et al. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012;98(2):355—
- [24] Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):885–91.
- [25] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(3):663–6.
- [26] Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril* 2009;92(2):458–63.
- [27] Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99(6):1503–13.
- [28] von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy — a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Euro J Cancer Oxf Engl* 2009;45(9):1547–53, 1990.
- [29] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129-36
- [30] Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104:1097-8.
- [31] Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and metaanalysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139-55
- [32] Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a women's autonomy. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1195-6.
- [33] Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–32.
- [34] Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women's Health* 2009;18(3):311–9.
- [35] Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553–61.



NOTES PERSONNELLES

Horizontal lines for notes on the left and right sides of the page.

CONTACT

✉ alexandra.benoit@aphp.fr  
[www.fertielp-onco.com](http://www.fertielp-onco.com)



**HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, AP-HP**  
Service de Médecine de la Reproduction  
et Préservation de la Fertilité  
157, rue de la Porte de Trivaux  
92141 CLAMART

**ANTICIPE INSERM 1086**  
Centre Régional de Lutte contre le Cancer  
François Baclesse  
3, avenue du Général Harris  
14000 CAEN

**Éditeurs du contenu :** Alexandra BENOIT, sage-femme, doctorante en recherche clinique, innovation technologique et santé publique, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086, Hôpital Antoine Béclère

Pr Michaël GRYNBERG, PU-PH, Médecin de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Antoine Béclère

Pr Grégoire MOUTEL, PU-PH, Médecine légale et éthique en santé, Université Caen Normandie, ANTICIPE INSERM 1086

Toute représentation ou reproduction, totale ou partielle, permanente ou temporaire, sur un support informatique et/ou papier, et par quelque procédé que ce soit (notamment par voie de framing\*), de l'un ou l'autre des éléments du Site ou illustrations, est interdite, et constitue un acte de contrefaçon, qui pourra entraîner des condamnations civiles et/ou pénales. Il est rappelé que les illustrations présentes sur le site sont considérées comme des œuvres de l'esprit bénéficiant de la protection au titre du droit d'auteur. Toute utilisation non autorisée de l'une ou l'autre des photographies est constitutive d'un acte de contrefaçon comme le prévoit l'article L335-3 du Code de la propriété intellectuelle.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Copyright 2018 FertiEiIP / tous droits réservés • A. BENOIT / M. GRYNBERG / G. MOUTEL

Mise à jour le 3 septembre 2018 • Conception graphique : Site Pimicom. • Conception des illustrations : madamestef.com

Réalisé avec le soutien de l'Agence de la Biomédecine

### V.3 Résultats de l'étude quantitative : évaluation de l'outil d'aide à la décision en ligne

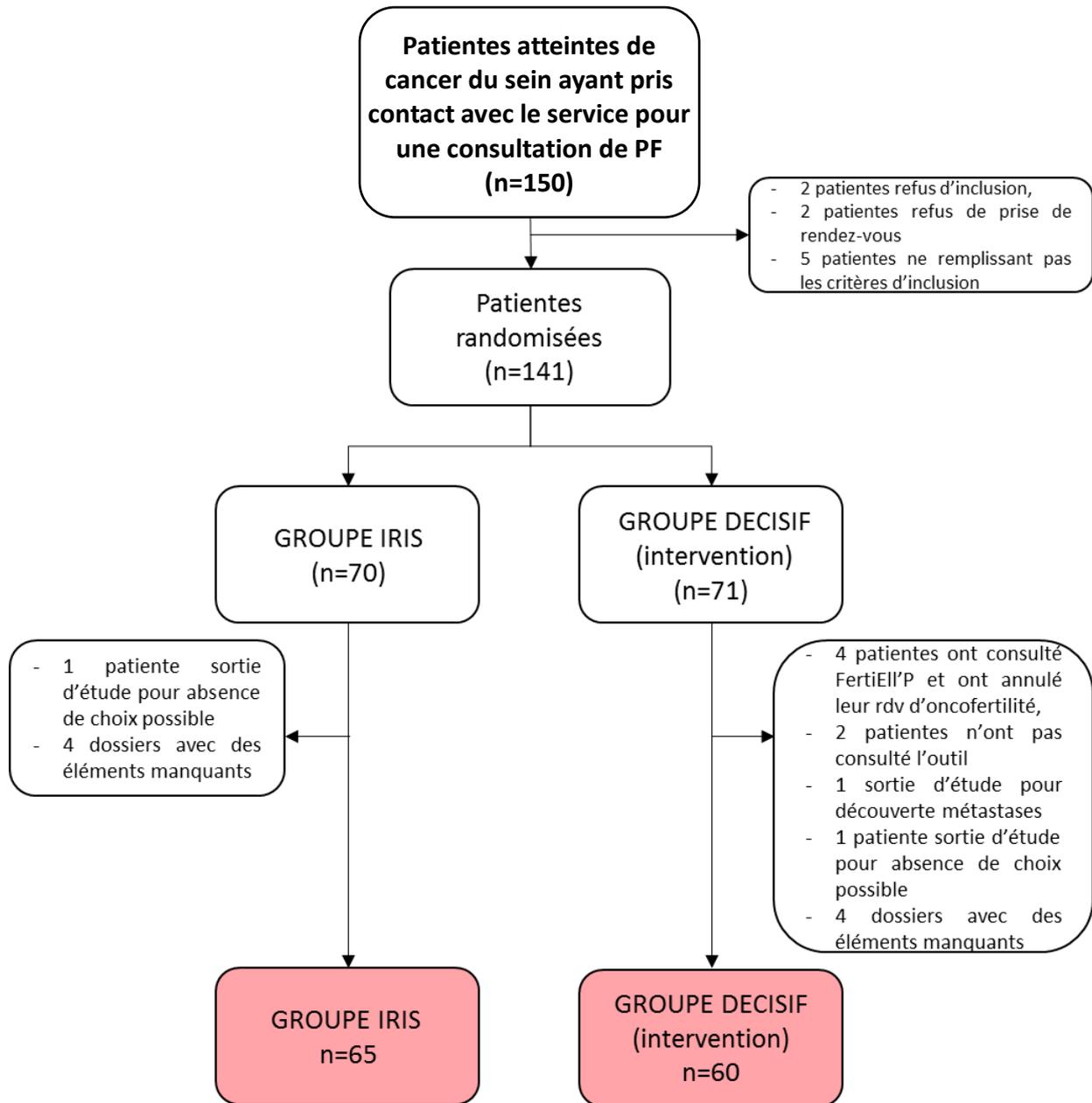
L'étude a été menée de septembre 2018 à mai 2019. Pour rappel, le recrutement des patientes a lieu à partir des établissements d'oncologie d'Ile de France qui adressent leurs patientes atteintes de cancer du sein pour une consultation de PF dans le service de médecine de la reproduction et PF du CHU Antoine Bécclère.

Au cours de cette période, cent cinquante femmes ont contacté le service de médecine de la reproduction et PF par téléphone ou par mail pour avoir un rendez-vous de consultation. Parmi elles, deux femmes ont finalement refusé la consultation de PF lors de l'appel téléphonique, deux ont refusé de participer à l'étude, et cinq patientes ne remplissaient pas les critères d'inclusion de l'étude. Sur ces cent quarante et une femmes randomisées dans l'étude, soixante-dix appartenaient au groupe IRIS et soixante et onze au groupe DECISIF. Au sein du groupe IRIS, une patiente a été exclue de l'étude car ses paramètres de réserve ovarienne, son âge et le caractère urgent du traitement oncologique ne permettaient finalement pas à l'équipe médicale de lui proposer une technique de PF. De plus, quatre patientes n'ont pas rempli correctement le questionnaire. Au sein du groupe DECISIF, quatre patientes ont consulté FertiElI'P avant la consultation de PF puis ont décidé d'annuler leur consultation car elles ne souhaitent pas conserver leur ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien. Ces quatre patientes ont évoqué avoir déjà un ou plusieurs enfants et ne pas en vouloir d'autres. La majorité des participants ayant reçu FertiElI'P a déclaré avoir lu l'outil, seulement deux patientes ne l'avaient pas lu et nous avons décidé de ne pas les inclure dans l'analyse.

Au final, les questionnaires de cent vingt-cinq patientes ont été exploités, soixante-cinq pour le groupe IRIS et soixante pour le groupe DECISIF.

La taille de l'échantillon cible a été dépassée en raison d'un recrutement plus rapide que prévu et la date butoir de clôture des inclusions pour l'étude a été maintenue comme initialement prévue.

Figure V-4- Description de l'étude quantitative randomisée



### V.3.1 Caractéristiques des patientes

Il n'y a pas de différence significative dans les données sociodémographiques entre les groupes IRIS et DECISIF (Tableau IV-2).

La moyenne d'âge des patientes est de 33 ans ( $\pm 3.7$ ), vingt-huit ont moins de 30 ans, soit 22.4 % (28/125). La plus jeune des patientes a 20 ans et 7 mois. Concernant leur situation familiale, quatre-vingt-treize patientes (74.4 % (93/125)) sont en couple et 68

(54,4 % (68/125)) sont nullipares. Treize patientes (10.4 % (13/125)) sont sans emploi, les autres sont des cadres, employées ou bien exercent des professions intermédiaires.

Six patientes (4.8 % (6/125)) savent qu'elles sont porteuses d'une mutation *BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2* et cinquante-huit (46.4 % (58/125)) connaissent leurs antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Quinze patientes sont atteintes d'endométriose ou présentent des antécédents de chirurgie ovarienne pouvant altérer leur fertilité (12 % (15/125)).

Quatre-vingt-quinze patientes (76 %, (95/125)) ont découvert leur cancer du sein à l'autopalpation. Il est triple négatif pour trente-deux patientes (25.6 % (32/125)). Soixante-huit patientes (54.4 % (n = 125)) doivent débiter les traitements du cancer par une chimiothérapie néoadjuvante. L'équipe oncologique a contre-indiqué la stimulation ovarienne pour cinquante-quatre patientes (43.2 % (54/125)).

Le CFA moyen est de 23.6 ( $\pm$  1.25).

Tableau V-5- Descriptif des patientes des groupes IRIS et DECISIF

	TOTAL N = 125 (100 %)	IRIS N = 65 (52 %)	DECISIF N = 60 (48 %)	p
<b>Age (en années)</b>	33.0 ± 3.7	33.1 ± 3.4	33.0 ± 4.1	0.893
<b>Catégories socio professionnelles</b>				
➤ 1- Agricultrices exploitants	0	0	0	
➤ 2- Artisans, commerçantes et chefs d'entreprise	2 (1.6 %)	2 (3.1 %)	0	
➤ 3- Cadre et professions intellectuelles supérieures	46 (36.8 %)	27 (41.5 %)	19 (31.7 %)	
➤ 4- Professions intermédiaires	41 (32.8 %)	17 (26.2 %)	24 (40 %)	
➤ 5- Employées	20 (16 %)	10 (15.4 %)	10 (16.7 %)	
➤ 6- Ouvriers	3 (2.4 %)	2 (3.1 %)	1 (1.7 %)	
➤ 7- Retraitées	0	0	0	
➤ 8- Autres personnes sans activité professionnelle	13 (10.4 %)	7 (10.8 %)	6 (10 %)	
<b>Statut relationnel</b>				
				0.683
➤ Célibataire	32 (25.6 %)	18 (27.7 %)	14 (23.3 %)	
➤ En couple	93 (74.4 %)	47 (72.3 %)	46 (46.7 %)	
<b>Parité</b>				
				0.710
➤ Nullipare	68 (54.4 %)	35 (53.8 %)	33 (55 %)	
➤ Primipare	36 (28.8 %)	20 (30.8 %)	16 (26.7 %)	
➤ Deuxième pare	16 (12.8 %)	7 (10.8 %)	9 (15 %)	
➤ Troisième pare	4 (3.2 %)	3 (4.6 %)	1 (1.7 %)	
➤ Cinquième pare	1 (0.8 %)	0	1 (1.7 %)	
<b>CFA</b>	23.6±14.0	21.8 ±14.0	25.6 ±13.8	0.336
<b>Contre-indication à une COS</b>				
				1
➤ Oui	54 (43.2 %)	28 (43.1 %)	26 (43.3 %)	
➤ Non	71 (56.8 %)	37 (56.9 %)	34 (56.7 %)	
<b>Antécédents familiaux de cancer du sein et/ou des ovaires</b>				
				0.591
➤ Oui	58 (46.4 %)	32 (49.2 %)	26 (44.8 %)	
➤ Non	67 (53.6 %)	33 (50.8 %)	34 (56.7 %)	
<b>Cancer du sein triple négatif</b>	32 (25.6 %)	17 (28.3%)	15 (23.1 %)	0.543
<b>Porteuse d'une mutation génétique</b>				
				0.483
➤ Oui	6 (4.8 %)	2 (3.1%)	4 (6.7%)	
➤ Non	11 (8.8 %)	7 (10.8%)	4 (6.7%)	
➤ Statut non connu	108 (86.4 %)	56 (86.2%)	52 (86.7%)	
<b>Traitement oncologique envisagé</b>				
				0.333
➤ Chimiothérapie néoadjuvante	68 (54.4 %)	37 (56.9 %)	31 (51.7 %)	
➤ Chimiothérapie adjuvante	45 (36 %)	20 (30.8 %)	25 (41.7 %)	
➤ Pas de chimiothérapie	12 (9.6 %)	8 (6.7 %)	4 (9.6%)	
<b>Délai contraint entre consultation et le début de la chimiothérapie</b>				
				0.543
➤ Oui	49 (39.2 %)	24 (36.9 %)	25 (41.6 %)	
➤ Non	78 (60.8 %)	41 (63.1 %)	35 (58.4 %)	
<b>Endométriose / Antécédent chirurgie</b>				
				0.052
➤ Oui	15 (12 %)	4 (6.2 %)	11 (18.3 %)	
➤ Non	110 (88 %)	61 (93.8 %)	49 (81.7 %)	

### V.3.2 Critère d'évaluation principal

#### V.3.2.1 Niveau de connaissances

Le niveau de connaissances est statistiquement supérieur chez les patientes du groupe DECISIF, c'est-à-dire lorsque la patiente a utilisé une aide à la décision comparativement à l'information standard délivrée dans les soins courants. Le score moyen total (0-10) des patientes du groupe IRIS est de 6.49 ( $\pm$  1.89) alors qu'il est de 8.60 ( $\pm$  1.34) chez les patientes du groupe DECISIF ( $p < 0.001$ ). La proportion de patientes ayant de bonnes connaissances est significativement supérieure dans le groupe DECISIF par rapport au groupe IRIS (93.3 % (56/60) *v* 38.5 % (35/65)). Aucune patiente du groupe DECISIF n'a des connaissances médiocres ( $< 4/10$ ) contre 6.2 % dans le groupe IRIS (4/65).

**Tableau V-6- Niveaux de connaissances des patientes des groupes IRIS et DECISIF**

	<b>IRIS</b> <b>N = 65</b> <b>N (52 %)</b>	<b>DECISIF</b> <b>N = 60</b> <b>N (48 %)</b>	<b>p</b>
<b>Connaissances</b>			
Niveau moyen	6.49 ( $\pm$ 1.89)	8.6 ( $\pm$ 1.34)	<b>&lt; 0,001</b>
➤ < 4	4 (6.2 %)	0	
➤ [4-6]	26 (40 %)	4 (6.7 %)	
➤ $\geq 7$	<b>35 (53.8 %)</b>	<b>56 (93.3 %)</b>	

#### V.3.2.2 Attitude vis-à-vis de la préservation de la fertilité

La quasi-totalité des patientes des groupes IRIS et DECISIF a une attitude favorable vis-à-vis de la PF (96 %). Leur attitude vis-à-vis de la PF n'est pas influencée positivement ou négativement par l'outil d'aide à la décision.

**Tableau V-7- Niveaux d'attitude des patientes des groupes IRIS et DECISIF**

	<b>IRIS</b> <b>N = 65</b> <b>N (52 %)</b>	<b>DECISIF</b> <b>N = 60</b> <b>N (48 %)</b>	<b>p</b>
<b>Ressenti</b>			
Moyenne	3.28 ( $\pm$ 4.08)	3.15 ( $\pm$ 3.71)	<b>0.86</b>
➤ < 11 : attitude favorable à la PF	61 (93.8 %)	59 (98.3 %)	0,367
➤ $\geq 11$ : attitude défavorable à la PF	4 (6.2 %)	1 (1.7 %)	

### *V.3.2.3 Choix à l'issue de la consultation de préservation de la fertilité et choix final*

On constate qu'à l'issue de la consultation de PF, 76.8 % (96/125) des patientes souhaitent conserver leurs ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien, 11.2 % (14/125) sont indécises et 12 % (15/125) refusent.

Parmi les patientes qui acceptent initialement (96/125), 39.4 % (13/96) vont finalement se rétracter et 90.2 % (83/96) souhaitent maintenir leur décision. Les patientes qui se rétractent appartiennent toutes au groupe IRIS.

Parmi celles qui sont indécises (14/125), 8.7 % (8/125) vont choisir de conserver leurs ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien (Tableau IV-3).

Parmi celles qui refusent (15/125), seulement 1 patiente (1.1 %) va revenir sur sa décision et conserver ses ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien.

Finalement, au total, 73.6. % (92/125) des patientes vont choisir de conserver leurs ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien. L'appartenance au groupe IRIS ou DECISIF n'influence pas la décision à l'issue de la consultation de PF et la décision finale. L'âge moyen des patientes qui souhaitent conserver leurs ovocytes et/ou tissu ovarien n'est pas statistiquement différent de celles qui ne souhaitent pas les conserver.

## RESULTATS

**Tableau V-8- Description des décisions des patientes des groupes IRIS et DECISIF à l'issue de la consultation de préservation de la fertilité**

	<b>TOTAL N = 125 N (100 %)</b>	<b>IRIS N = 65 N (52 %)</b>	<b>DECISIF N = 60 N (48 %)</b>	<b>p</b>
<b>Décision consultation</b>				
➤ Refus	15 (12 %)	8 (12.3 %)	7 (11.7 %)	1
➤ Congélation d'ovocytes après hyperstimulation ovarienne contrôlée	52 (41.6%)	24 (36.9 %)	28 (46.7 %)	0.282
➤ Congélation d'embryons après hyperstimulation ovarienne contrôlée	19 (15.2%)	12 (18.5 %)	7 (11.7 %)	0.328
➤ Congélation d'ovocytes après MIV	23 (18.4 %)	12 (18.5 %)	11 (18.3 %)	1
➤ Congélation d'embryons après MIV	3 (2.4 %)	1 (1.5 %)	2 (3.3 %)	0.607
➤ Congélation de tissu ovarien et d'ovocytes après MIV	9 (7.2 %)	4 (6.2 %)	5 (8.3 %)	0.737
➤ Congélation de tissu ovarien et d'embryons après MIV	0	0	0	
➤ Hésitation sur la technique de PF	8 (6.4 %)	6 (9.2 %)	2 (3.3 %)	0.276
➤ Décision non prise	14 (11.2 %)	8 (12.3 %)	6 (10 %)	0.781

**Tableau V-9- Description des décisions finales des patientes des groupes IRIS et DECISIF**

	<b>TOTAL N = 125 N (100 %)</b>	<b>IRIS N = 65 N (52 %)</b>	<b>DECISIF N = 60 N (48 %)</b>	<b>p</b>
<b>Décision finale</b>				
➤ Refus	33 (26.4 %)	20 (30.8 %)	13 (21.7 %)	0.249
➤ Congélation d'ovocytes après hyperstimulation ovarienne contrôlée	52 (41.6 %)	25 (38.5 %)	27 (45 %)	0.474
➤ Congélation d'embryons après hyperstimulation ovarienne contrôlée	21 (16.8 %)	13 (20 %)	8 (13.3 %)	0.348
➤ Congélation d'ovocytes après MIV	25 (20 %)	12 (9.6 %)	13 (21.7 %)	0.823
➤ Congélation d'embryons après MIV	5 (4 %)	2 (3.1 %)	3 (5 %)	0.670
➤ Congélation de tissu ovarien et d'ovocytes après MIV	6 (4.8 %)	3 (4.6 %)	3 (5 %)	1
➤ Congélation de tissu ovarien et d'embryons après MIV	1 (0.8 %)	0	1 (1.7 %)	0.480

V.3.2.4 La mesure multidimensionnelle du choix éclairé

La proportion de patientes ayant fait un choix éclairé est plus élevée dans le groupe DECISIF que dans le groupe IRIS passant de 75 % (45/60) à 38.5 % (25/65) ;  $p < 0.001$ , respectivement (tableau V-9). Le choix éclairé des patientes est renforcé grâce à l’outil d’aide à la décision.

**Tableau V-10- Niveaux de choix des patientes des groupes IRIS et DECISIF.**  
Les patientes des cellules 1 et 4 ont fait un choix éclairé.

	CONSERVER	CONNAISSANCES	ATTITUDE	TOTAL N = 125 (100 %)	IRIS N = 65 (52 %)	DECISIF N = 60 (48 %)
Cellule 1	+	+	+	69 (55.2 %)	25 (38.5 %)	44 (73.3 %)
Cellule 2	+	+	-	1 (0.8 %)	1 (1.5 %)	0
Cellule 3	-	+	+	20 (16 %)	9 (13.8 %)	11 (18.3 %)
Cellule 4	-	+	-	1 (0.8 %)	0	1 (1.7 %)
Cellule 5	+	-	+	20 (16 %)	17 (26.2 %)	3 (5 %)
Cellule 6	+	-	-	2 (1.6 %)	2 (3.1 %)	0
Cellule 7	-	-	+	11 (8.8 %)	10 (15.4 %)	1 (1.7 %)
Cellule 8	-	-	-	1 (0.8 %)	1 (1.5 %)	0

V.3.3 Niveau de conflit décisionnel

Les patientes qui ont utilisé FertiEll’P ont un niveau de conflit décisionnel moins élevé que celles du groupe IRIS (14.0 (± 12.5) v 21.9 (± 15.7))  $p < 0.01$  (Tableau V-10).

**Tableau V-11- Échelle de conflit décisionnel des groupes IRIS et DECISIF**

	IRIS (INFORMATION STANDARD) N = 65 N (52 %)	DECISIF (AVEC FERTIELL’P) N = 60 N (48 %)	<i>p</i>
Échelle conflit décisionnel	21.9 (± 15.7)	14.0 (± 12.5)	<0.01
Sous-échelle incertitude	30.89 (± 24.05)	21.53 (± 20.99)	0.022
Sous échelle choix éclairé	17.56 (± 16.08)	7.92 (± 10.22)	<0.001
Sous-échelle valeurs	25.51 (± 20.62)	14.97 (± 14.98)	0.002
Sous-échelle soutien	15.49 (± 15.20)	10.42 (± 13.60)	0.053
Sous-échelle décision	20.77 (± 19.20)	14.89 (± 16.15)	0.068

### V.3.4 Niveau d'anxiété

Le niveau d'anxiété des groupes DECISIF et IRIS n'est pas statistiquement différent (14.4 ( $\pm$  2.94) v 15.1 ( $\pm$  2.18) respectivement,  $p=0.13$ ).

### V.3.5 Niveau de délibération

Pour les patientes du groupe IRIS, on constate que plus les connaissances sont mauvaises, plus le niveau de délibération est faible, plus le conflit décisionnel est élevé. Alors que pour les patientes du groupe DECISIF, le niveau de connaissances n'est pas lié au niveau de délibération et au niveau de conflit décisionnel.

### V.3.6 Impact du groupe et de la cohérence du choix sur les connaissances

Dans le groupe IRIS, les patientes qui n'ont pas fait un choix cohérent ont un niveau de connaissances moindre, contrairement au groupe DECISIF où le niveau de connaissances est sensiblement équivalent que le choix ait été cohérent ou non. Le choix cohérent et le groupe d'appartenance sont liés aux connaissances en analyse multivariée (figures V-6 et V-7).

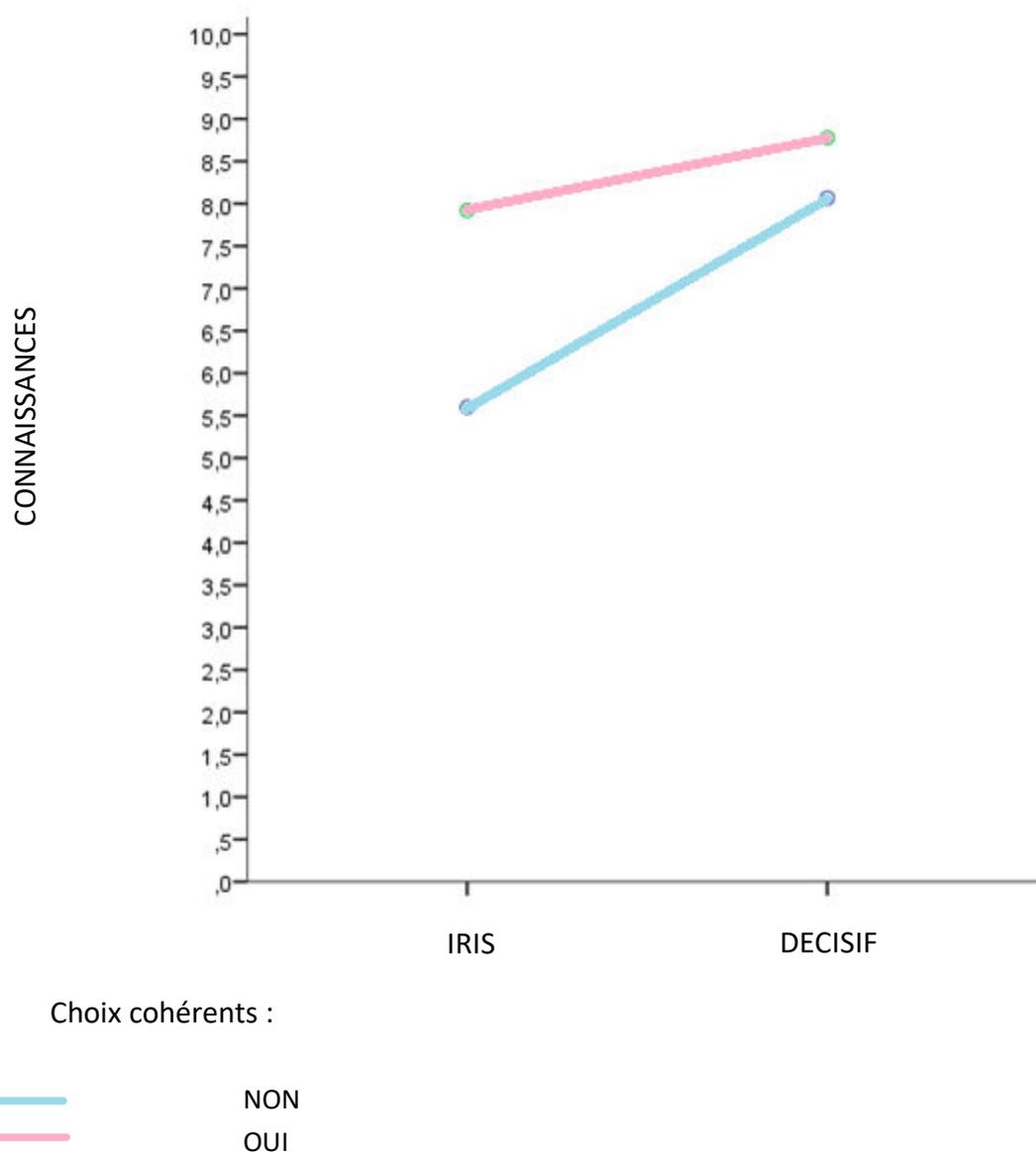
**Tableau V-12-Niveau de connaissances moyen en fonction du groupe et du niveau de cohérence du choix**

<b>VARIABLE DEPENDANTE: CONNAISSANCE</b>				
<b>GROUPE</b>	<b>CHOIX COHERENT</b>	<b>MOYENNE</b>	<b>ERREUR TYPE</b>	<b>N</b>
<b>IRIS</b>	NON	5.600	1.7946	40
	OUI	7.920	0.9092	25
	TOTAL	6.492	1.8885	65
<b>DECISIF</b>	NON	8.067	1.9445	15
	OUI	8.778	1.0420	45
	TOTAL	8.600	1.3429	60
<b>TOTAL</b>	NON	6.273	2.1296	55
	OUI	8.471	1.0730	70
	TOTAL	7.504	1.9536	125

Tableau V-13-Degré de signification de l'analyse de variance

VARIABLES	<i>p</i>
Groupe	<0.001
Choix cohérent	<0.001
Interaction Groupe X Choix cohérent	0.005

Figure V-5- Interaction entre la cohérence du choix des patientes en fonction de leurs connaissances



## VI- DISCUSSION GENERALE



Durant ces dernières années, une nouvelle discipline s'est développée à l'intersection de l'AMP et de la cancérologie, l'oncofertilité. De nombreuses équipes se sont tout d'abord attachées à montrer les effets gonadotoxiques de certains traitements du cancer. Des techniques de PF ont été ensuite envisagées et développées pour permettre aux jeunes patients d'envisager un « après-cancer » en se préoccupant de leur avenir procréatif et de leur qualité de vie future. En France, les hommes ont accès à la congélation de spermatozoïdes depuis une quarantaine d'années. Ce n'est qu'à la fin des années 2000 que les premières consultations d'oncofertilité se sont mises en place pour les jeunes femmes. Cette mise en place tardive s'explique principalement par les difficultés à recueillir et à congeler les ovocytes, cellules fragiles.

Dans la littérature, on constate que ces jeunes adultes saluent le développement de ces avancées technologiques mais regrettent le manque d'information et de soutien dans leur prise de décision (Benedict *et al.*, 2016; Garvelink *et al.*, 2015; Peate *et al.*, 2009; Yee *et al.*, 2012). Des recommandations ont été émises sur la nécessité de développer des outils pédagogiques pour leur permettre de dégager leurs valeurs et leurs préférences en matière de PF (Garvelink *et al.*, 2015; Peate *et al.*, 2011b).

Dans son état des lieux relatif à la décision médicale partagée rédigé en 2013 et initié par le Service des Bonnes pratiques professionnelles (SBPP), la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait le développement des outils d'aide à la décision afin de répondre à l'objectif institutionnel « promouvoir l'association des patients à la qualité et à la sécurité de leur prise en charge » et soutenir le concept de « décision médicale partagée » (HAS, 2013).

L'objectif de cette thèse était d'analyser la situation au sein d'un centre de référence en oncofertilité, les difficultés du parcours de soins des patientes puis de concevoir un outil d'aide à la prise de décision sur la PF pour les jeunes patientes atteintes de cancer du sein, et enfin d'en évaluer l'efficacité.

## VI.1 Évolution du devoir d'information vers la co-décision

Au cours des dernières décennies, la réorganisation de notre système de santé, l'évolution des prises en charge médicales et le développement des nouvelles technologies de l'information et de la communication ont totalement bouleversé les rapports entre les professionnels de santé, les patients et leur entourage. Dans ce contexte, les professionnels de santé et les usagers formulent des questions essentielles concernant l'accès aux soins, la reconnaissance et la mise en œuvre de nouveaux droits et l'élaboration de la décision médicale (Moutel, 2018). En parallèle un nombre croissant de normes et de règles, tels que les lois régissant l'accès aux soins, les droits des patients ou bien encore les questions de Bioéthique, vise à organiser ces rapports. Actuellement, les établissements de santé intègrent ces préoccupations, comme base de la qualité des compétences et de la responsabilité des professionnels dans l'accueil et la prise en charge des patients.

Il y a une trentaine d'années, le concept d'une médecine fondée sur les niveaux de preuves ou médecine factuelle (*Evidence Based Medicine*) s'est développée impliquant le praticien à considérer, dans la prise de décision, les données de la science les plus actualisées issues de la recherche, ainsi que les valeurs et préférences du patient (Guyatt *et al.*, 1992). Il s'agit donc d'utiliser les meilleures preuves scientifiques actuelles en personnalisant les soins à l'individu pris en charge.

En parallèle, on assiste à une demande croissante de la part des patients pour une meilleure information et une plus grande implication dans les décisions de santé les concernant, comme nous l'avons constaté au cours de notre étude qualitative. Cette évolution nécessite donc de donner aux patients des informations plus précises, plus techniques et plus étoffées qu'auparavant.

Si aujourd'hui l'information des patients est reconnue comme un droit fondamental et un principe de la pratique médicale, cela n'a pas toujours été le cas. Jusque dans les années 1980, le modèle d'une médecine paternaliste prévalait, dans lequel le médecin était détenteur du savoir et de l'information et tenait pas compte de leurs souhaits ou de leurs jugements, d'où une relation soignant-soigné profondément asymétrique avec une prise de décision unilatérale du médecin (Parsons and Turner, 1951). Le professionnel expert était reconnu

comme légitime pour décider ce qui lui semblait le plus adapté pour le patient passif. Le professionnel expert était reconnu comme légitime pour décider ce qui lui semblait le plus adapté pour le patient passif. Ce modèle reposait principalement sur les principes d'altruisme et de bienfaisance. Le modèle du médecin décideur a ensuite été proposé afin de réduire l'asymétrie d'information entre le médecin et le patient pour permettre au patient la possibilité d'explicitier ses préférences laissant ensuite le médecin décider seul. Ce sont donc les préférences du patient qui étaient prises en compte dans ce modèle. Le modèle informatif dit de « décision informée » donnait quant à lui la prise de décision au patient qui prenait seul sa décision avec un rôle médical de transfert des informations au patient. Ce modèle informatif reposait sur le principe seul d'autonomie de la personne. Un quatrième modèle a été décrit, le « modèle collectiviste » de décision médicale où l'intérêt collectif était prédominant dans les soins proposés au patient faisant intervenir les principes de solidarité et de justice. Aucun de ces modèles ne prend en compte l'intégralité des facteurs et des intervenants de la prise de décision médicale. Un modèle faisant intervenir une délibération consensuelle entre le patient et le médecin est apparu plus tard.

La recherche du bien-être et de la santé sont actuellement au cœur des préoccupations individuelles, collectives et politiques incitant à intégrer les attentes sociales des individus dans la décision médicale. Il est donc apparu au fil des décennies « la nécessité que toute décision impliquant l'avenir d'une ou de plusieurs personnes soit au cœur d'une démarche éthique anticipatrice, partageant les informations sur les bénéfices, les doutes, les incertitudes et les risques » (Moutel, 2018). La demande de participation des patients aux choix les concernant est croissante, elle est actuellement reconnue comme un droit. Il existe aujourd'hui une politique volontariste d'éducation à la santé, d'information du patient, de participation. Les patients ont actuellement accès à bon nombre d'informations médicales standardisées, juridiques et normatives *via* les médias, donc Internet.

Ce devoir d'information du médecin vis-à-vis du patient a été inscrit d'une part dans le code de déontologie médicale et d'autre part dans la législation française (Code de déontologie, Article 35 - Information du patient, 1995; Legifrance, 2002). Le Code de déontologie médicale, édicte, ainsi que « *le médecin doit, à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée, sur son état, sur les*

*investigations et les soins qu'il lui propose* » (Code de déontologie, Article 35 - Information du patient, 1995).

La loi du 4 Mars 2002, relative aux Droits des malades et à la qualité du système de santé, dite Loi de Démocratie Sanitaire, vient rappeler la nécessité de placer le patient au centre du dispositif et de l'intégrer dans l'organisation de ses soins et des décisions qui le concernent (Legifrance, 2002).

L'attitude paternaliste a donc été abandonnée au profit de nouvelles procédures, issues de rapprochements et de partenariats avec les associations de patients, promouvant le principe de co-décision (Moutel, 2018). Ce modèle de « décision partagée » propose donc un flux bidirectionnel d'informations où la décision médicale concernant le patient est prise d'un commun accord avec le médecin et où les deux protagonistes participent sans domination.

Cependant, comme nous avons pu le décrire à travers notre travail de recherche, la démarche d'information fait appel à la capacité de compréhension du sujet, confronté au discours médical. Cette démarche s'apparente à de la pédagogie, c'est-à-dire que le patient reçoit les éléments d'information qu'on lui transmet, les confronte à son vécu et ses appréhensions et les interprète selon son ressenti. Elle est donc un échange à travers lequel le médecin utilise des mots du quotidien, des images qui vont « parler » au patient, indispensables pour une information adaptée à la personne et à son vécu (Moutel *et al.*, 2006). La patiente aura alors des temps d'écoute et d'accompagnement dédiés afin qu'elle prenne une décision « éclairée ».

## VI.2 Le parcours des patientes en préservation de la fertilité

L'étude qualitative réalisée au moyen d'un *focus group* de cinq participantes nous a permis de dégager des éléments de compréhension du parcours et de l'expérience des femmes atteintes d'un cancer du sein adressées pour une consultation de PF au sein d'un service spécifique dédié et ayant conservées leurs gamètes. Elles ont activement discuté de leurs expériences en matière de fertilité suggérant qu'elles souhaitaient apporter leur contribution pour améliorer le système d'information des femmes dans ce contexte.

### VI.2.1 De l'annonce du diagnostic de cancer du sein à celle du risque d'infertilité

L'annonce princeps du diagnostic de cancer du sein est un évènement bouleversant unique majeur dans la vie d'une femme. Ce traumatisme vient chambouler ses repères (Hirsch, 2010), son quotidien, ses projets et la confronter à toutes les représentations sociales du cancer.

La représentation collective du cancer reste dans l'imaginaire populaire celle d'une maladie mortelle incurable. L'institutionnalisation de la cancérologie dans les années 1930 et les campagnes de lutte contre le cancer dans les années 1990 ont largement contribué à la représentation du cancer comme un fléau universel et à la diffusion d'une figure du diable dont le comportement sournois, rusé, insidieux et hypocrite ressemble aux différentes bêtes maléfiques auxquelles il a été associé (crabe, araignée, serpent, crapaud) (Pinell, 1992; Sarradon-Eck, 2004). La peur est ainsi particulièrement liée à cette pathologie qui peut frapper n'importe où sur le corps, mais aussi n'importe quand et n'importe qui (Aïach, 1980). De l'image initiale d'un fléau, on bascule progressivement vers une logique du risque avec des notions de prévention vis-à-vis de facteurs de risques identifiés. Le patient atteint de cancer est identifié à un « survivant » possible pouvant même espérer guérir et vivre de nombreuses années après le cancer (Saillant, 1988). Les notions d'espoir, de courage, de lutte et d'héroïsme apparaissent, laissant transparaître les patients cancéreux comme des êtres exceptionnels qui combattent leur maladie avec courage. Dans les années 2000, on assiste par ailleurs à l'émergence d'un discours de plus en plus axé sur le vécu individuel des malades. De logique initiale du fléau, on bascule progressivement vers celle du risque, où la prévention vis-à-vis de facteurs impliqués dans la cancérogenèse apparaît (Derbez and Rollin, 2016).

Dans une société qui valorise la perfection, le paraître, la jeunesse, la santé, comment bien annoncer une pathologie symbole de souffrance, de peurs et de mort ?

Il a beaucoup été reproché aux médecins la brutalité de l'annonce du cancer, avec des comportements pas toujours appropriés. L'annonce du cancer peut induire des conséquences importantes sur le déroulement de la maladie. En effet, le médecin transforme un symptôme en une maladie et confère au patient un statut de « malade » alors que par exemple dans le

contexte du cancer du sein, les femmes ne se sentent pas malades (Derbez and Rollin, 2016). Les premiers états généraux des malades atteints de cancer en 1999 sont à l'origine de l'insertion du dispositif d'annonce dans le premier Plan Cancer, en 2003. La mesure 40 était la « consultation d'annonce ». Son objectif était de « permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie », en particulier de manière à mieux comprendre le parcours de soins, les choix et les stratégies possibles (Le Plan cancer 2003-2007, 2003). En 2006, l'INCa publie, en collaboration avec la Ligue Nationale contre le Cancer, des recommandations professionnelles pour la mise en place de ce dispositif d'annonce dans les établissements de soins. Cette mise en place traduit notamment une volonté de gérer les émotions liées à la découverte du cancer (Soum-Pouyalet, 2006), même si le contenu de l'annonce du cancer restera évidemment toujours traumatique. Dans le domaine de la cancérologie, l'information, le soutien, l'accompagnement et l'accueil des patients, sont actuellement identifiés comme des critères « qualité » des établissements de santé et évalués par les visites d'accréditation de l'Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Évaluation des Soins (ANAES). Dans un moment si chargé émotionnellement et face à l'annonce d'une maladie si empreinte socialement, comment penser la communication d'une potentielle infertilité en lien avec les traitements qui vont lui permettre de combattre sa maladie ?

Nous avons vu que le cancer est encore très imprégné de représentations sociales symboliques morbides et peut donc modifier les relations soignant-soigné. L'annonce du risque potentiel d'infertilité vient alors alourdir la complexité émotionnelle de celle du cancer.

De nombreuses études menées ces dernières années ont montré que les patientes atteintes de cancer sont très soucieuses pour leur fertilité ultérieure (Goncalves *et al.*, 2014; Tschudin and Bitzer, 2009). Lors de notre étude qualitative, quelques patientes ont souligné qu'elles regrettaient le manque de tact et d'empathie lors de la consultation d'annonce du cancer. En effet, elles évoquent une certaine brutalité dans l'annonce de ce risque avec un vocabulaire inadapté tel que l'utilisation du mot « *stérilité* » qui laisse peu de place à une fertilité naturelle. La littérature vient conforter le sentiment des patientes interrogées lors du *focus group*. En effet, les patientes déplorent un manque de communication avec les professionnels de santé qui les informent de l'existence de la PF (Jones *et al.*, 2017). Les patientes ressentent une forme d'hésitation à initier ces discussions autour des conséquences

des traitements sur leur fertilité (Gorman *et al.*, 2012). Elles relèvent également une certaine précipitation dans les explications fournies (Bastings *et al.*, 2014a; Jones *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2011), ce point a également été soulevé lors du *focus group*.

Les traitements du cancer du sein qui ont pour objectif de guérir les patientes vont venir bouleverser leur intégrité physique féminine externe et interne. La femme se retrouve alors dans une situation de vulnérabilité et ressent un besoin d'empathie, d'écoute et d'attention de la part des professionnels de santé qui se traduira par une relation thérapeutique basée sur l'échange et la confiance.

L'annonce de la PF pour ces jeunes femmes peut être génératrice d'anxiété mais elle est également synonyme d'émotions positives leur redonnant des libertés là où le cancer du sein vient les emprisonner, comme cela a été formulé dans le *focus group*. Deux études néerlandaises et danoises retrouvaient ces mêmes sentiments chez les patientes leur permettant de se projeter dans une vie après le cancer (Ehrbar *et al.*, 2019).

Dans notre étude, il est intéressant de noter qu'une des participantes interrogée concevait la PF comme un moyen de préserver un choix possible dans l'avenir. Elle souhaitait garder toutes les options ouvertes en conservant ses ovocytes et son tissu ovarien, lui garantissant ainsi la possibilité de prendre une décision dans le futur après les traitements du cancer. Elle était en couple, stable depuis 3 ans au moment de la découverte du cancer, cependant, à 29 ans, elle ne se sentait pas prête à prendre une décision concernant la personne avec qui elle souhaiterait concevoir une famille dans le futur. Elle avait donc fait le choix de se laisser une plus grande liberté procréative à l'avenir en conservant ses gamètes personnels. Elle s'était opposée à la congélation embryonnaire, une solution en théorie meilleure avec une survie à la décongélation plus favorable, pour ne pas prendre une décision qui l'engagerait dans le futur avec cet homme.

## VI.2.2 L'orientation des patientes en consultation de préservation de la fertilité

La littérature estime qu'entre 23 et 50 % des discussions sur la PF sont encore à l'initiative des patientes ou de leurs proches (Chin *et al.*, 2016; Scanlon *et al.*, 2012; Yee, 2016; Yee *et al.*, 2012). Pour toutes les femmes du *focus group*, la discussion au sujet des conséquences des traitements du cancer sur la fertilité a été à l'initiative des professionnels de santé, lors de la consultation d'annonce du cancer. Cependant, l'échantillon du *focus group* était trop faible pour émettre une conclusion quant à l'initiation des discussions sur la PF. Nous pouvons juste émettre l'hypothèse que l'AP-HP possédant une plateforme d'oncofertilité, la plupart des patientes adressées au sein de notre centre le sont par des centres oncologiques d'Ile de France appartenant à ce réseau, avec des professionnels de santé formés à cette problématique de la PF. Il semble cependant probable qu'encore actuellement toutes les patientes éligibles à une consultation de PF ne sont pas orientées vers une équipe spécialiste. En effet, la mise en regard du nombre de nouveaux cas de cancers du sein détectés et du nombre de conservations effectivement réalisées vient confirmer que toutes ne sont pas adressées aux professionnels compétents. En 2004-2005, lors de la première enquête nationale menée par l'INCa et l'Inserm, deux ans après un diagnostic de cancer, 30 % des femmes et 13 % des hommes indiquaient de pas avoir été informés du risque d'infertilité avant le début du traitement (INCa, INSERM, 2014). De plus, le rapport « Fertilité et cancer » publié par l'ABM et l'INCa en 2013 soulignait que tous les jeunes adultes atteints de cancer n'ont pas tous accès à une consultation spécialisée d'oncofertilité, mettant à mal le principe de l'accès à des soins de qualité équitable pour tous (Hoog-Labouret and Merlet, 2013). Diverses études à l'étranger et en France suggèrent que de nombreux professionnels de l'oncologie n'abordent pas, ou de façon très superficielle, cette notion de risque d'infertilité en lien avec les traitements du cancer (Jones *et al.*, 2017; Mancini *et al.*, 2008). De plus, lors de l'enquête menée auprès des ARS en mars 2016, l'ABM a constaté plusieurs difficultés (DGOS, 2016) :

- Un manque d'information des patients sur les possibilités de prise en charge en PF ;
- Le maillage territorial jugé insuffisant au niveau de l'organisation régionale ;
- Un manque de coordination au niveau des plateformes clinico-biologiques dans certaines régions.

Lors du *focus group*, les patientes ont rapporté que les professionnels de santé ont abordé la PF en posant la question de la parité. Était-ce juste une façon d’aborder le sujet de la fertilité ou bien, si les patientes avaient déjà des enfants, l’information sur la PF n’aurait peut-être pas été transmise ? Les patientes souhaitent que les professionnels de santé ne décident pas à leur place de la possibilité de rencontrer une équipe spécialiste de la fertilité (Kirkman *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2011).

Afin d’uniformiser l’accès à l’information et aux soins en oncofertilité sur le territoire français, il semble indispensable de structurer l’offre de soins en développant des réseaux régionaux d’oncofertilité et en désignant des référents en oncofertilité au sein de ces structures. Ceci à l’image de certains réseaux régionaux pilotes d’oncofertilité ONCOPaca-Corse (Preaubert *et al.*, 2016) ou d’Île de France qui ont été mis en place grâce à la collaboration des réseaux régionaux de cancérologie, de l’ARS et de plateformes clinico-biologiques ayant l’autorisation pour l’activité de conservation autologue des gamètes et tissus germinaux dans le cadre du cancer. De tels réseaux permettent de relier un ensemble d’établissements de soins publics et privés en cancérologie, des plateformes clinico-biologiques spécialisées en oncofertilité, des professionnels de santé libéraux et des associations de patients. Cela permet également de pouvoir recevoir les patientes si besoin en urgence, c’est-à-dire dans les 24 heures, afin de ne pas retarder l’initiation des traitements. La mise en place de ces réseaux a pour missions de :

- Permettre un accès systématique à l’information à toutes les patientes concernées et à leurs proches sur les risques des traitements du cancer sur la fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de PF, et ce dès la consultation d’annonce ;
- Adresser la patiente à un spécialiste de la fertilité compétent en PF : l’information doit être adaptée à la situation personnelle de chaque patiente même lorsque le traitement de première intention n’apparaît pas comme stérilisant ;
- Assurer un égal accès des patientes sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de PF ;
- Développer un registre de suivi des patientes afin d’établir et de diffuser auprès des professionnels de santé des recommandations pour la bonne pratique clinique en matière de PF ;

- Favoriser une étroite collaboration entre les professionnels de la cancérologie et ceux de la médecine et biologie de la reproduction en décloisonnant les pratiques et en permettant l'amélioration de celles-ci ;
- Développer des outils de visioconférence afin de faciliter la participation des professionnels de santé en limitant les déplacements ;
- Améliorer le niveau de connaissances de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients en organisant des programmes de formation continue.

L'obligation de mise en place des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans les établissements de soins en cancérologie a permis une garantie pour les patients d'une prise en charge de qualité, d'accès à l'innovation et de lutte contre les inégalités de soins. Les RCP pourraient être un lieu privilégié pour s'assurer d'une orientation des femmes concernées vers une consultation de PF. Certains centres oncologiques discutent systématiquement de cette question de la fertilité lors des RCP, mais il existe à ce jour encore beaucoup d'inégalités en termes de prise en charge (Hoog-Labouret and Merlet, 2013).

### VI.3 Comment informer les patientes en préservation de la fertilité ?

#### VI.3.1 Nécessité d'un outil d'aide à la décision pour renforcer l'autonomie et la co-décision

Notre étude qualitative a montré que les patientes ont globalement été satisfaites de la prise en charge en PF, elles jugent l'information concernant le risque potentiel d'infertilité importante. Cependant, il reste des points à améliorer. En effet, elles souhaitent être plus impliquées dans le processus décisionnel. Les femmes ont suggéré de standardiser l'information en mettant à disposition du patient et des centres d'oncologie des informations écrites préalables à la consultation. La littérature fait état de nombreux facteurs qui sont susceptibles d'entraver le processus de prise de décision de la patiente dans un contexte de cancer. Parmi eux, on retrouve la situation personnelle et clinique de la patiente, la façon dont l'information est transmise, la perception des risques par la patiente et la crainte de retarder les traitements du cancer (Benedict *et al.*, 2016; Jones *et al.*, 2017; Logan *et al.*, 2018). Elles

considèrent également que prendre une décision éclairée vis-à-vis de la PF est très difficile dans ce contexte (Jones *et al.*, 2017; Peate *et al.*, 2012b; Urech *et al.*, 2018). Il a été constaté qu'une information insuffisante entraîne un niveau de connaissances plus faible en matière de fertilité et est associé à une augmentation de l'incertitude ressentie vis-à-vis de la prise de décision chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (Peate *et al.*, 2011a).

Les patientes dans notre étude ont exprimé le souhait d'avoir à leur disposition des outils d'information avant de rencontrer les équipes spécialistes de la PF afin qu'elles puissent connaître les enjeux de la PF et se préparer aux discussions et choix qu'elles auront à faire lors de la consultation d'oncofertilité. Dans la littérature, les brochures ont été jugées utiles par 93 % des femmes adultes qui veulent des informations détaillées, verbales et écrites sur les options, les risques, les bénéfices, les effets secondaires et les taux de réussite de la PF (Bastings *et al.*, 2014b; Hershberger *et al.*, 2013).

Il existe donc une nécessité évidente de fournir aux patientes atteintes de cancer des informations spécifiques et ciblées vis-à-vis de leur pathologie. En plus du fait qu'elles souhaitent recevoir des informations, nos résultats soulignent aussi qu'elles souhaitent bénéficier d'une aide à la décision. Ceci a déjà été montré par d'autres (Jones *et al.*, 2017; Peate *et al.*, 2011b). L'élaboration d'outils d'aide à la décision pour les patientes atteintes de cancer sur la PF s'avère donc indispensable dans ce contexte. De tels outils sont des ressources d'information qui permettent d'aider à faire des choix vis-à-vis d'options proposées en santé (Stacey *et al.*, 2017).

FertiEl'P est à notre connaissance le premier outil d'aide à la prise de décision conçu en France pour la PF.

### VI.3.2 Qu'en est-il de l'incertitude en oncofertilité ?

Une des difficultés majeures dans la conception de l'outil d'aide à la décision est de savoir comment aborder l'incertitude en oncofertilité.

Dès le début des années cinquante, Parsons considérait l'incertitude comme une caractéristique essentielle de l'activité scientifique et médicale (Parsons, 1951). Puis dans les

années 1990, Renée Fox distinguait deux types fondamentaux d'incertitude médicale : « *Le premier résulte d'une maîtrise incomplète ou imparfaite de la connaissance médicale à son stade actuel (...) Le second découle des limites propres à la science médicale actuelle* » (Carricaburu and Ménoret, 2004; Fox R., 1988). Dans le contexte de la PF féminine et du cancer, lorsque le professionnel de santé délivre l'information, il fait part à la patiente des incertitudes liées aux limites de la science médicale. Tout d'abord il existe une incertitude sur le potentiel procréatif de la femme avant tout traitement. Le médecin n'a pas les moyens d'évaluer la fertilité féminine, il dispose seulement de marqueurs qui permettent d'estimer une réserve ovarienne sur le plan quantitatif mais il n'existe pas actuellement de marqueurs de qualité ovocytaire.

Un second niveau d'incertitude est celui de la difficulté d'évaluation des conséquences des traitements du cancer du sein sur la fertilité. Aujourd'hui, les équipes médicales ne peuvent pas estimer avec certitude les conséquences des traitements mis en œuvre, c'est-à-dire qu'il est impossible d'affirmer à une patiente si elle pourra concevoir un enfant à l'issue de ces traitements.

Vient ensuite un troisième niveau d'incertitude qui concerne l'utilisation future des ovocytes, des embryons et/ou du tissu ovarien congelés. Certaines techniques de PF sont encore considérées comme expérimentales avec des statistiques associées qui ont été obtenues sur de faibles échantillons de patientes (Donnez and Dolmans, 2017). En effet, l'essor de la PF étant récent, les données statistiques disponibles sont encore rares. A titre d'illustration, la première naissance mondiale avec des ovocytes maturés *in vitro* dans un contexte de cancer du sein vient d'être annoncée en septembre 2019. Ces questions concernant les chances de grossesse futures ou de récupération de la fonction endocrine sont essentielles et occupent une place centrale pour ces patientes.

Enfin, il existe une quatrième forme d'incertitude qui est l'évolution de la maladie. Même si globalement le pronostic du cancer du sein est relativement bon, il n'en reste pas moins imprévisible avec des risques de récurrences qui peuvent faire douter les patientes de la concrétisation d'un projet parental craignant de laisser un enfant orphelin.

Dans ce contexte, la difficulté pour les spécialistes va être d'informer les patientes au-delà des statistiques. Souvent, les informations sont délivrées sous forme de moyenne générale et il est très difficile de donner une information plus précise. Comme Ménoret l'a déjà évoqué dans le domaine de la cancérologie, l'équipe médicale spécialiste de la PF va donc avoir une tâche complexe, celle de procéder d'une rhétorique singulière pour introduire dans son discours des messages d'information *via* une certaine raison statistique (Ménoret, 2010). L'information en oncofertilité s'inscrit dans un processus compliqué et progressif, avec des incertitudes liées à chacune des options de PF proposées.

Les patientes confrontées à une proposition de consultation de PF sont, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, dans une situation de vulnérabilité et dans une sidération émotionnelle. Les patientes vont mobiliser des ressources personnelles pour faire face à ces incertitudes d'une part liées à la maladie en elle-même et d'autre part, liées à leur fertilité future. Ces ressources s'inscrivent dans la « construction de l'espoir » indispensable à toute vie (Carricaburu and Ménoret, 2004; Lavabre, 1991).

### VI.3.3 Qu'est-ce qu'un outil d'aide à la décision en oncofertilité ?

La prise de décision médicale en PF s'inscrit comme le processus consistant à choisir entre plusieurs options, dont l'une d'entre elles est « ne rien faire » (O'Connor *et al.*, 2015). Durant les délibérations nécessaires pour aboutir à cette prise de décision, les patientes doivent comprendre et tenir compte de plusieurs éléments : les options qui leur sont proposées, les avantages, les risques et effets secondaires de chacune des options, en considérant les différentes incertitudes énumérées précédemment, ainsi que l'importance qu'elles accordent aux bénéfices potentiels, aux risques, aux effets secondaires et aux incertitudes, le tout dans un contexte émotionnel chargé.

Pour aider les patientes à s'engager dans le rôle qu'elles souhaitent adopter dans cette prise de décision, il est important de leur apporter un soutien qui va leur permettre de réfléchir et d'échanger avec l'équipe médicale (O'Connor *et al.*, 2015). En effet, la participation des patientes aux décisions qui les concernent est indispensable pour le recueil d'un consentement dit « éclairé », c'est-à-dire donné en toute connaissance de cause. La patiente devient alors un partenaire et un acteur de soins (Moutel, 2018).

Compte tenu du haut niveau d'incertitude dans le domaine de la PF dans un contexte de cancer du sein, et considérant qu'il n'y a pas de meilleur choix et que celui-ci est dépendant de chaque individu (Paton, 2018), le développement d'outils d'aide à la décision doit suivre un schéma précis.

Les outils d'aide à la décision sont des outils pédagogiques conçus pour préparer à une prise de décision et pour faciliter la participation à cette décision (O'Connor *et al.*, 2015). Dans le contexte de la PF, ils vont donc permettre à la patiente de :

- Clarifier la décision qu'elle doit prendre : conserver ou ne pas conserver ses ovocytes et/ou son tissu ovarien. Si elle souhaite conserver des gamètes, quelle technique souhaite-t-elle utiliser ? Si elle est en couple hétérosexuel, souhaite-t-elle conserver des ovocytes et/ou des embryons ?
- Explorer les options de PF qui sont mises à sa disposition, avec les avantages, les risques, les effets secondaires et les incertitudes de chacune d'entre elles, le hiérarchiser, vérifier les connaissances qu'elle a acquise avec cet outil, dégager ses valeurs et son attitude vis-à-vis de la PF et de l'AMP en général et définir ses souhaits.
- Identifier ses besoins : a-t-elle toutes les connaissances nécessaires pour prendre une décision éclairée ? Son attitude vis-à-vis de la PF est-elle clarifiée ? A-t-elle besoin de soutien supplémentaire de la part de son entourage, de son médecin ou a-t-elle besoin d'un soutien psychologique de la part d'un psychologue ? Quel rôle souhaite-t-elle avoir dans cette prise de décision ? Est-elle certaine du meilleur choix pour elle dans sa situation actuelle ?
- Planifier les prochaines étapes pour aboutir à la prise de décision définitive en fonction des besoins identifiés précédemment.

Un outil d'aide à la décision en PF ne se limite donc pas à un simple document d'informations, il est construit tel un guide qui par son caractère didactique va aider la patiente à clarifier ses choix (HAS, 2013).

### VI.3.4 Quelles informations doit contenir un outil d'aide à la décision en oncofertilité ?

Dans la littérature existante, nous avons constaté que les outils d'aide à la décision proposent systématiquement la technique de vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire avec stimulation ovarienne (Ehrbar *et al.*, 2018; Peate *et al.*, 2011a), alors qu'en France certaines patientes présentent une contre-indication à cette stimulation ovarienne. Afin de répondre aux besoins des patientes, en prenant en compte leurs avis recueillis lors du *focus group* et suivant les données de la littérature, nous avons fait le choix de développer FertiEll'P en trois sections bien distinctes. En effet, elles permettent de s'adapter au parcours et à la situation clinique des patientes en prenant d'emblée en compte la contre-indication ou non à la stimulation ovarienne.

Dans ce contexte, il nous paraissait ainsi plus éthique de développer un premier outil appelé « PETUNIA », centré sur les options « conserver » ou « ne pas conserver » ses ovocytes et/ou son tissu ovarien, disponible en ligne avant la rencontre avec l'équipe spécialiste multidisciplinaire en PF. En effet, avant la consultation, la patiente n'a pas connaissance de cette éventuelle contre-indication à une stimulation ovarienne. Dans un second temps et avec l'équipe médicale, la patiente a accès à un second outil, soit « ROSE » si sa situation clinique autorise une stimulation ovarienne, soit « MAGNOLIA » si l'équipe oncologique a émis une contre-indication à cette stimulation. C'est pourquoi, nous avons décidé de protéger ces outils par des mots de passe, afin de proposer l'outil à la patiente en fonction de sa situation clinique.

Au sein de ces outils, nous avons privilégié les points d'informations sur :

- La physiologie ovarienne. En effet, avec notre expérience clinique, on constate que les femmes possèdent peu de connaissances sur le fonctionnement ovarien, la notion de cycles menstruels et d'ovulation avant de venir en consultation de PF.
- Les conséquences des traitements du cancer du sein sur la fertilité féminine.
- Les options possibles en fonction de l'outil utilisé (Rose ou Magnolia) avec les avantages, les risques, les effets secondaires et les incertitudes liés à chaque option.
- La possibilité de conserver des embryons si la patiente est en couple hétérosexuel.

- La protection ovarienne par les agonistes de la GnRH, qui n'est actuellement pas considérée comme une technique de PF (Donnez and Dolmans, 2017).
- Le don d'ovocytes et l'adoption.

Vient ensuite une feuille de travail personnelle qui va permettre à la patiente d'identifier ses besoins. Elle comporte tout d'abord un quizz rapide lui permettant de vérifier si elle possède des connaissances suffisantes et essentielles pour prendre une décision vis-à-vis de la PF. Des questions vont par la suite lui permettre de clarifier ses valeurs et son attitude. Par ailleurs, elle va devoir réfléchir au soutien qu'elle a dans cette prise de décision, si les personnes qui l'entourent exercent des pressions sur elle et enfin quel rôle elle souhaite avoir dans cette prise de décision. Enfin, elle émettra un choix concernant les options proposées.

#### VI.4 Impact et validation de FertiELL'P

Les outils d'aide à la décision existants en oncofertilité féminine ont été développés sous la forme d'arbres de décision (Gardino *et al.*, 2010), d'outils pédagogiques en ligne (Ehrbar *et al.*, 2018; Garvelink *et al.*, 2013), ou de livrets (Peate *et al.*, 2011a). Seule une étude contrôlée randomisée pour évaluer un outil d'aide à la décision en ligne a été menée. Elles concernaient tous types de cancers et a été rédigée en allemand (Ehrbar *et al.*, 2019).

La phase de validation de notre outil de décision a été réalisée sur une population particulièrement concernée par les questions de fertilité : une population de plus d'une centaine de patientes jeunes (33 ans en moyenne) dont la majorité sont nullipares ou primipares (83.2 %) et vont recevoir de la chimiothérapie (90.4 %).

Notre travail de recherche a montré que FertiELL-P a considérablement accru les connaissances des participantes au sujet de la physiologie ovarienne, de l'impact des traitements du cancer du sein et des techniques de PF disponibles. On constate que 93.3 % des patientes ont des connaissances suffisantes (> 7/10) pour prendre une décision éclairée. La proportion des patientes du groupe ayant l'outil d'aide à la décision qui a fait un choix éclairé pour la PF est passée de 38.5 % dans le groupe témoin à 75 % dans le groupe d'aide à la décision. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par Peate *et al.* (Peate *et al.*, 2012a). L'outil à la décision a permis aux femmes de mieux comprendre l'impact des traitements du cancer sur la fertilité, les objectifs des techniques de PF et leurs enjeux ainsi

que le don d'ovocytes. FertiEl'P n'a pas eu d'impact sur les connaissances concernant la physiologie ovarienne et l'utilisation des ovocytes congelés qui étaient déjà bien comprises par la plupart des patientes interrogées.

La consultation de l'outil d'aide à la décision n'a pas réduit le recours aux techniques de PF et n'a pas influencé les attitudes des patientes vis-à-vis de la PF. FertiEl'P permet donc d'améliorer les connaissances des femmes en respectant leur autonomie de prise de décision.

Par ailleurs, nous avons constaté qu'à l'image de la littérature existante, FertiEl'P ne diminue pas de façon significative le niveau d'anxiété des patientes. Il faut toutefois noter que les outils dont nous disposons actuellement pour mesurer le niveau d'anxiété des femmes sont médiocres et peu pertinents. L'objectif de l'outil d'aide à la décision n'est pas de diminuer l'anxiété des femmes dans ce contexte.

L'ensemble de l'échantillon a présenté un niveau de conflit décisionnel faible avec des scores de DCS inférieurs au seuil défini par O'Connor pour un niveau de conflit décisionnel élevé. Les patientes qui ont eu accès à l'outil avaient un score de conflit décisionnel significativement plus bas que celles qui ne l'avaient pas consulté. Nos résultats concernant le conflit sont comparables à ceux rapportés par Peate *et al.* et par Ehrbar *et al.* (Ehrbar *et al.*, 2018; Peate *et al.*, 2012a).

Ainsi, comme notre travail de recherche a pu le montrer, un outil d'aide à la décision s'avère efficace pour aider les jeunes femmes atteintes de cancer du sein à faire un choix éclairé au sujet de la PF.

Par ailleurs, notre travail de recherche a fait le constat qu'environ un quart des patientes (26.4 %) font le choix final d'un refus de conservation des ovocytes et/ou du tissu ovarien. Cette formulation de refus doit-elle être considérée comme un acte de volonté de la patiente, reposant sur une capacité d'autonomie délibérative ?

Le principe d'autonomie découle de la période de la philosophie moderne du 17<sup>ème</sup> siècle et qui préfigure la philosophie des lumières au 18<sup>ème</sup> siècle. A travers ses énoncés dans son ouvrage sur le « Discours de la méthode », Descartes affirme la souveraineté de l'esprit sur le corps. C'est la condition de la liberté. Cette condition, permettant à toute personne de

juger ce qui est juste ou bon pour elle, repose sur l'acte de l'esprit. L'autonomie du sujet se conçoit alors comme la liberté individuelle d'avoir des préférences singulières à travers une délibération interne reposant sur une capacité d'analyse. Ceci se traduit au sens de Jean Jacques Rousseau, par un contrat social, où les individus acquièrent des droits dans le cadre de la loi commune, ces droits permettant la liberté de penser, la liberté de croyance et la liberté de choix de sa destinée.

La formulation d'un refus de conserver ses gamètes par une patiente peut heurter les équipes médicales qui ont été formées et pensent leurs actions en référence à une valeur essentielle du soin : agir pour l'autre, parfois à sa place, au nom d'une logique de bienfaisance. Les professionnels de santé se trouvent parfois confrontés à des situations de refus qui apparaissent contraire non seulement à la logique médicale, mais également à ce qu'ils estiment être l'intérêt des personnes. Renoncer à des soins pour l'autre peut parfois être perçu comme une violence. Dans le contexte de la PF, le refus d'une patiente de conserver ses gamètes doit-il être considéré comme un point d'appel ou d'un signe clinique témoignant d'une souffrance ou d'un désespoir ?

La question d'ordre éthique est alors de savoir jusqu'où dans ce cheminement on est en droit d'aller entre expliquer, convaincre, sans pour autant contraindre.

L'acceptation du refus va amener à rechercher une certaine cohérence, que l'on peut appeler compromis, entre le fait technique, la culture médicale (valeurs des médecins et des équipes soignantes), le fait du groupe (valeurs collectives) et le choix du patient (valeurs individuelles). Si tout converge, le refus de soins sera jugé acceptable et accepté. Si les tensions sont trop extrêmes, et que le choix du patient est contraire aux autres points de vue, il sera remis en cause. De manière pratique, il s'agit de dire si le patient est capable de participer à une délibération étayée par l'acquisition d'un savoir de sa maladie. Le sujet autonome est ici celui qui est capable de comprendre une information médicale et d'y exercer son esprit critique. Il faut tout de même garder à l'esprit chez une patiente sa double facette : la personne, douée de raison et de volonté autonome, qui a la capacité d'agir, mais aussi la patiente fragile, démunie devant le savoir et, dans l'impossibilité de percevoir la finalité des choix à effectuer.

En PF, une information de qualité doit donc répondre à plusieurs objectifs :

- Assurer la délivrance d'une information dans le respect des principes de transparence et d'intégrité, en se fondant sur les données actuelles de la science et de la médecine (principe d'EBM) ;
- Éclairer le patient sur les avantages et les risques de chaque option de PF, reposant sur des données validées et exposant les zones d'incertitudes que nous avons évoquées précédemment ;
- Éclairer, au-delà des bénéfices et des risques, sur :
  - Le déroulement des soins,
  - Les inconvénients physiques et psychiques dans la vie quotidienne,
  - L'organisation du parcours de prise en charge au fil du temps et les contraintes organisationnelles entraînées,
  - Les droits sociaux de la personne malade et les aides et soutiens accessibles si besoin.

Dans le contexte de la PF dans un contexte de cancer du sein, l'information s'inscrit dans une démarche de choix où après avoir été informée, la patiente peut opter pour une proposition, plutôt qu'une autre.

Ce devoir d'information du patient constitue la première condition d'une démarche de choix partagée et respecte deux principes (Moutel, 2018):

- Le premier d'ordre éthique, où la place de l'autonomie du patient dans la relation de soins est de plus en plus reconnue et promue, fondement démocratique du respect et de la protection des personnes ;
- Le second d'ordre juridique qui se traduit par l'obligation de délivrer une information de qualité permettant une acceptation ou un refus éclairé de la part du patient. Le niveau d'exigence actuel et de vigilance des patients est croissant et tout manquement peut aboutir à une mise en cause de la responsabilité des professionnels et des établissements de santé.

## VI.5 Forces et limites de l'étude

La population utilisée pour le *focus group* était représentative de la diversité des patientes atteintes d'un cancer du sein et reçues en consultation de PF. Cette méthode qualitative a été utilisée afin de recueillir les opinions des femmes et de comprendre leurs comportements et leurs besoins vis-à-vis de la PF. Nous souhaitons faire émerger des idées nouvelles et collecter les besoins en informations des femmes en vue de développer l'outil d'aide à la décision. Cependant, il aurait certainement été pertinent de constituer un second groupe de patientes voire plus pour atteindre la saturation de l'information. De plus, il aurait été intéressant de rencontrer antérieurement au *focus group* les patientes de manière individuelle afin d'éviter un biais de contamination lors des échanges en présence de l'ensemble des participantes. Par ailleurs, un *focus group* de patientes qui n'avaient pas conservé leurs gamètes aurait pu être pertinent. Nous y avons initialement pensé mais cette éventualité a été écartée car nous avons la crainte d'induire un regret décisionnel chez ces patientes.

Les patientes n'avaient pas connaissance du sujet de la thèse lorsqu'elles ont été interrogées. Elles ont été recrutées sur la base du volontariat et le modérateur a veillé à ce qu'aucune question intrusive ne leur soit posée. Les patientes ne se connaissaient pas. Le fait de les convoquer par téléphone à ce *focus group* peut constituer un biais de sélection. En effet, elles avaient sûrement un intérêt certain pour le sujet.

Le *focus group* a été mené en présence du médecin, de la sage-femme coordinatrice et du psychologue qui les avaient reçues en consultation de PF. La présence de ces intervenants peut constituer un biais dans les résultats. En effet, les patientes pouvaient se sentir gênées à l'idée d'émettre des critiques vis-à-vis de leur prise en charge en PF.

Finalement, la principale limite de l'étude qualitative est l'inclusion de cinq patientes seulement. Cependant, l'entretien collectif d'une durée de 2 heures et 12 minutes a contribué avec des résultats pertinents aux connaissances précédemment publiées sur les expériences des femmes en oncofertilité. De plus, il est difficile de recruter des patientes dans ce contexte.

Une enquête parallèle auprès de spécialistes de la reproduction aurait permis de mettre en perspective leurs discours, leurs difficultés et leurs attentes afin d'explorer davantage les asymétries de ressenti patients-professionnels de santé, relatives aux parcours de soins de la PF. D'autant plus que la majorité des études se concentre le plus souvent sur l'expérience des femmes alors que le point de vue des professionnels de santé serait intéressant à explorer afin d'étudier les difficultés qu'ils rencontrent dans la transmission de l'information médicale et dans ces consultations qui peuvent être longues et éprouvantes également pour l'équipe médicale. Néanmoins, lors de notre travail de recherche, nous avons pris en compte, grâce à la méthode d'observation participante, le vécu des cliniciens et des biologistes lors des consultations de PF.

La diversité des professionnels ayant participé à la conception de FertiEl'P a permis de développer un outil complet et basé sur des preuves scientifiques solides, en l'état des connaissances actuelles. Ces professionnels appartenaient à des équipes médicales différentes.

L'élaboration de l'outil d'aide à la décision a été faite conformément aux critères qualité de la collaboration IPDAS conçus pour assurer un niveau minimal de qualité des outils d'aide à la décision (Annexe n°2). La pluridisciplinarité et l'implication des patientes constituent également un autre point fort de notre étude. En effet, les professionnels de santé impliqués sont tous experts dans ce domaine et sensibilisés à ce sujet puisque tous mènent des consultations de PF en collaboration les uns avec les autres.

La disponibilité en ligne de cet outil permet de faciliter l'accès pour les patientes qui sont très sollicitées par les équipes oncologiques pour honorer les différents rendez-vous et examens médicaux programmés dans un temps relativement restreint.

L'étude prospective randomisée est une des forces principales de cette étude. Elle a permis de garantir la validité interne des résultats. Nous avons comparé des populations homogènes et représentatives des patientes atteintes de cancer du sein et reçues en consultation de PF, ce qui a permis de contrôler la validité externe des résultats.

Le nombre élevé de patientes randomisées sur une période relativement courte de moins d'un an est également une force. En effet, cette brève durée limite le changement et l'évolution des pratiques médicales dans le temps qui pourraient constituer un biais à l'évaluation du choix éclairé. De plus, il était prévu d'inclure 76 patientes pour une différence de 30 % du choix éclairé et une puissance de 80 %. Suite à une relative absence de difficulté de recrutement, 125 patientes ont participé à l'étude dont 60 dans le groupe DECISIF. La différence finalement observée entre les 2 groupes pour le choix éclairé était de 35 %, ceci nous a donc amené à calculer la puissance *a posteriori* : celle-ci est égale à 98 %, ce qui renforce notre résultat.

L'évaluation de FertiEII'P dans un seul service de PF restreint cependant les possibilités de généralisation des résultats. Cependant, le centre où l'étude s'est déroulée est sans doute représentatif de structures équivalentes en termes d'activité. Il aurait été intéressant de tester l'outil auprès d'autres centres où l'intégralité des techniques de PF existantes et reconnues n'est pas systématiquement proposée. En conclusion, les points forts de l'étude comprennent sa conception (un essai contrôlé randomisé), des caractéristiques de base similaires d'un groupe à l'autre et un bon recrutement. Les taux de recrutement élevés peuvent s'expliquer par le fait que nous sommes allés présenter le projet de recherche auprès de nos correspondants dans les centres.

## VII- CONCLUSION ET PERSPECTIVES



Du premier bébé conçu grâce à une fécondation *in vitro* à la première naissance mondiale obtenue avec l'utilisation d'ovocytes vitrifiés après maturation *in vitro* dans un contexte de cancer du sein, trente-sept années se sont écoulées au sein du centre hospitalier universitaire Antoine Bécclère. Au fur et à mesure des décennies, les services de biologie et de médecine de la reproduction ont vu leurs activités se diversifier, leurs pratiques évoluer et un nouveau domaine se développer : l'oncofertilité féminine.

La préservation de la fertilité (PF) fait aujourd'hui partie intégrante du parcours de soins oncologique des jeunes patientes atteintes de cancer du sein. Si l'importance de ces consultations est désormais reconnue par toutes les sociétés scientifiques internationales, elles soulèvent un certain nombre de questionnements éthiques notamment sur la nature de l'information à transmettre, ses modalités de délivrance et d'accompagnement ainsi que sur la validité du consentement des patientes dans ce contexte. Le cancer est encore aujourd'hui très imprégné de représentations sociales symboliques morbides et l'annonce du risque potentiel d'infertilité vient alors alourdir cette complexité émotionnelle. La littérature rapporte que les patientes se sentent mal soutenues dans leur processus de prise de décision vis-à-vis de la fertilité. Divers auteurs recommandent le développement d'outil d'aide à la décision pour les patientes afin de favoriser une prise de décision éclairée. Depuis 2013, la Haute Autorité de Santé a mis l'accent sur la mise au point de ces outils afin d'améliorer leur qualité de vie en les aidant à prendre des décisions de meilleure qualité après un conseil éclairé. Nous avons constaté tout au long de notre recherche que la conception de l'outil d'aide à la décision FertiEl'P avait permis d'améliorer de façon significative les connaissances des patientes en matière de fertilité, sans influencer de façon négative ou positive leur attitude vis-à-vis de la PF. Cet outil respecte donc l'autonomie de prise de décision des femmes. Ce travail de thèse a ainsi permis de mieux appréhender les besoins et les difficultés de ces femmes pour améliorer leur parcours.

Les technologies du numérique sont porteuses de changements majeurs dans l'organisation et le fonctionnement de notre système de santé. Elles permettent non seulement de moderniser les organisations actuelles, mais aussi d'imaginer des pratiques radicalement nouvelles.

Puisque les éléments de notre recherche nous ont permis de montrer une amélioration de la qualité de prise de décision de ces jeunes femmes, l'objectif visé devient maintenant son déploiement et son utilisation par les professionnels du cancer du sein au niveau national. Il pourrait être testé par d'autres centres d'oncofertilité et évalué à 6 mois et 12 mois post consultation de PF. En effet, cela permettrait de faciliter l'accès aux informations médicales et scientifiques par l'e-santé, d'uniformiser le discours médical au niveau national, de mieux informer sur les techniques de PF actuellement disponibles sur le territoire national et enfin de permettre à la patiente d'être plus autonome dans sa prise de décision. Par ailleurs, il serait intéressant de l'adapter et de le valider dans d'autres pathologies cancéreuses et non oncologiques où les problématiques de décision peuvent être différentes.

Cet outil d'aide à la décision peut également accompagner le plan de développement de la PF. Il semble difficile d'étendre les indications de la PF sans avoir des outils d'informations validés pour accompagner les femmes dans leur prise de décision. Ce travail ouvre donc des perspectives dans le domaine de la prise en charge des femmes en PF au niveau du territoire national. Les lois de Bioéthique devant être modifiées dans les prochains mois et la PF sans motif médical pouvant être autorisée, les parcours de soins de ces femmes devront être pensés dans leur globalité.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Aïach. Peur et image de la maladie : l'opposition cancer/maladies cardiaques. Bulletin du cancer, vol 67, no 2, p 183-190 1980.

Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, *et al.* Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *JCO* 2008;26:3324–30. doi:10.1200/JCO.2007.14.2471.

Anderson C, Engel SM, Anders CK, Nichols HB. Live birth outcomes after adolescent and young adult breast cancer. *Int J Cancer* 2018;142:1994–2002. doi:10.1002/ijc.31227.

Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, *et al.* Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine* 2014;371:497–506. doi:10.1056/NEJMoa1400382.

Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative Potencies of Anastrozole and Letrozole to Suppress Estradiol in Breast Cancer Patients Undergoing Ovarian Stimulation before in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2197–200. doi:10.1210/jc.2007-0247.

Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. *JCO* 2008;26:2630–5. doi:10.1200/JCO.2007.14.8700.

Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, *et al.* Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol* 2013;31:73–9. doi:10.1200/JCO.2012.44.2285.

Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, *et al.* Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *JCO* 2012;31:73–9. doi:10.1200/JCO.2012.44.2285.

Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod* 2012;27:2413–9. doi:10.1093/humrep/des188.

Balthazar U, Fritz MA, Mersereau JE. Fertility preservation: a pilot study to assess previsit patient knowledge quantitatively. *Fertility and Sterility* 2011;95:1913–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.016.

Bastings L, Baysal O, Beerendonk CCM, IntHout J, Traas MAF, Verhaak CM, *et al.* Deciding about fertility preservation after specialist counselling. *Human Reproduction* 2014a;29:1721–9. doi:10.1093/humrep/deu136.

Bastings L, Baysal O, Beerendonk CCM, IntHout J, Traas MAF, Verhaak CM, *et al.* Deciding about fertility preservation after specialist counselling. *Human Reproduction* 2014b;29:1721–9. doi:10.1093/humrep/deu136.

Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, Forbes S, Paszat LF, Wilton AS, *et al.* A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of Non-gynecologic malignancies. *BMC Cancer* 2013;13:30. doi:10.1186/1471-2407-13-30.

Baysal ö., Bastings L, Beerendonk CCM, Postma SAE, IntHout J, Verhaak CM, *et al.* Decision-making in female fertility preservation is balancing the expected burden of fertility preservation treatment and the wish to conceive. *Human Reproduction* 2015;30:1625–34. doi:10.1093/humrep/dev116.

Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14:553–61. doi:10.1093/humupd/dmn041.

Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016;12:2333–44. doi:10.2217/fon-2016-0176.

Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction* 2012;144:153–63. doi:10.1530/REP-12-0121.

Benedict C, Thom B, N Friedman D, Diotallevi D, M Pottenger E, J Raghunathan N, *et al.* Young adult female cancer survivors' unmet information needs and reproductive concerns contribute to decisional conflict regarding posttreatment fertility preservation. *Cancer* 2016;122:2101–9. doi:10.1002/cncr.29917.

Van den Berg M, Timmermans DRM, Kleinveld JH, Garcia E, van Vugt JMG, van der Wal G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenatal Diagnosis* 2005;25:84–90. doi:10.1002/pd.1090.

Black KZ, Nichols HB, Eng E, Rowley DL. Prevalence of preterm, low birthweight, and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Res* 2017;19. doi:10.1186/s13058-017-0803-z.

Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, *et al.* Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465–9. doi:10.1002/cncr.11929.

Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin P-M, *et al.* Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features. *International Journal of Cancer* 1995;62:138–44. doi:10.1002/ijc.2910620205.

Bossard N B-FF. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (France): Institut de veille sanitaire, 2013. 122p. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424. doi:10.3322/caac.21492.

Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009;30:465–93. doi:10.1210/er.2009-0006.

Broer Simone L., van Disseldorp Jeroen, Broeze Kimiko A., Dolleman Madeleine, Opmeer Brent C., Bossuyt P, *et al.* Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26–36. doi:10.1093/humupd/dms041.

Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, *et al.* Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788–93.

Cahill DJ, Wardle PG, Harlow CR, Hunt LP, Hull MGR. Expected contribution to serum oestradiol from individual ovarian follicles in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2000;15:1909–12. doi:10.1093/humrep/15.9.1909.

Carricaburu D, Ménoret M. *Sociologie de la santé. Institutions, professions et maladies.* Paris: Armand Colin; 2004.

Chang M-Y, Chiang C-H, Chiu T-H, Hsieh T-T, Soong Y-K. The Antral Follicle Count Predicts the Outcome of Pregnancy in a Controlled Ovarian Hyperstimulation/Intrauterine Insemination Program. *J Assist Reprod Genet* 1998a;15:12–7. doi:10.1023/A:1022518103368.

Chang M-Y, Chiang C-H, Hsieh T-T, Soong Y-K, Hsu K-H. Use of the Antral Follicle Count to Predict the Outcome of Assisted Reproductive Technologies. *Fertility and Sterility* 1998b;69:505–10. doi:10.1016/S0015-0282(97)00557-8.

Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social Science & Medicine* 1997;44:681–92. doi:10.1016/S0277-9536(96)00221-3.

Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329–33. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066.

Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, *et al.* Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. *International Journal of Cancer* 2004;108:761–5. doi:10.1002/ijc.11632.

Chin HB, Howards PP, Kramer MR, Mertens AC, Spencer JB. Which Female Cancer Patients Fail to Receive Fertility Counseling Before Treatment in the State of Georgia. *Fertil Steril* 2016;106:1763-1771.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.034.

Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, *et al.* Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:311–9. doi:10.1089/jwh.2008.0857.

Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility* 2016;105:755-764.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.027.

Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;102:1006-1015.e4. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.019.

Code de déontologie, Article 35 - Information du patient. Conseil National de l'Ordre des Médecins 1995. <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-35-information-patient> (accessed September 5, 2019).

Cowppli-Bony A, Uhry Z., Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, Bouvier A-M, Colonna M, Bossard N, Woronoff A-S, Grosclaude P. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides> (accessed June 26, 2019).

Crowley WF, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 1985;41:473–531.

Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P, Poillot M-L, Chaplain G, Altwegg T, *et al.* Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol* 2008;19:276–83. doi:10.1093/annonc/mdm491.

Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Pincott-Allen C, Raine-Fenning NJ. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013;41:216–22. doi:10.1002/uog.11226.

Defossez G. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref: SYNINCNAT19 2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018> (accessed August 5, 2019).

Derbez B, Rollin Z. IV. Expériences du cancer, Paris: La Découverte; 2016, p. 73–98.

Dezellus A, Barriere P, Campone M, Lemanski C, Vanlemmens L, Mignot L, *et al.* Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer* 2017;79:72–80. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.035.

DGOS. Enquête menée auprès des agences régionales de santé sur l'organisation de la préservation de la fertilité pour les patients atteints de cancer suite à l'instruction n°DGOS/R3/2015/160 du 9 octobre 2015 – 2016.

Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *JCO* 1986;4:1405–17. doi:10.1200/JCO.1986.4.9.1405.

Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1657–65. doi:10.1056/NEJMra1614676.

Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405–10. doi:10.1016/S0140-6736(04)17222-X.

Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans M-M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:519–35. doi:10.1093/humupd/dml032.

Doroftei B, Mambet C, Zlei M. It's Never over until It's over: How Can Age and Ovarian Reserve Be Mathematically Bound through the Measurement of Serum AMH—A Study of 5069 Romanian Women. *PLoS One* 2015;10. doi:10.1371/journal.pone.0125216.

Dyregrov A. The process in psychological debriefings. *Journal of Traumatic Stress* 1997;10:589–605. doi:10.1002/jts.2490100406.

Easton D, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990;9:395–416.

Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, Dällenbach RZ, Moffat R, Stiller R, *et al.* Fertility Preservation in Young Female Cancer Patients: Development and Pilot Testing of an Online Decision Aid. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 2018;7:30–6. doi:10.1089/jayao.2017.0047.

Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, Zanetti Dällenbach R, Moffat R, Stiller R, *et al.* Randomized controlled trial on the effect of an online decision aid for young female cancer patients regarding fertility preservation. *Hum Reprod* 2019;34:1726–34. doi:10.1093/humrep/dez136.

Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126:187–95. doi:10.1097/AOG.0000000000000905.

Elwyn G, Miron-Shatz T. Deliberation before determination: the definition and evaluation of good decision making. *Health Expect* 2010;13:139–47. doi:10.1111/j.1369-7625.2009.00572.x.

Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, Volk R, Edwards A, Coulter A, *et al.* Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online international Delphi consensus process. *BMJ* 2006;333:417. doi:10.1136/bmj.38926.629329.AE.

Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–7. doi:10.1093/humrep/deg042.

Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility* 2018;110:380–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.034.

Fleurier C, Pilloy J, Chas M, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, *et al.* Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. //www.em-premium.com/data/revues/24687189/v46i2/S2468718917303835/ 2018.

Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2143–53. doi:10.1056/NEJMra0802968.

Fox R. L'incertitude médicale. L'Harmattan. 1988.

Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *The Breast* 2004;13:297–306. doi:10.1016/j.breast.2004.02.012.

Gardino SL, Jeruss JS, Woodruff TK. Using decision trees to enhance interdisciplinary team work: the case of oncofertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:227–31. doi:10.1007/s10815-010-9413-8.

Garvelink MM, Boland L, Klein K, Nguyen DV, Menear M, Bekker HL, *et al.* Decisional Conflict Scale Use over 20 Years: The Anniversary Review. *Med Decis Making* 2019a;39:301–14. doi:10.1177/0272989X19851345.

Garvelink MM, Boland L, Klein K, Nguyen DV, Menear M, Bekker HL, *et al.* Decisional Conflict Scale Findings among Patients and Surrogates Making Health Decisions: Part II of an Anniversary Review. *Med Decis Making* 2019b;39:315–26. doi:10.1177/0272989X19851346.

Garvelink MM, ter Kuile MM, Bakker RM, Geense WJ, Jenninga E, Louwé LA, *et al.* Women's experiences with information provision and deciding about fertility preservation in the Netherlands: 'satisfaction in general, but unmet needs.' *Health Expectations* 2015;18:956–68. doi:10.1111/hex.12068.

Garvelink MM, Kuile MM ter, Fischer MJ, Louwé LA, Hilders CGJM, Kroep JR, *et al.* Development of a Decision Aid about fertility preservation for women with breast cancer in the Netherlands. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2013;34:170–8. doi:10.3109/0167482X.2013.851663.

Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2018;18:e79–88. doi:10.1016/j.clbc.2017.06.016.

Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod* 2017;32:853–9. doi:10.1093/humrep/dex008.

Goncalves V, Sehovic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2014;20:279–92. doi:10.1093/humupd/dmt039.

Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012;6:200–9. doi:10.1007/s11764-011-0211-9.

Goujeon A. Caractères qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l’ovaire humain adulte. *Contraception, Fertilité, Sexualité* 1984;Vol. 12, n°3:527–35.

Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, Craig J, Turner K, Mcveigh E, *et al.* In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case–control study of 194 treatment cycles. *Fertility and Sterility* 2012;98:355–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.04.046.

Grynberg M, Hachem HE, Bantel A de, Benard J, Parco S le, Fanchin R. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertility and Sterility* 2013;99:1182–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.090.

Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. 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* 2016;31:623–9. doi:10.1093/humrep/dev325.

Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, *et al.* Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA* 1992;268:2420–5. doi:10.1001/jama.1992.03490170092032.

Hamy A-S, Porcher R, Eskenazi S, Cuvier C, Giacchetti S, Coussy F, *et al.* Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reproductive BioMedicine Online* 2016;32:299–307. doi:10.1016/j.rbmo.2015.12.008.

Hartman M, Liu J, Czene K, Miao H, Chia KS, Salim A, *et al.* Birth rates among female cancer survivors. *Cancer* 2013;119:1892–9. doi:10.1002/cncr.27929.

Hartnett KP, Ward KC, Kramer MR, Lash TL, Mertens AC, Spencer JB, *et al.* The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer. *Int J Cancer* 2017;141:2187–96. doi:10.1002/ijc.30914.

HAS. Patients et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. 2013.

Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:164–80; quiz 181–4.

Hershberger PE, Finnegan L, Pierce PF, Scoccia B. The Decision-Making Process of Young Adult Women with Cancer who Considered Fertility Cryopreservation. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013;42:59–69. doi:10.1111/j.1552-6909.2012.01426.x.

Hibbard JH, Slovic P, Jewett JJ. Informing Consumer Decisions in Health Care: Implications from Decision-Making Research. *Milbank Q* 1997;75:395–414. doi:10.1111/1468-0009.00061.

Hill KA, Nadler T, Mandel R, Burlein-Hall S, Librach C, Glass K, *et al.* Experience of Young Women Diagnosed With Breast Cancer Who Undergo Fertility Preservation Consultation. *Clinical Breast Cancer* 2012;12:127–32. doi:10.1016/j.clbc.2012.01.002.

Himabindu Y, Sriharibabu M, Gopinathan K, Satish U, Louis TF, Gopinath P. Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:27–31. doi:10.4103/0974-1208.112377.

Hirsch E. *Traité de bioéthique. II - Soigner la personne, évolutions, innovations thérapeutiques.* Toulouse: ERES; 2010.

Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 1997;33:425–8. doi:10.1016/S0959-8049(97)89017-X.

Hoog-Labouret N, Merlet F. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité: État des connaissances et propositions Rapport de l'Institut national du cancer et de l'Agence de la biomédecine. *Oncologie* 2013;15:263–70. doi:10.1007/s10269-013-2281-y.

Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, *et al.* Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertility and Sterility* 2011;95:474–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.023.

Hugues JN. Chapitre 2 - La folliculogénèse : le B.A.-BA pour le médecin de la reproduction 2016:6.

INCa, INSERM. *La vie deux ans après un diagnostic de cancer, de l'annonce à l'après cancer* 2014.

Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194. doi:10.1136/bmj.39035.667176.55.

Janis IL, Mann L. Emergency decision making: a theoretical analysis of responses to disaster warnings. *J Human Stress* 1977;3:35–45. doi:10.1080/0097840X.1977.9936085.

Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Human Reproduction Update* 2017;23:433–57. doi:10.1093/humupd/dmx009.

Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, *et al.* Cyclophosphamide Triggers Follicle Activation and “Burnout”; AS101 Prevents Follicle Loss and Preserves Fertility. *Science Translational Medicine* 2013;5:185ra62-185ra62. doi:10.1126/scitranslmed.3005402.

Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: Evidence, models and interventions. *Patient Education and Counseling* 2006;61:319–41. doi:10.1016/j.pec.2005.08.002.

Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1364–71. doi:10.1210/jc.2015-3878.

Kirkman M, Stern C, Neil S, Winship I, Mann GB, Shanahan K, *et al.* Fertility Management After Breast Cancer Diagnosis: A Qualitative Investigation of Women’s Experiences of and Recommendations for Professional Care. *Health Care for Women International* 2013;34:50–67. doi:10.1080/07399332.2012.735729.

Kitzinger J. Qualitative research. Introducing focus groups. *BMJ* 1995;311:299–302.

Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the Short Follicular Phase in Older Women Secondary to Advanced or Accelerated Dominant Follicle Development? *None* 2002;87:5746–50. doi:10.1210/jc.2002-020622.

Krueger. *Focus Groups, a Practical Guide for Applied Research*. SAGE Publications Inc 2019. <https://us.sagepub.com/en-us/nam/focus-groups/book243860> (accessed August 12, 2019).

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, *et al.* Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16. doi:10.1001/jama.2017.7112.

La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecological Endocrinology* 2016;32:1–5. doi:10.3109/09513590.2015.1102879.

Lambertini M, Mastro LD, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1–16. doi:10.1186/s12916-015-0545-7.

Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume M-N, Spielmann M, *et al.* Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years. *Cancer* 2009;115:5155–65. doi:10.1002/cncr.24608.

Lavabre M-C. Pollak (Michael), *L’expérience concentrationnaire. Essai sur le maintien de l’identité sociale*, Paris, Métailié, 1990. *Politix Revue des sciences sociales du politique* 1991;4:85–7.

Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N, Doumerc S, Bourrier M-C, Chevalier N, *et al.* In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005;20:420–4. doi:10.1093/humrep/deh603.

Le Plan cancer 2003-2007. 2003. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007> (accessed September 4, 2019).

Le Plan cancer 2014-2019. 2014. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs> (accessed April 11, 2019).

LeBlanc A, Kenny DA, O'Connor AM, Légaré F. Decisional Conflict in Patients and Their Physicians: A Dyadic Approach to Shared Decision Making. *Med Decis Making* 2009;29:61–8. doi:10.1177/0272989X08327067.

L'Ecuyer R. L'analyse de contenu: notion et étapes. Dans Deslauriers, J.-P. (Éd.),. 1987.

Lee RJ, Wakefield A, Foy S, Howell SJ, Wardley AM, Armstrong AC. Facilitating reproductive choices: the impact of health services on the experiences of young women with breast cancer. *Psycho-Oncology* 2011;20:1044–52. doi:10.1002/pon.1826.

Legifrance. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique - Article 24. 2011.

Legifrance. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002.

Lenoir GM, Narod SA, Ponder B a. J. Workshop on Linkage Studies of Hereditary Breast Cancer. *Cancer Res* 1990;50:4448–9.

Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age. *Psycho-Oncology* 2018;27:401–9. doi:10.1002/pon.4502.

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, *et al.* Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500–10. doi:10.1200/JCO.2013.49.2678.

Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, *et al.* Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1808–16. doi:10.1038/sj.bjc.6603814.

Madanat L-MS, Malila N, Dyba T, Hakulinen T, Sankila R, Boice JD, *et al.* Probability of parenthood after early onset cancer: A population-based study. *Int J Cancer* 2008;123:2891–8. doi:10.1002/ijc.23842.

Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *Journal of Surgical Research* 2003;113:109–13. doi:10.1016/S0022-4804(03)00179-3.

Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Education and Counseling* 2006;60:301–12. doi:10.1016/j.pec.2005.06.010.

Mallol N, Desandes E, Lesur-Schwander A, Guillemin F. Disease-specific and event-free survival in breast cancer patients: a hospital-based study between 1990 and 2001: Survie spécifique et sans événement du cancer du sein: étude sur une série hospitalière entre 1990 et 2001. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2006;54:313–25. doi:10.1016/S0398-7620(06)76727-X.

Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti J-P. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertility and Sterility* 2008;90:1616–25. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.064.

Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory (STAI). *British Journal of Clinical Psychology* 1992;31:301–6. doi:10.1111/j.2044-8260.1992.tb00997.x.

Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expectations* 2001;4:99–108.

Martinez F, Andersen CY, Barri PN, Brannigan R, Cobo A, Donnez J, *et al.* Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation—ESHRE—ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and Sterility* 2017;108:407-415.e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.

Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123–31.

Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535–43. doi:10.1093/humupd/7.6.535.

Ménoret M. La rémission : un statut pour l'incertitude. Le cas de la cancérologie. *Traité de bioéthique*, Toulouse: ERES; 2010, p. 130–9. doi:10.3917/eres.hirsc.2010.03.0130.

Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923–32. doi:10.1056/NEJMoa1413204.

Moutel G. La codécision dans les pratiques de soins : du chemin réalisé à celui qui reste à parcourir in *LA CODÉCISION EN SANTÉ : LE SOIN DÉMOCRATIQUE ?* sous la direction de David Jousset - Jean-Michel Boles. Sauramps Medical. 2018.

Moutel G, Hervé C, Corviole K, Alcaraz M, Kuttenn F, Alnot M-O. Information des patients cancéreux sur la stérilité induite par les traitements et sur l'autoconservation de sperme 2006:14.

Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131–40. doi:10.1002/cncr.11634.

Murray MA, Miller T, Fiset V, O'Connor A, Jacobsen MJ. Decision support: helping patients and families to find a balance at the end of life. *Int J Palliat Nurs* 2004;10:270–7. doi:10.12968/ijpn.2004.10.6.13268.

Nilsson J, Jervaeus A, Lampic C, Eriksson LE, Widmark C, Armuand GM, *et al.* 'Will I be able to have a baby?' Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden. *Hum Reprod* 2014;29:2704–11. doi:10.1093/humrep/deu280.

Norbeck JS. Social support. *Annu Rev Nurs Res* 1988;6:85–109.

O'Connor A, Stacey D, Légaré F. Tutoriel de soutien à la décision d'Ottawa 2015.

O'Connor AM. Validation of a Decisional Conflict Scale. *Med Decis Making* 1995;15:25–30. doi:10.1177/0272989X9501500105.

O'Connor AM. User Manual - Decisional Conflict Scale (16 item statement format). 16p 1993.

O'Connor AM, Légaré F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ* 2003;327:736–40.

Odbert HS, Karwoski TF, Eckerson AB. Studies In Synesthetic Thinking: I. Musical and Verbal Associations of Color and Mood. *The Journal of General Psychology* 1942;26:153-173. doi:10.1080/00221309.1942.10544721.

Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, *et al.* Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2018;36:1994–2001. doi:10.1200/JCO.2018.78.1914.

Oktay K, Rodriguez-Wallberg K, Munster P. Ovarian Protection during Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:2268–70. doi:10.1056/NEJMc1504241.

Oktay K, Sönmezer M, Öktem Ö, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of Conclusive Evidence for the Safety and Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment in Protecting Against Chemotherapy-Induced Gonadal Injury. *The Oncologist* 2007;12:1055–66. doi:10.1634/theoncologist.12-9-1055.

Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci* 2017;24:1111–20. doi:10.1177/1933719117702251.

Palermo G, Joris H, Devroey P, Steirteghem ACV. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet* 1992;340:17–8. doi:10.1016/0140-6736(92)92425-F.

Pankhurst MW, Chong YH. Variation in circulating antimüllerian hormone precursor during the periovulatory and acute postovulatory phases of the human ovarian cycle. *Fertility and Sterility* 2016;106:1238-1243.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.010.

Parsons T. *The social system*. Glencoe, Ill. : Free Press; 1951.

Parsons T, Turner BS. *The social system*. vol. p 428-479. London: Routledge; 1951.

Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, *et al*. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *JCO* 2004;22:4174–83. doi:10.1200/JCO.2004.01.159.

Paton A. About time: how time influences and facilitates patient autonomy in the clinical encounter. *Monash Bioeth Rev* 2018;36:68–85. doi:10.1007/s40592-018-0089-7.

Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, *et al*. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *British Journal of Cancer* 2012a;106:1053–61. doi:10.1038/bjc.2012.61.

Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, *et al*. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012b;106:1053–61. doi:10.1038/bjc.2012.61.

Peate M, Meiser B, Friedlander M, Saunders C, Martinello R, Wakefield CE, *et al*. Development and Pilot Testing of a Fertility Decision Aid for Young Women Diagnosed with Early Breast Cancer. *The Breast Journal* 2011a;17:112–4. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.01033.x.

Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, *et al*. It's Now or Never: Fertility-Related Knowledge, Decision-Making Preferences, and Treatment Intentions in Young Women With Breast Cancer—An Australian Fertility Decision Aid Collaborative Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2011b;29:1670–7. doi:10.1200/JCO.2010.31.2462.

Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;116:215–23. doi:10.1007/s10549-009-0401-6.

Pecanac KE, Brown RogerL, Steingrub J, Anderson W, Matthay MA, White DB. A psychometric study of the decisional conflict scale in surrogate decision makers. *Patient Education and Counseling* 2018;101:1957–65. doi:10.1016/j.pec.2018.07.006.

Petrek Jeanne A, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, *et al*. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045–51. doi:10.1200/JCO.2005.03.3969.

Petrek Jeanne A., Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, *et al.* Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *JCO* 2006;24:1045–51. doi:10.1200/JCO.2005.03.3969.

Pinell P. Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940). Paris: Editions Métailié; 1992.

Preaubert L, Pibarot M, Courbiere B. Can we improve referrals for fertility preservation? Evolution of practices after the creation of a fertility network. *Future Oncology* 2016;12:2175–7. doi:10.2217/fon-2016-0240.

Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at –196 °C by vitrification. *Nature* 1985;313:573–5. doi:10.1038/313573a0.

Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino A-P, *et al.* Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *European Journal of Cancer* 2005;41:1446–52. doi:10.1016/j.ejca.2005.02.029.

Règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques. 2010.

Roe RM, Busemeyer JR, Townsend JT. Multialternative decision field theory: A dynamic connectionst model of decision making. *Psychological Review* 2001;108:370–92. doi:10.1037/0033-295X.108.2.370.

Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:47–54. doi:10.1007/s10549-004-1470-1.

S. Volant. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 2017. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280> (accessed July 27, 2019).

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71–2.

Saillant. Cancer et culture. Produire le sens de la maladie. *Anthropologie et Sociétés* 1988;14:147–9. doi:<https://doi.org/10.7202/015117ar>.

Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect." *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818–23. doi:10.1016/s0002-9378(94)70290-x.

Sarradon-Eck. Pour une anthropologie clinique : saisir le sens de l'expérience du cancer. vol. in Patrick Ben Soussan, *Le cancer : approche psychodynamique chez l'adulte. érès, l'Ailleurs du corps.* 2004.

Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient Satisfaction with Physician Discussions of Treatment Impact on Fertility, Menopause and Sexual Health among Pre-menopausal Women with Cancer. *J Cancer* 2012;3:217–25. doi:10.7150/jca.4408.

Schaison G. [GnRH and its analogs--structure, mechanism of action and therapeutic applications]. *J Steroid Biochem* 1989;33:795–9.

Schally AV, Nair RMG, Redding TW, Arimura A. Isolation of the Luteinizing Hormone and Follicle-stimulating Hormone-releasing Hormone from Porcine Hypothalami. *J Biol Chem* 1971;246:7230–6.

Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *European Journal of Cancer* 2003;39:2632–42. doi:10.1016/S0959-8049(03)00669-5.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2019;69:7–34. doi:10.3322/caac.21551.

Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251–66. doi:10.1093/humupd/dmh021.

Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertility and Sterility* 2011;95:2125.e9–2125.e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.030.

Soum-Pouyalet F. Le risque émotionnel en cancérologie. Problématiques de la communication dans les rapports entre soignants et soignés. *Face à face Regards sur la santé* 2006.

Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, *et al.* Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5.

Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, *et al.* Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA* 2017;318:1367–76. doi:10.1001/jama.2017.14588.

Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *International Journal of Cancer* 2011;129:1225–36. doi:10.1002/ijc.26045.

Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, *et al.* Fertility- and Menopause-Related Information Needs of Younger Women With a Diagnosis of Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:5155–65. doi:10.1200/JCO.2005.07.773.

Tluczek A, Henriques JB, Brown RL. Support for the Reliability and Validity of a Six-Item State Anxiety Scale Derived From the State-Trait Anxiety Inventory. *J Nurs Meas* 2009;17:19–28.

Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1249–53. doi:10.1007/s00404-014-3332-3.

Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update* 2009;15:587–97. doi:10.1093/humupd/dmp015.

Tversky A, Kahneman D. The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 1981;211:453–8. doi:10.1126/science.7455683.

Urech C, Ehrbar V, Boivin J, Müller M, Alder J, Dällenbach RZ, *et al.* Knowledge about and attitude towards fertility preservation in young female cancer patients: a cross-sectional online survey. *Human Fertility* 2018;21:45–51. doi:10.1080/14647273.2017.1380317.

Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, *et al.* Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:786–93. doi:10.1097/OGX.0b013e31821285bf.

Veeck LL, Wortham JWE, Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, *et al.* Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1983;39:594–602. doi:10.1016/S0015-0282(16)47052-4.

Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, *et al.* Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424–32. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990601)85:11<2424::aid-cnrc17>3.0.co;2-4.

Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. //www.em-premium.com/data/revues/17769817/v26i2/S1776981716300384/ 2016.

Weston WW. Informed and shared decision-making: the crux of patient-centred care. *CMAJ* 2001;165:438–9.

Yang Z-Y, Chian R-C. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications. *Fertility and Sterility* 2017;108:577–84. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.020.

Yee S. Factors associated with the receipt of fertility preservation services along the decision-making pathway in young Canadian female cancer patients. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:265–80. doi:10.1007/s10815-015-0608-x.

Yee S, Abrol K, McDonald M, Tonelli M, Liu KE. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:331–46. doi:10.1080/07347332.2012.664257.

Youssef MA, Veen FV der, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Mohesen MN, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. doi:10.1002/14651858.CD008046.pub4.

Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2016;55:664–70. doi:10.3109/0284186X.2016.1155738.

Zonneveld P van, Scheffer GJ, Broekmans FJM, Blankenstein MA, Jong FH de, Looman CWN, *et al.* Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod* 2003;18:495–501. doi:10.1093/humrep/deg138.



# ANNEXES



Annexe n°1 : Article en cours de révision dans BMJ Open



BMJ Open

# BMJ Open

## Does a web-based decision aid improve informed choice for fertility preservation in women with breast cancer (DECISIF)? Study protocol for a randomized controlled trial

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2019-031739.R1
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	03-Oct-2019
Complete List of Authors:	BENOIT, Alexandra; Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE; Hôpital Antoine-Béclère Grynberg, Michael; Hôpital Antoine-Béclère; Université Paris Diderot, U1133 MORELLO, Rémy; Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE; CHU Caen, Biostatistics and Clinical Research Unit SERMONDADE, Nathalie; Hôpital Jean Verdier, Department of Cytogenetic and Reproductive Biology GRANDAZZI, Guillaume; Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE; CHU Caen, Espace régional de réflexion éthique MOUTEL, Grégoire; Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE; CHU Caen, Espace régional de réflexion éthique
<b>Primary Subject Heading</b>:	Reproductive medicine
Secondary Subject Heading:	Oncology, Obstetrics and gynaecology
Keywords:	Breast cancer, decision-making process, fertility preservation, informed choice, study protocol, web-based decision aid

SCHOLARONE™  
Manuscripts

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1  
2  
3 Title page  
4  
5  
6  
7

8  
9 **Does a web-based decision aid improve informed choice for fertility**  
10  
11 **preservation in women with breast cancer (DECISIF)? Study**  
12  
13 **protocol for a randomized controlled trial**  
14  
15  
16

17  
18  
19  
20  
21  
22 **Author details**  
23

24  
25 **BENOIT A., GRYNBERG M., MORELLO R., SERMONDADE N., GRANDAZZI G.,**  
26  
27 **MOUTEL G**  
28

29  
30  
31  
32 **Alexandra BENOIT**  
33

34  
35 Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France.

36  
37 Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, Antoine Beclere

38  
39 Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Clamart, France.  
40  
41

42  
43  
44  
45 **Michaël GRYNBERG**  
46

47  
48 Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, Antoine Beclere

49  
50 Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Clamart, France.  
51

52  
53 Inserm U1133 Université Paris Diderot, Paris, France.  
54

55  
56  
57  
58 **Rémy MORELLO**  
59  
60

BMJ Open

1  
2  
3 Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France.

4  
5 Biostatistics and Clinical Research Unit, University Hospital, Caen, 14033 Caen, France.

6  
7  
8 **Nathalie SERMONDADE**

9  
10  
11 Department of Cytogenetics and Reproductive Biology, Jean Verdier Hospital,

12  
13 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Bondy, France.

14  
15  
16  
17  
18  
19 **Guillaume GRANDAZZI**

20  
21 Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France.

22  
23 Espace régional de réflexion éthique, University Hospital, Caen, Normandie Université,

24  
25  
26 14000 Caen, France.

27  
28  
29  
30  
31  
32 **Grégoire MOUTEL**

33  
34 Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France.

35  
36 Espace régional de réflexion éthique, University Hospital, Caen, Normandie Université,

37  
38  
39 14000 Caen, France.

40  
41  
42  
43  
44  
45 Correspondence: Alexandra BENOIT, Normandie Université, UNICAEN, Inserm U1086,

46  
47  
48 ANTICIPE, 14000 Caen, France.

49  
50  
51 Tél : +33 231458600,

52  
53  
54 E-mail : alexandra.benoit@aphp.fr

55  
56  
57  
58 **Word count:** 3993 words

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Abstract

**Background:** Chemotherapy may cause infertility in young survivors of breast cancer. Various fertility preservation techniques increase the likelihood of survivors becoming genetic mothers. Disclosure of cancer diagnosis may impact decision-making about fertility preservation.

**Objective:** To develop and test the effectiveness of a web-based decision aid for helping women with breast cancer to make well-informed choices about fertility preservation.

**Materials and Methods:** This study will be conducted in three phases using mixed methods. In phase I, the aim is to develop a web-based patient decision aid (PDA) in French with a steering committee and using a focus group of five women already treated for breast cancer. In phase II, the face validity of the decision aid will be assessed using questionnaires. In phase III, the PDA will be assessed by a two-arm randomized controlled trial. This will involve a quantitative evaluation of the PDA in clinical practice comparing the quality of the decision-making process between usual care and the PDA. The primary outcome will be informed choice and its components. The secondary outcomes will be decisional conflict and anxiety. Data will be collected during and after an oncofertility consultation. Phase III is underway. Since

1  
2  
3 September 2018, 52 participants have been enrolled in the study and have completed the survey.  
4

5 We expect to have results by February 2020 for a total of 186 patients.  
6  
7

8  
9  
10 **Ethics and dissemination:** This study protocol was approved by the Ouest V Research Ethics  
11 Board. It describes the development and the assessment of a French web-based decision aid for  
12 fertility preservation in young women with breast cancer. Health professionals are required to  
13 inform patients of the possibility of freezing oocytes, embryos and/or ovarian tissue.  
14  
15  
16  
17  
18

19  
20  
21 **Trial registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT03591848, (registration date: July 19,  
22 2018)  
23  
24

### 25 26 27 28 **Keywords**

29 Breast cancer, decision-making process, fertility preservation, informed choice, study protocol,  
30 web-based decision aid.  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

### 38 **Strengths and limitations of this study**

39 First, the development of a web-based patient decision aid (PDA) by health  
40 professionals and doctors in health ethics, in collaboration with patients, will ensure  
41 that it is implemented in compliance with ethical requirements and in full respect of  
42 young women with breast cancer. Second, a randomized clinical trial may suitably be  
43 used to evaluate pedagogical tools.  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

53 Third, data will be collected from 186 patients, which represents a large population of  
54 young women with different levels of literacy. On the other hand, the study will be  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 limited to young French-speaking women with breast cancer. Furthermore, the study  
4  
5  
6 staff are not blinded to the intervention, which is a limitation.  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

## 24 **BACKGROUND**

### 25 **Fertility preservation**

26  
27  
28 Breast cancer is the most common malignant disease among women. According  
29  
30 to cancer statistics in France, 2,344 women below the age of 40 were diagnosed with  
31  
32 breast cancer in 2012 [1]. Recent advances in treatments have markedly improved  
33  
34 survival rates, leading to a group of young female survivors. However, the fertility  
35  
36 potential of most of them will be reduced as a result of the direct gonadotoxicity of  
37  
38 chemotherapeutic agents, combined with physiologic ovarian ageing during treatment  
39  
40 [2,3]. Fertility in young survivors is a crucial issue for their quality of life [4,5]. Therefore,  
41  
42 the possible risk of future infertility and uncertainty about being able to have a  
43  
44 biological child are major causes for concern [5] and may lead to significant and  
45  
46 distressing outcomes of their cancer treatment [5,6].  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54

55  
56 Fertility preservation (FP) is now considered a right in France for people who  
57  
58 have been diagnosed with cancer. It can help them to rebuild their self-esteem as it  
59  
60

1  
2  
3 provides them with the possibility of pursuing parenthood like everyone else. In  
4  
5  
6 practice, the concept of healing has undergone a major evolution, since the overall  
7  
8  
9 aspirations of a person are now taken into account. Healing no longer focuses only on  
10  
11 the sick organ or body; it now comprises a person's psychological, professional, social  
12  
13 and emotional well-being. The family environment and social balance must therefore  
14  
15  
16 become an integral part of the missions of health care providers.  
17

18  
19 Over the past decade, various FP techniques have been developed in order to  
20  
21 increase the chances of young cancer survivors of becoming genetic mothers [7,8].  
22  
23 Various options are available according to the patient's clinical profile. In France, since  
24  
25 2004, FP has been subject to a bioethics law [9], as well as in the two previous cancer  
26  
27 plans [10,11]. FP counselling is systematically offered to all patients of reproductive age  
28  
29 diagnosed with a disease that could negatively impact fertility as a result of its natural  
30  
31 history and / or its treatment. In addition, the recent recommendations of the American  
32  
33 Society of Clinical Oncology (ASCO) state that oncofertility counselling should be  
34  
35 considered as standard care at the time of cancer diagnosis in all young women [12,13].  
36  
37 Current FP options include medical treatments for ovarian protection, oocyte and/or  
38  
39 embryo cryopreservation after controlled ovarian stimulation or after *In Vitro*  
40  
41 *Maturation* (IVM), and ovarian tissue cryopreservation [13]. Ovarian stimulation for  
42  
43 oocyte or embryo cryopreservation is the only established method for female FP [13].  
44  
45 However, the duration of stimulation as well as Follicle-Stimulating-Hormone (FSH)  
46  
47 induced hyperestradiolemia may constitute limitations in some clinical situations.  
48  
49 Although experimental, alternative techniques should therefore be offered. Such  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 techniques include the retrieval of immature oocytes without stimulation followed by  
4  
5 their In Vitro Maturation (IVM) [14], and/or the surgical removal of a piece of ovarian  
6  
7 cortex for cryopreservation [15–17]. In addition, the administration of Gonadotrophin-  
8  
9 Releasing Hormone agonists (GnRHa) during chemotherapy is also a method of  
10  
11 ovarian protection [18].  
12  
13  
14  
15  
16  
17

### 18 19 **Patient decision-making**

20  
21  
22 Decisions-making about FP can be very complex and time-consuming for  
23  
24 patients. Indeed, oncofertility counselling takes place only a few days after disclosure  
25  
26 of the cancer diagnosis [19], and FP techniques should be performed before starting  
27  
28 any gonadotoxic treatment. During the consultation, a state of emotional confusion  
29  
30 and shock may hinder women's grasp of what they are told about current scientific  
31  
32 progress. They may find it difficult to see beyond the disease, especially when they may  
33  
34 not have thought about motherhood until then [20]. The complex emotional situation,  
35  
36 the need to make the right decision in a short space of time and conflicting ideas about  
37  
38 life and death may mean that the decision about FP is a difficult one to take. Weighing  
39  
40 up the risks and benefits of the various FP options may seem a mammoth task.  
41  
42 Furthermore, other factors may have a bearing on decision-making: lack of referral  
43  
44 from an oncologist; limited information about fertility; fear of delaying cancer  
45  
46 treatment or exacerbating the malignancy; deciding which treatment is more suitable  
47  
48 for them; the possible consequences of a future pregnancy; their personal situation;  
49  
50 and the cost of FP treatments [21].  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Hershberger et al investigated the decision-making process of women with  
4  
5 regard to FP and identified four main phases that precede the active formulation of a  
6  
7 decision [22]. During the identification phase, they grasp the knowledge necessary for  
8  
9 decision-making, often with a devastating awareness of their cancer and its  
10  
11 consequences. The reflection phase allows them to participate actively in the  
12  
13 formulation of a decision about FP by establishing their preferences and values. There  
14  
15 are no good or bad options: the assessment of the risks and benefits of each FP option  
16  
17 depends on each women's personal values [23]. During this phase, they feel the need  
18  
19 to seek more information about FP, and sometimes need to hear from other women  
20  
21 who have experienced the same situation. They often want to hear about the  
22  
23 experiences of others before making their own decision. Once the decision has been  
24  
25 taken, they usually commit to the process whole-heartedly. Given the complexity of  
26  
27 this multi-step decision-making process, patients should receive the right support to  
28  
29 make the most appropriate decision for their situation.  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

40 However, current evidence suggests that women do not feel that they get  
41  
42 adequate support in making these decisions [5,24,25]. In addition, the lack of  
43  
44 information about FP may impact long-term quality of life [26] and increase "decisional  
45  
46 regret", defined as "distress or remorse after a health care decision" [27]. Health  
47  
48 professionals in France are required by a law passed in 2002 to provide patients with  
49  
50 quality information about the potential risks and benefits of healthcare [28]. This  
51  
52 obligation is also laid out in the priorities of the 2014-2019 cancer plan [10].  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Patient decision aids

Use of a patient decision aid (PDA) could be a way to provide more support to patients and improve the quality of the decision-making process. According to the International Patient Decision Aids Standard (IPDAS) Collaboration [24,29,30], PDAs are tools that “provide information on the options and help patients clarify and communicate the personal value they associate with different features of the options”. Commonly used before making a decision, their aim is to allow patients to prepare their discussion with health care providers and to guide them in making informed choices about what is best for them. Although they do not replace discussion between professionals and patients or allow one option to be chosen rather than another, they improve the quality of decision-making [31]. PDAs come in various forms, such as pamphlets, audio guides, tables or interactive multimedia sites, and may be used before or during the consultation, their permanent accessibility being an important advantage.

A recent Cochrane review of 105 studies involving 31,043 participants showed that PDAs increase patients’ knowledge of treatment options and congruency between informed values and care [31]. Furthermore, they decrease decisional conflict [31]. In the field of female FP, some interventions have been evaluated and led to similar results [30,32–38]. Two PDAs are available for breast cancer patients in English and Dutch, focusing on level of knowledge and on decisional conflict, respectively [35–37]. Nevertheless, since medical guidelines may differ from one country to another and very few French patients have sufficient mastery of English or Dutch, a PDA in French was needed.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## OBJECTIVE

Therefore, the present study has the following aims: a) present the development of a French web-based PDA designed for young women presenting with breast cancer in collaboration with oncofertility specialists, cancer experts and patients; b) evaluate its validity regarding its structure, content and language; c) compare the quality of the decision-making process between patients receiving conventional oral information supplied by a fertility specialist ("IRIS" group) and those having access to the PDA before and during oncofertility counseling ("DECISIF" group) through a randomized controlled trial (RCT).

## MATERIALS AND METHODS

This study will be conducted in three phases (figure 1).

### Phase 1: Development of the web-based PDA (May 2017-July 2018)

The objective of the first phase was to develop the web-based PDA with the input of a steering committee and an expert in health informatics.

#### *Steering committee*

The steering committee comprised women treated for breast cancer, gynecologists, oncologists, embryologists, midwives, psychologists and web-

1  
2  
3 designers. Regular meetings were organized to develop the content and format of the  
4  
5 PDA according to the Ottawa Decision Support Framework (ODSF).  
6  
7

8  
9  
10  
11 *Needs assessment*  
12

13  
14 The needs of breast cancer patients in oncofertility counselling were analyzed  
15  
16 by qualitative research with a focus-group approach in which data about opinions and  
17  
18 needs with regard to the oncofertility care pathway were collected. Hence, five women  
19  
20 treated for breast cancer 18 to 24 months before and who had benefited from  
21  
22 cryopreservation of oocytes, embryos or ovarian tissue in a University Hospital in Paris  
23  
24 were interviewed.  
25  
26  
27

28  
29  
30  
31  
32 *Creation of the web-based patient decision aid*  
33  
34

35 Based on the needs assessment and a literature review, the web-based PDA was  
36  
37 originally developed by members of the steering committee in 2017 under the auspices of the  
38  
39 International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) quality framework, key performance  
40  
41 indicator of PDA [29]. It was designed to serve as a decision aid for women with breast  
42  
43 cancer regarding FP techniques, in addition to standard oncofertility counselling.  
44  
45 Named "FertiEl'P", the tool is accessible *via* a secure weblink from a computer or  
46  
47 handheld tablet (**[www.fertiellp-onco.com](http://www.fertiellp-onco.com)**).  
48  
49  
50

51  
52 The PDA begins by raising the awareness of patients that they will have a  
53  
54 decision to make about FP procedures [29]. It explains the procedure of an oncofertility  
55  
56 consultation and the definition and objectives of a PDA. It contains the following: general  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 information about pelvic anatomy, ovarian function, and the evaluation of ovarian  
4  
5 reserve; data about ovarian ageing and the impact of breast cancer therapies on female  
6  
7 fertility; a description of available FP options, including their advantages, drawbacks,  
8  
9 and possible uncertainties; information regarding alternative options (oocyte donation,  
10  
11 adoption, life without children); patients' testimonials; a test designed to check whether  
12  
13 the patient has sufficient knowledge to make an informed choice; questions concerning  
14  
15 the patient's personal values in order to clarify their priorities.  
16  
17  
18  
19  
20

21  
22 The PDA is divided into three sections. The first is called PETUNIA and concerns  
23  
24 the freezing of oocytes, embryos and/or ovarian tissue. It is available before the FP  
25  
26 consultation to all women fulfilling the research protocol criteria. The second, ROSE,  
27  
28 explains the different FP options and the possibility of not freezing oocytes, embryos or ovarian  
29  
30 tissue. This section is available during and after the FP consultation only for women whose  
31  
32 oncologic team did not contraindicate controlled ovarian stimulation. MAGNOLIA, the third  
33  
34 section, explains the various FP options including that of not freezing oocytes, embryos  
35  
36 or ovarian tissue. It is available during and after the FP consultation only for women  
37  
38 whose oncologic team did contraindicate controlled ovarian stimulation.  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

#### 48 **Phase 2: Acceptability Pilot Testing (August 2018)**

49  
50 The purpose of phase 2 was to assess the face validity of the PDA. A descriptive  
51  
52 study was conducted to check whether the content, format and vocabulary were  
53  
54 acceptable for patients and their families. Ten women and five health professionals  
55  
56 were recruited at Antoine Beclere University Hospital as follows: five women with breast  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 cancer who had had their oocytes, embryos or ovarian tissue frozen 18 to 24 months  
4  
5 previously; five women aged 18 to 40 with a primary diagnosis of breast cancer and  
6  
7 who had not yet received cancer treatment; five health professionals (psychologist,  
8  
9 embryologist, oncologist, surgeon and gynecologist).  
10  
11

12  
13 An evaluation questionnaire was completed anonymously by each participant after  
14  
15 reading the PDA. The PDA was then modified according to the results obtained.  
16  
17

### 18 19 20 21 **Phase 3: Evaluation of the web-based PDA (September 2018-February 2020)**

#### 22 *Objectives and hypotheses*

23  
24  
25 The primary objective of this phase will be to determine whether a web-based  
26  
27 PDA is able to help women with breast cancer to make an informed choice among FP  
28  
29 options. The secondary objective will be to assess the level of decisional conflict and  
30  
31 anxiety of patients. We hypothesize that it will improve women's decision-making and  
32  
33 increase the number of women making informed choices. Finally, we hypothesize a  
34  
35 decrease in decisional conflict thanks to the use of the PDA. These positive effects of  
36  
37 the intervention should reduce patients' anxiety.  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

#### 53 *Study design and setting*

54  
55 The investigation will be a single-center randomized controlled study and will  
56  
57 be conducted in the FP department of an academic hospital in France.  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

#### *Study period*

The study will be conducted from September 2018 to February 2020.

#### *Study population*

The trial will enroll women aged 18 to 40, with a primary diagnosis of breast cancer, who have not yet started any cancer treatment. Patients will have to be able to read, write and speak French. Women presenting metastatic, relapsing breast cancer or current pregnancy will not be eligible. Furthermore, protected adults will not be eligible.

#### *Sample size and sampling design*

A sample size of 186 participants, i.e. 93 in each arm, is planned. The required sample size was calculated in order to detect a difference of 20% (50-70%) in the informed choice among women included in the IRIS and DECISIF groups and by using a two-sided test at a significance level of 0.05 and 80% power. Based on our experience, we estimate that half of the patients seen in fertility counselling today make an informed decision. We believe that a 20% increase in the number of patients who make an informed choice with the PDA would be acceptable in this context.

#### *Allocation of subjects to study and control arms (figure 2)*

1  
2  
3 After being referred by oncologic centers, participants will be invited to  
4  
5 participate in the study by a physician in reproductive medicine. After providing written  
6  
7 informed consent, they will be randomly assigned to one of the two study arms using  
8  
9 blind and secure allocation by a sealed envelope system. The block size of the  
10  
11 randomization is four. Participants will be free to withdraw at any time during the study,  
12  
13 and this will not affect their clinical treatment.  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

#### 22 *Usual care control group (IRIS)*

23  
24 Participants who are randomly assigned to the control group will receive  
25  
26 standard oral information from a gynecologist, an embryologist and a midwife. The  
27  
28 information provided will relate to pelvic anatomy, ovarian function, and the evaluation  
29  
30 of ovarian reserve, ovarian ageing, the impact of breast cancer therapies on female  
31  
32 fertility, available FP options and alternative options, such as oocyte donation,  
33  
34 adoption, and life without children. After this consultation, they will complete the  
35  
36 designed and validated questionnaire that addresses knowledge, deliberation,  
37  
38 preferences and values, decisional conflict, and anxiety. For ethical reasons of equality  
39  
40 of access to information, women in this arm will have access to the web-based PDA  
41  
42 after the oncofertility consultation if they wish, once the questionnaire is completed.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

#### 53 *Intervention group (DECISIF)*

54  
55 Participants randomly assigned to the intervention group will receive an email  
56  
57 with a link and a password to connect to the section "PETUNIA" of the web-based PDA.  
58  
59  
60

1  
2  
3 The day of the oncofertility consultation, the “MAGNOLIA” section or the “ROSE”  
4  
5 section of the PDA will be used by medical staff to explain the different options and  
6  
7 whether the oncologic team contraindicates controlled ovarian stimulation or not.  
8  
9 After this consultation, the women will complete the designed and validated  
10  
11 questionnaire that addresses knowledge, deliberation, preferences and values,  
12  
13  
14  
15  
16 decisional conflict, and anxiety.  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

26 *Study variables including primary and secondary outcome variables (figure 3)*  
27  
28

29 We speculate that patients in the DECISIF group will make a more informed  
30  
31 choice than those in the IRIS group. Not only will the PDA increase knowledge about  
32  
33 fertility biology, options and involvement preferences, but we also believe that it will  
34  
35 improve the concordance between the reasoning of the patients concerning their “best choice”  
36  
37 and their final choice. Regarding the definition of the term ‘informed choice’, O’Connor and  
38  
39 O’Brien-Pallas [39], inter alia, define an informed choice as being “a choice that is based on  
40  
41 relevant knowledge, consistent with the decision-maker's values and behaviorally  
42  
43 implemented”. On the other hand, some definitions of the term include a process of deliberation  
44  
45 about the alternatives and a more thorough weighing up of the pros and cons [40–44].  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

53 *Primary outcome measure*  
54  
55

56 The primary outcome is the degree of patient autonomy for making decisions,  
57  
58 according to the Multidimensional Measure of Informed Choice (MMIC) [45]. This  
59  
60

1  
2  
3 quantitative instrument was developed by Marteau and colleagues to evaluate  
4  
5 informed choice in prenatal screening for Down's syndrome. Validated in 2002, it is  
6  
7 considered as a reliable and valid measure of informed choice [46]. The original MMIC  
8  
9 consisted of an eight-item knowledge scale, a four-item attitude scale, and the two  
10  
11 alternatives (to do or not to do). Since there is no standard measure of informed choice  
12  
13 for FP, we adapted the MMIC by including the concept of deliberation in decision-  
14  
15 making. Indeed, Van Den Berg et al. developed a measure of informed choice including  
16  
17 the three theoretically founded dimensions: knowledge, value-consistency, and  
18  
19 deliberation [47].  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

27 Knowledge about fertility and FP techniques was measured by a 10-question survey  
28  
29 designed with previously used instruments [48–50] and the expertise of the medical team. We  
30  
31 ranked sufficient knowledge as correct answers on at least 70% of items [51]. Concerning  
32  
33 attitude, we included three of the four items used in the original MMIC scale (beneficial /  
34  
35 harmful, important / unimportant, good / bad). The item (pleasant / unpleasant) being viewed  
36  
37 as irrelevant in the context of breast cancer, we selected two other items (desirable / undesirable,  
38  
39 reassuring / disturbing), as previously validated in other modified MMIC scales [52]. We also  
40  
41 included a deliberation scale to evaluate the alternatives, thinking about the consequences, and  
42  
43 weighing up the pros and cons [52].  
44  
45  
46  
47

48 Based on Marteau's and Van Den Berg's work and in a context of FP, an informed  
49  
50 choice may be considered to be made when a woman: 1) has sufficient relevant  
51  
52 knowledge about fertility and FP techniques; 2) has positive attitudes toward engaging  
53  
54 in FP; 3) engages in deliberated decision-making and 4) starts the process of FP. It is  
55  
56 also made when a woman: 1) has sufficient relevant knowledge about FP options; 2)  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 has a negative attitude toward engaging in FP; 3) engages in a deliberated decision-  
4  
5 making process and 4) does not start the process of FP.  
6  
7

#### 8 9 10 11 *Secondary outcomes measures* 12

13  
14 The Decisional Conflict Scale (DCS) is used to assess health-related decisions  
15 across divergent health conditions. It consists in 16 items which define the degree of  
16 patient uncertainty about options, the factors contributing to this uncertainty, and  
17 satisfaction with decision-making [39,53]. Items are scored on a Likert scale as follows:  
18  
19 0 = "strongly agree"; 1 = "agree"; 2 = "neither agree nor disagree"; 3 = "disagree"; 4 =  
20 "strongly disagree". Scores range from 0 [no decisional conflict] to 100 [extremely high  
21 decisional conflict] [39].  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

32 The 6 items of State and Trait Anxiety Inventory [54,55], a reliable and sensitive  
33 measure of anxiety, will be used to assess emotional disturbance. This inventory  
34 consists of 6 items, indicating the lowest level of anxiety (1 = not at all) and 4 the  
35 highest (4 = very much), with a reverse rating item. Scores > 50 indicate a high level of  
36 anxiety.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

#### 47 *Data collection, handling and analysis* 48

49  
50 Data will be collected electronically by two researchers and stored on a secure  
51 server at the university hospital. The server offers robust security to ensure privacy and  
52 technological controls and is accessible with restricted permission. All original forms  
53 will be stored at the study site. A clinical research officer mandated by the sponsor will ensure  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 that the research is carried out properly, and that the data generated in writing is collected,  
4  
5 documented, recorded and reported, in accordance with standard operating procedures. We will  
6  
7  
8 conduct a descriptive analysis of the women participating in this research. Possible  
9  
10 basic differences between the two arms will be statistically tested. For the primary  
11  
12  
13 outcome, a statistical analysis will be performed on an intention-to-treat basis: all  
14  
15  
16 randomized women will be included for analysis in the group assigned at  
17  
18  
19 randomization. The impact of the tool on the primary outcome will be analyzed using  
20  
21  
22 the chi-square test. For the secondary outcomes, we will use the chi-square test to  
23  
24  
25 analyze the binary variables and a two-tailed t-test for continuous variables, with a  
26  
27  
28 significance level of 5%.

### 30 *Ethical issues*

31  
32  
33  
34 This study protocol (version 1.1, 30/04/18) has been approved by the Ouest V Research Ethics  
35  
36  
37 Board.

### 38 *Patient involvement*

39  
40  
41  
42 Women were involved at several stages of the study, including the design of the trial.  
43  
44  
45 They were included in the development and pilot testing of the PDA. We received input  
46  
47  
48  
49 from patients who had been treated for breast cancer.  
50  
51

## 52 53 54 55 56 57 **DISCUSSION**

1  
2  
3 We describe here the development and evaluation of a web-based PDA  
4  
5 designed for patients with breast cancer and who are candidates for FP. This system  
6  
7 was developed to address the objective of improving patients' information and medical  
8  
9 care. The past 40 years have seen ideological changes in the medical practice of  
10  
11 decision-making. Patterns have shifted from a "paternalist" approach, characterized by  
12  
13 a passive role of the patient, to a concept of "shared decision-making", in which mutual  
14  
15 agreement is reached between patients and health professionals. This concept of  
16  
17 "shared decision-making" is based on enhancing patient participation for decisions  
18  
19 about their personal health [56].  
20  
21

22  
23 However, available data show that patients do not feel that they have the support that  
24  
25 they need in decision-making regarding FP in a context of cancer. The goal of a web-  
26  
27 based PDA is to improve patients' quality of life by helping them to make better quality  
28  
29 decisions. Indeed, we think that a PDA will increase knowledge about fertility options,  
30  
31 information and involvement preferences. Furthermore, the deployment of this PDA on the  
32  
33 national level could reduce inequality in access to care and to adverse events and  
34  
35 improve the observance of FP treatments. Once the PDA has been evaluated, it will be  
36  
37 widely promoted and made available to all participants, patients and professionals  
38  
39 through a wide range of media (social and print), websites, professional organizations  
40  
41 and scientific societies.  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55

## 56 TRIAL STATUS

57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Phase III is underway. As of September 2018, 52 participants have been enrolled in the  
4  
5 study and have completed the survey. We expect to have a total of 186 patients by February  
6  
7 2020. No publication containing the results of this study has already been published or  
8  
9 submitted for review. Patient inclusions are still ongoing.  
10  
11  
12  
13

## 14 15 **DECLARATIONS**

### 16 17 **Abbreviations**

18  
19  
20 ASCO: American Society of Clinical Oncology; DECISIF: DEvelopment of a deCISion  
21  
22 patient aid of Fertility preservation (study acronym); DCS: Decisional Conflict Scale  
23  
24 (instrument); FP: Fertility Preservation; GnRHa: Gonadotrophin-Releasing Hormone  
25  
26 agonists; IPDAS: International Patient Decision Aids Standard; IRIS: InfoRmatIon  
27  
28 Standard (Acronym); IVM: *In Vitro* Maturation; MAGNOLIA: in vitro MATuration, not  
29  
30 exoGeNous FSH, Ovarian tissue, not fertiLity preservAtion (acronym); MMIC: Multi-  
31  
32 Dimensional Informed Choice; ODSF: Ottawa Decision Support Framework; PETUNIA:  
33  
34 Prepare patiEnT to a consUltatioN of fertillity preservAtion (acronym); PDA: Patient  
35  
36 Decision Aid; RCT: Randomized controlled trial; ROSE: *in vitro* Maturation, controlled  
37  
38 Ovarian stimulation, ovarian tiSsue and not fErtility preservation (acronym); STAI:  
39  
40 Spielberg State and Trait Anxiety Inventory.  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

### 51 52 **Acknowledgments**

53  
54 Thanks to Ray Cooke for copyediting the manuscript.  
55  
56  
57  
58  
59

### 60 **Author contributions**

1  
2  
3 AB, MG, GM, NS participated in the design of the study, wrote the first draft of the  
4  
5 manuscript, developed the PDA and applied for funding. RM, GG participated in the  
6  
7 design of the study and critical review of the manuscript. All authors read and approved  
8  
9 the final manuscript.  
10  
11  
12  
13  
14  
15

### 16 **Availability of data and materials**

17  
18  
19 There are no data reported on here so this is not applicable.  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

### 27 **Competing interests**

28  
29 This study has received funding from the French Agency of Biomedicine and has  
30  
31 undergone peer review.  
32  
33  
34  
35  
36  
37

### 38 **Consent for publication**

39  
40 Written informed consent is obtained from participants.  
41  
42  
43  
44  
45

### 46 **Ethics approval and consent to participate**

47 This study protocol (version 1.1, 30/04/18) was approved by the Ouest V Research Ethics Board  
48  
49 (protocol reference 18/003-2) and registered at ClinicalTrials.gov. (NCT03591848). Informed  
50  
51 consent will be obtained from all participants. Each participant will receive a written  
52  
53 informed consent form and information sheet. Any substantial modifications in the  
54  
55 protocol will be communicated to relevant parties. All personal data concerning  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 participants will be encrypted and password-protected. Study data collection forms will  
4  
5  
6 contain only study identification numbers.  
7

### 8 9 10 **Trial registration**

11  
12 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03591848

13  
14 Other Study ID Numbers: K171005J

15  
16  
17 2017-A03008-45 (Registry Identifier: ID-RCB)

18  
19  
20 Registered July 19, 2018

21  
22  
23 Trial sponsor: « Assistance Publique des Hôpitaux de Paris », contributing to the design  
24  
25  
26 and management of the study.  
27

### 28 29 30 **Funding**

31  
32 The study was supported by the French Agency of Biomedicine, grant number.  
33  
34  
35

36 1 Bossard N B-FF. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en*  
37 *France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (France): Institut de*  
38 *veille sanitaire, 2013. 122p.* Saint-Maurice: : Institut de veille sanitaire 2013.

39 2 Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female  
40 reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535–43. doi:10.1093/humupd/7.6.535

41 3 Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*  
42 2012;26:379–90. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.11.008

43 4 Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, *et al.* Quality of Life, Fertility Concerns, and  
44 Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *JNCI*  
45 *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405. doi:10.1093/jnci/djr541

46 5 Peate M, Meiser B, Hickey M, *et al.* The fertility-related concerns, needs and  
47 preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res*  
48 *Treat* 2009;116:215–23. doi:10.1007/s10549-009-0401-6

49 6 Mancini J, Rey D, Préau M, *et al.* Infertility induced by cancer treatment: inappropriate  
50 or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril*  
51 2008;90:1616–25. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.064

52 7 Frydman R, Grynberg M. Introduction: Female fertility preservation: innovations and  
53 questions. *Fertil Steril* 2016;105:4–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.035

54 8 Bastings L, Baysal O, Beerendonk CCM, *et al.* Deciding about fertility preservation  
55 after specialist counselling. *Hum Reprod* 2014;29:1721–9. doi:10.1093/humrep/deu136

56 9 Legifrance. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique - Article 24. 2011.  
57  
58  
59 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000441469>  
60

(accessed 13 Jan 2019).

10 Institut National du Cancer RF. Plan Cancer 2014-2019. 2014.

11 Le Plan cancer 2009-2013. 2009. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013> (accessed 11 Apr 2019).

12 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, *et al*. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006;**24**:2917–31. doi:10.1200/JCO.2006.06.5888

13 Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, *et al*. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1994–2001. doi:10.1200/JCO.2018.78.1914

14 Grynberg M, Hachem HE, Bantel A de, *et al*. In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertil Steril* 2013;**99**:1182–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.090

15 Gremeau A-S, Andreadis N, Fatum M, *et al*. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case–control study of 194 treatment cycles. *Fertil Steril* 2012;**98**:355–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.04.046

16 Buckett WM, Chian R-C, Holzer H, *et al*. Obstetric Outcomes and Congenital Abnormalities After In Vitro Maturation, In Vitro Fertilization, and Intracytoplasmic Sperm Injection: *Obstet Gynecol* 2007;**110**:885–91. doi:10.1097/01.AOG.0000284627.38540.80

17 In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;**99**:663–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.031

18 Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, *et al*. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1981–90. doi:10.1200/JCO.2018.78.0858

19 Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, *et al*. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Bull Cancer (Paris)* 2015;**102**:443–53. doi:10.1016/j.bulcan.2015.01.008

20 Trèves R, Grynberg M, Parco S le, *et al*. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. *Future Oncol* 2014;**10**:969–74. doi:10.2217/fon.13.265

21 Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, *et al*. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update* 2017;**23**:433–57. doi:10.1093/humupd/dmx009

22 Hershberger PE, Finnegan L, Pierce PF, *et al*. The Decision-Making Process of Young Adult Women with Cancer who Considered Fertility Cryopreservation. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN ACOG* 2013;**42**:59–69. doi:10.1111/j.1552-6909.2012.01426.x

23 O'Connor AM, Légaré F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ* 2003;**327**:736–40.

24 Thewes B, Meiser B, Taylor A, *et al*. Fertility- and Menopause-Related Information Needs of Younger Women With a Diagnosis of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:5155–65. doi:10.1200/JCO.2005.07.773

25 Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, *et al*. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004;**22**:4174–83. doi:10.1200/JCO.2004.01.159

26 Vadaparampil ST, Christie J, Quinn GP, *et al*. A pilot study to examine patient awareness and provider discussion of the impact of cancer treatment on fertility in a registry-based sample of African American women with breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer* 2012;**20**. doi:10.1007/s00520-012-1380-4

27 Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, *et al*. Validation of a Decision Regret Scale. *Med*

- 1  
2  
3 *Decis Making* 2003;**23**:281–92. doi:10.1177/0272989X03256005
- 4 28 LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du
- 5 système de santé. 2002.
- 6 29 Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, *et al.* Developing a quality criteria framework for
- 7 patient decision aids: online international Delphi consensus process. *BMJ* 2006;**333**:417.
- 8 doi:10.1136/bmj.38926.629329.AE
- 9 30 Jones GL, Hughes J, Mahmoodi N, *et al.* Observational study of the development and
- 10 evaluation of a fertility preservation patient decision aid for teenage and adult women diagnosed
- 11 with cancer: the Cancer, Fertility and Me research protocol. *BMJ Open* 2017;**7**.
- 12 doi:10.1136/bmjopen-2016-013219
- 13 31 Stacey D, Légaré F, Lewis K, *et al.* Decision aids for people facing health treatment or
- 14 screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* Published Online First: 12 April 2017.
- 15 doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5
- 16 32 Woodard TL, Hoffinan AS, Covarrubias LA, *et al.* The Pathways fertility preservation
- 17 decision aid website for women with cancer: development and field testing. *J Cancer Surviv*
- 18 Published Online First: 15 October 2017. doi:10.1007/s11764-017-0649-5
- 19 33 Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, *et al.* Fertility Preservation in Young Female Cancer
- 20 Patients: Development and Pilot Testing of an Online Decision Aid. *J Adolesc Young Adult*
- 21 *Oncol* 2017;**7**:30–6. doi:10.1089/jayao.2017.0047
- 22 34 Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, *et al.* Randomized controlled trial on the effect of an
- 23 online decision aid for young female cancer patients regarding fertility preservation. *Hum*
- 24 *Reprod* 2019;**34**:1726–34. doi:10.1093/humrep/dez136
- 25 35 Garvelink MM, Kuile MM ter, Fischer MJ, *et al.* Development of a Decision Aid about
- 26 fertility preservation for women with breast cancer in the Netherlands. *J Psychosom Obstet*
- 27 *Gynecol* 2013;**34**:170–8. doi:10.3109/0167482X.2013.851663
- 28 36 Peate M, Meiser B, Friedlander M, *et al.* Development and Pilot Testing of a Fertility
- 29 Decision Aid for Young Women Diagnosed with Early Breast Cancer. *Breast J* 2011;**17**:112–
- 30 4. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.01033.x
- 31 37 Peate M, Meiser B, Cheah BC, *et al.* Making hard choices easier: a prospective,
- 32 multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with
- 33 early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012;**106**:1053–61. doi:10.1038/bjc.2012.61
- 34 38 Garvelink MM, Kuile MM ter, Louwé LA, *et al.* Feasibility and effects of a decision
- 35 aid about fertility preservation. *Hum Fertil* 2017;**20**:104–12.
- 36 doi:10.1080/14647273.2016.1254821
- 37 39 O'Connor A, O'Brien-Pallas LL. *Nursing Diagnosis and Intervention*. Toronto: C.V.
- 38 *Mosby Company*; 1989. *Decisional conflict*, pp. 573–588. McFarland GK, McFarlane EA,
- 39 editor.
- 40 40 John Wiley & Sons, Ltd, editor. *Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester, UK: : John
- 41 Wiley & Sons, Ltd 2001. doi:10.1002/9780470015902
- 42 41 Bekker HL, Hewison J, Thornton JG. Applying decision analysis to facilitate informed
- 43 decision making about prenatal diagnosis for Down syndrome: a randomised controlled trial.
- 44 *Prenat Diagn* 2004;**24**:265–75. doi:10.1002/pd.851
- 45 42 Kohut RJ, Dewey D, Love EJ. Women's knowledge of prenatal ultrasound and
- 46 informed choice. *J Genet Couns* 2002;**11**:265–76.
- 47 43 Rimer BK, Briss PA, Zeller PK, *et al.* Informed decision making: what is its role in
- 48 cancer screening? *Cancer* 2004;**101**:1214–28. doi:10.1002/cncr.20512
- 49 44 J G, J H, H B, *et al.* Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and
- 50 newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;**8**. doi:10.3310/hta8330
- 51 45 Michie S, Dormandy E, Marteau TM. The multi-dimensional measure of informed
- 52 choice: a validation study. *Patient Educ Couns* 2002;**48**:87–91.
- 53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 1  
2  
3 46 Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect*  
4 2001;**4**:99–108.  
5 47 Van den Berg M, Timmermans DRM, ten Kate LP, *et al*. Informed decision making in  
6 the context of prenatal screening. *Patient Educ Couns* 2006;**63**:110–7.  
7 doi:10.1016/j.pec.2005.09.007  
8 48 Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey  
9 of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer* 2013;**108**:1602–15.  
10 doi:10.1038/bjc.2013.139  
11 49 Lampic C, Svanberg AS, Karlström P, *et al*. Fertility awareness, intentions concerning  
12 childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum*  
13 *Reprod* 2006;**21**:558–64. doi:10.1093/humrep/dei367  
14 50 Hickman LC, Fortin C, Goodman L, *et al*. Fertility and fertility preservation:  
15 knowledge, awareness and attitudes of female graduate students. *Eur J Contracept Reprod*  
16 *Health Care* 2018;**23**:130–8. doi:10.1080/13625187.2018.1455085  
17 51 Ames AG, Jaques A, Ukoumunne OC, *et al*. Development of a fragile X syndrome  
18 (FXS) knowledge scale: towards a modified multidimensional measure of informed choice for  
19 FXS population carrier screening. *Health Expect* 2015;**18**:69–80. doi:10.1111/hex.12009  
20 52 Lewis C, Hill M, Skirton H, *et al*. Development and validation of a measure of informed  
21 choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet*  
22 2016;**24**:809–16. doi:10.1038/ejhg.2015.207  
23 53 Benedict C, Thom B, N Friedman D, *et al*. Young adult female cancer survivors' unmet  
24 information needs and reproductive concerns contribute to decisional conflict regarding  
25 posttreatment fertility preservation. *Cancer* 2016;**122**:2101–9. doi:10.1002/cncr.29917  
26 54 Tluczek A, Henriques JB, Brown RL. Support for the Reliability and Validity of a Six-  
27 Item State Anxiety Scale Derived From the State-Trait Anxiety Inventory. *J Nurs Meas*  
28 2009;**17**:19–28.  
29 55 Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of  
30 the Spielberger State–Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 1992;**31**:301–6.  
31 doi:10.1111/j.2044-8260.1992.tb00997.x  
32 56 Breitsameter C. Medical decision-making and communication of risks: an ethical  
33 perspective. *J Med Ethics* 2010;**36**:349–52. doi:10.1136/jme.2009.033282  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51

## LEGENDS

### Figure 1: Study flow diagram

PDA: Patient Decision Aid; MMIC: Multi-Dimensional of Informed Choice; DCS: Decisional Conflict Scale

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Figure 2 - Trial flow diagram**

PDA: Patient Decision Aid; MAGNOLIA: in vitro Maturation, not exogenous FSH, Ovarian tissue, not fertility preservation (acronym);  
PETUNIA: Prepare patient to a consultation of fertility preservation (acronym); ROSE: in vitro Maturation, controlled Ovarian  
stimulation, ovarian tissue and not fertility preservation (acronym).

**Figure 3 - Informed decision making: knowledgeable, deliberated, value consistent**

For peer review only

Figure 1

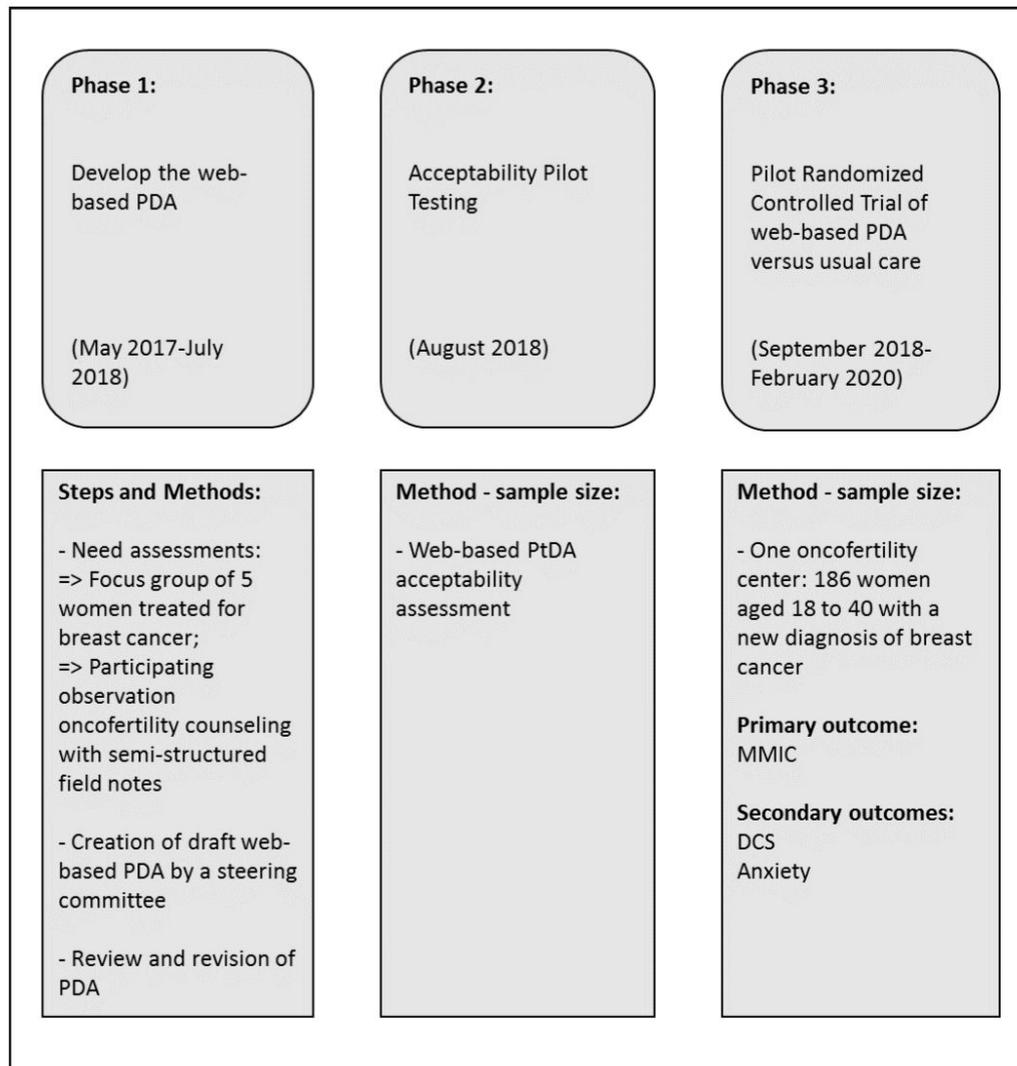


Figure 2

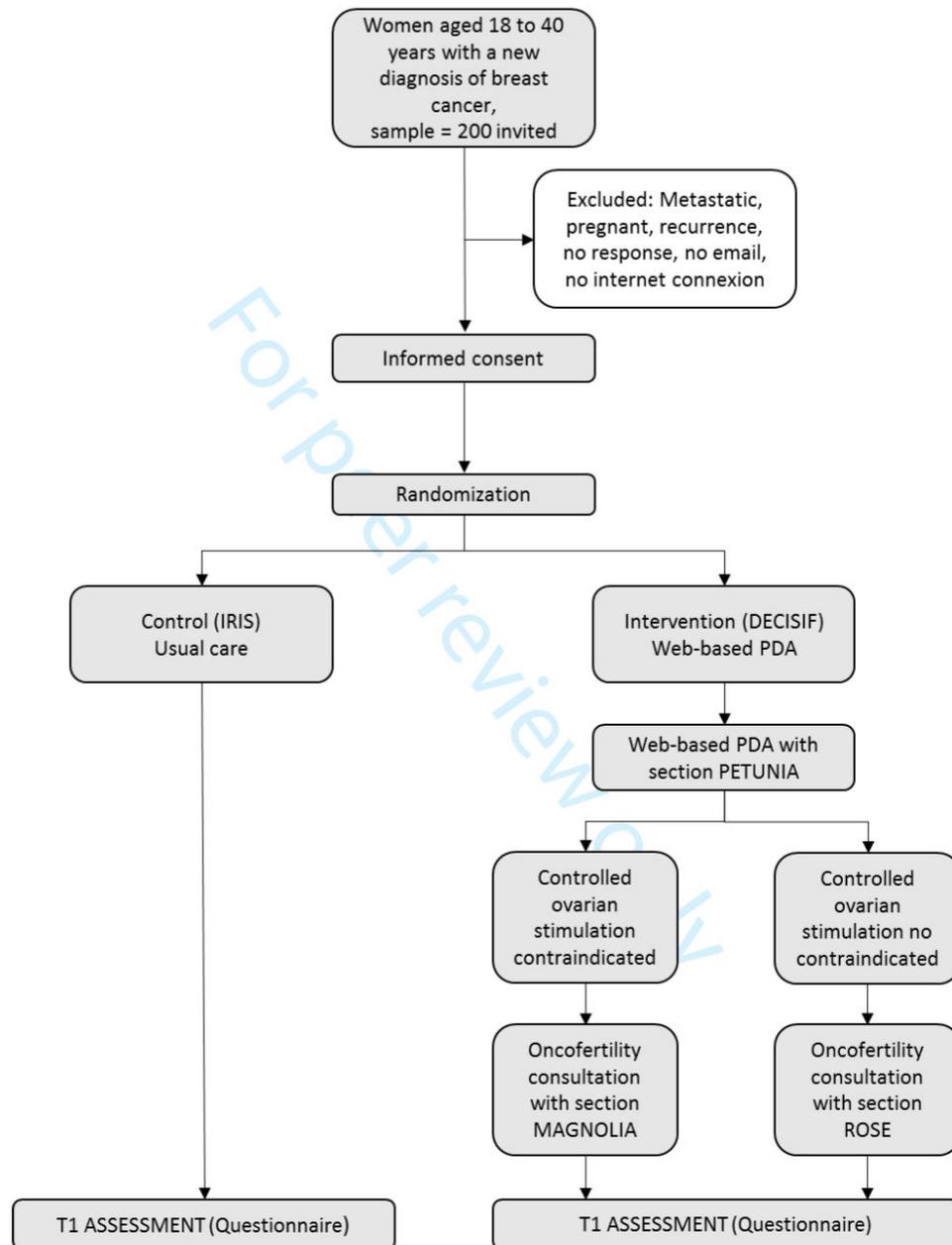
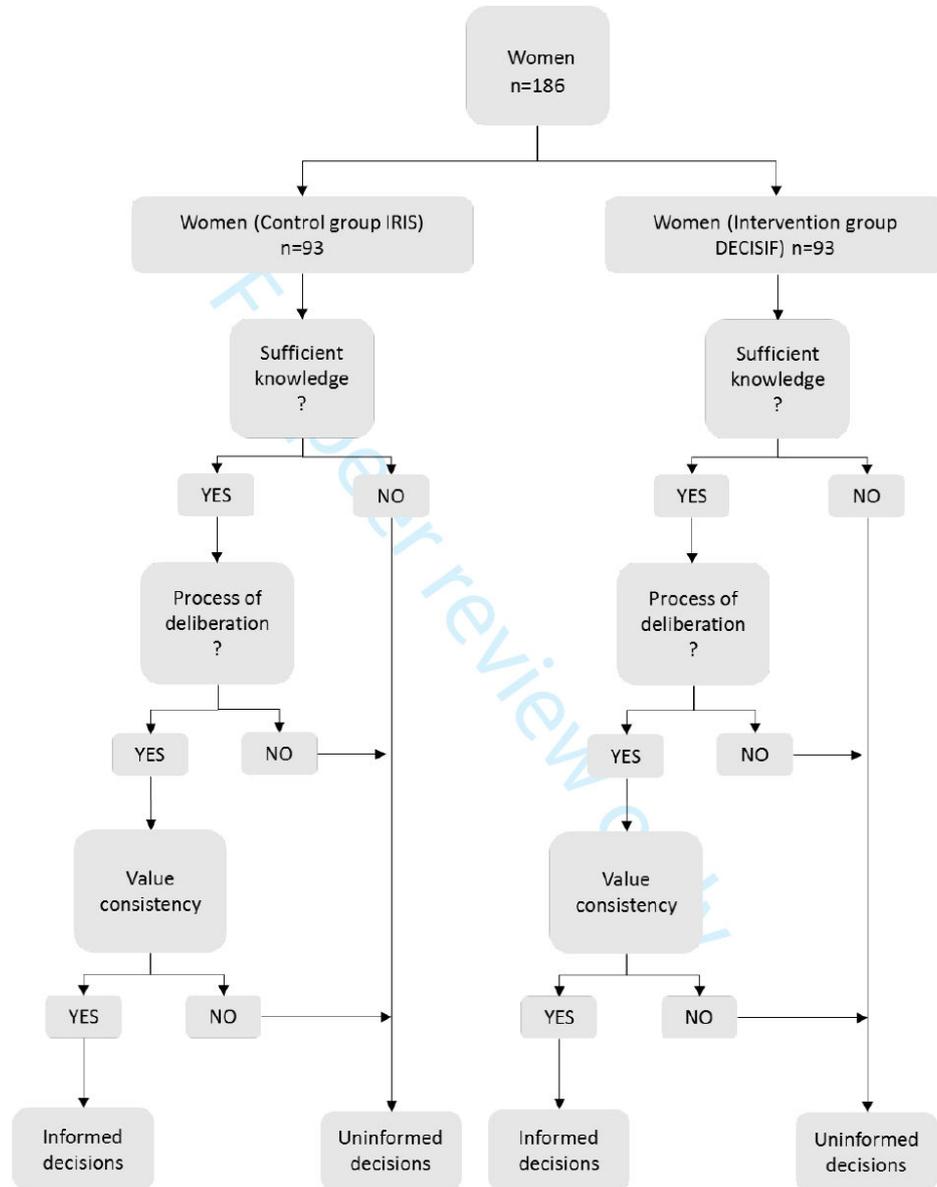


Figure 3



BMJ Open



STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

## SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents\*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
<b>Administrative information</b>			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	Page 1
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	Page 3, Trial Registration, §3
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	N/A
Protocol version	3	Date and version identifier	Page 18, Ethics approval and consent to participate, §5
	4	Sources and types of financial, material, and other support	Page 19, Funding
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	Page 1 and Page 18 §1
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	Page 19, Trial Registration
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	Page 19, § 2

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

BMJ Open

	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	N/A
<b>Introduction</b>			
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	Page 6, patient decision making, Page 7 §1-2
	6b	Explanation for choice of comparators	N/A
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	Page 8 §1, objective Page 11, phase 3 Objective and hypotheses
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	Page 11, Phase 3, §2
<b>Methods: Participants, interventions, and outcomes</b>			
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	Page 11, Phase 3 §2
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	Page 11 §3
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	Page 12 §1-2
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	N/A

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

## BMJ Open

1		11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	N/A
2				
3				
4		11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	N/A
5				
6	Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	Page 13 Page 14
7				
8				
9				
10				
11	Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	Page 8, phase 1 Page 10, phase 2 Page 11, phase 3 Figure 1
12				
13				
14				
15				
16				
17	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	Page 15, sample size, §1
18				
19				
20	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	Page 15, sample size, §1
21				
22				
23				

**Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)**

## Allocation:

24				
25				
26				
27				
28	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	Page 11, Randomization,
29				
30				
31				
32				
33				
34	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	Page 11, Randomization,
35				
36				
37				
38	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	Page 11, Randomization,
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

## BMJ Open

1	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	N/A
2				
3				
4		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	N/A
5				
6				
7				
8				
9				
10	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	Page 14 Data collection and management
11				
12				
13				
14				
15		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	N/A
16				
17				
18	Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	Page 15 Data collection and management
19				
20				
21				
22				
23	Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	Page 15 data analysis
24				
25				
26		20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	N/A
27				
28		20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	N/A
29				
30				
31				
32				
33				
34	Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	Page 15 Data collection and management
35				
36				
37				
38				
39				
40		21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	N/A
41				
42				
43				
44				
45				
46				

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

## BMJ Open

1	Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	N/A
2				
3				
4	Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	N/A
5				
6				
7				
8	<b>Ethics and dissemination</b>			
9				
10	Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	Page 18, §5, Ethics approval and consent to participate
11				
12				
13				
14				
15	Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	Page 18, §5, Ethics approval and consent to participate
16				
17				
18				
19				
20				
21	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	Page 11, randomization
22				
23				
24		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	N/A
25				
26				
27	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	Page 15, data collection and management
28				
29				
30				
31				
32	Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	Page 19, funding
33				
34				
35	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	Page 15, data collection and management
36				
37				
38				
39	Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	N/A
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

## BMJ Open

1	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	Page 16 discussion, Page 17, §1
2				
3				
4				
5		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	N/A
6				
7		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	N/A
8				
9				
10	<b>Appendices</b>			
11				
12	Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	_____
13				
14				
15	Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	N/A
16				
17				

\*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported" license.

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

BMJ Open



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

*Direction juridique*  
Dossier suivi par :  
  
Delphine LEMAIRE  
Tel. : 01 55 93 69 19  
[delphine.lemaire@biomedecine.fr](mailto:delphine.lemaire@biomedecine.fr)  
  
Ref. : ADB/DLE

La directrice générale

A

Monsieur Grégoire MOUDEL  
Cancers & Préventions  
UMR 1086 INSERM  
Université Caen Basse Normandie  
Centre François Baclesse  
3 avenue général Harris  
14076 CAEN CEDEX 05

Saint-Denis, le 15<sup>th</sup> of May, 2017

**Object: Request for proposals "ART, prenatal diagnosis and genetic diagnosis" 2017**

Dear Sir,

You have requested financial assistance from the Agence de la biomédecine to conduct research on the theme "Development of an oncofertility decision aid tool for young women with breast cancer".

Your application file was examined by two independent experts and then at a meeting of the Medical and Scientific Committee on 28 March.

I am pleased to inform you that after classification of the projects and taking into account the budget granted, a credit of 18,000 euros is allocated to you for this research.

The payment of the amount of this grant is subject to the signature of an agreement between the Agence de la biomédecine and the administrative head of your home institution.

To do this, I am currently examining your administrative file and I would be grateful if you could send to me as soon as possible the bank account details of your affiliated organization. As soon as we receive it, a draft agreement will be sent to you for signature.

In addition, I would be grateful if you could find attached the assessments and any comments made by the experts during the evaluation of your project.

Yours sincerely,

For the general management and by  
delegation

*PJ: expert reports*

BMJ Open

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

<b>REQUEST FOR PROPOSALS 2017</b> <b>“ART, prenatal diagnosis, genetic diagnosis”</b> <b>EXPERTISE RECORD</b>
---

**Project title: Development of an oncofertility decision aid tool for young women with breast cancer**

**Requester's name: Pr MOUTEL Grégoire**

**Project number: 50**

**IV. Project features:**

For each of the three criteria, please provide a score (1 being the lowest and 4, 5 or 6 the highest) and write a few comments. The attribution of the maximum score to one or more criteria must be justified. A general appreciation comment is also requested.

<b>Scientific quality and originality of the project</b>	<b>5/6</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b> A new project in accordance with current recommendations that allows patients to take an active part in therapeutic proposals. Recognized team that performs all fertility preservation techniques. Multidisciplinary medical team involved in the drafting of the project, including the various specialists in the management of breast cancer patients.	
<b>Methodology and feasibility</b>	<b>4/5</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b> The different phases described in the objectives will allow the optimal development of the decision support tool. The profile of the randomized multicenter prospective study is optimal. Real interest in including patients, who have already participated in the oncofertility program, in the focus groups to allow patients' questions to be answered.	
<b>Importance of potential benefits in the field</b>	<b>3/4</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b> Possibility of deploying the decision aid tool of fertility preservation for other cancers, reliable information provided by professionals and available for patients in a highly specialized field.	

<b>Total points on 15</b>	<b>12</b>
---------------------------	-----------

BMJ Open

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- Quality of life after cancer, fertility after cancer: current major challenges in oncology management.

**Total points on 15**

**14**

**General assessment of the project (15 lines minimum)**

**The theme of the project is very well selected:** the preservation of fertility (FP), especially in breast cancer, is a situation that is completely appropriate for shared medical decision making. The consideration of the expected benefits of FP (risks to the fertility of treatments, expected "profitability" of techniques), and potential risks (carcinological, others) is complex and it makes it difficult for patients to the decision-making process. Such tools are therefore necessary. **Team recognized as an expert in this field.**

**Project whose objectives are clearly stated and defined.** The implementation seems quite realistic. Some adaptations in the methodology could be made (expansion of patient focus groups, evaluation by several FP teams, timing of the use of the tool, ideally after a first consultation). **The tool seems to be suitable.**

**Real short-and medium-term perspectives:** it would be an easily-accessible and useable tool for patients in routine practice, in addition to one or more FP consultations.

**II. Adequacy of the project with the RFP:**

**Yes**

**No**

**III. In your opinion, the request for funding for this project is:**

Underestimated

Well estimated

Overestimated

To be specified

1, avenue du Stade de France

93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Tél : + 33 1 55 93 65 50- Fax : + 33 1 55 93 65 55

www.agence-biomedecine.fr

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**REQUEST FOR PROPOSALS 2017**

**“ART, prenatal diagnosis, genetic diagnosis”**

**EXPERTISE RECORD**

**Project title: Development of an oncofertility decision aid tool for young women with breast cancer**

**Requester's name: Pr MOUTEL Grégoire**

**Project number: 50**

**I. Project features:**

For each of the three criteria, please provide a score (1 being the lowest and 4, 5 or 6 the highest) and write a few comments. The attribution of the maximum score to one or more criteria must be justified. A general appreciation comment is also requested.

<b>Scientific quality and originality of the project</b>	<b>6/6</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Context: fertility preservation (FP) is typically a situation where the shared decision making is important: the quantity of information delivered, the complexity of the elements to be taken into account, the emotional charge related to these themes.</li> <li>- The development of a tool fulfills a real need in clinical practice.</li> <li>- Clearly stated and defined objectives.</li> <li>- Team recognized as an expert in this field.</li> </ul>	
<b>Methodology and feasibility</b>	<b>4/5</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Methodology well explained and realistic (both in terms of steps stated, timing, number of people)</li> <li>- A few remarks, however: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Focus groups should initially include patients who have had a FP and have not had a FP, as well as patients who have not attended a FP consultation, as personal expectations and values may be very different between these groups.</li> <li>* The tool validation step (step 3) could ideally be done by several FP teams (possible bias based on the information provided / FP consultation method of a single team).</li> <li>* Timing of access to the online tool: Ideally and in order to follow the usual shared medical decision-making process, access to the tool should take place after a first consultation of FP information, and a second consultation of FP could take place after the access to the tool. In addition, the first FP consultation would evaluate the ovarian reserve, a major element in decision-making, and will help the patient to optimize her use of the online tool.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Importance of potential benefits in the field</b>	<b>4/4</b>
<b>Comments (Maximum of 5 lines):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Provision of a tool for use in daily practice, in addition to FP consultations.</li> <li>- Thematic that lends itself perfectly to this type of tool, as patients are very keen to receive information and understanding before decision-making takes place.</li> </ul>	

Annexe n°2 : Liste des critères IPDAS



<b>QUALIFYING</b>	
Q1 Describes health condition or problem for which index decision is required	YES
Q2 Explicitly states decision under consideration (index decision)	YES
Q3 Describes the options available for the index decision	YES
Q4 Describes the positive features of each option	YES
Q5 Describes the negative features of each option	YES
Q6 Describes the features of options to help patients imagine the physical, social and/or psychological effects	YES
<b>CERTIFICATION</b>	
C1 Shows positive and negative features of options with equal detail information	YES
C2 Provides information about the funding source used for development	YES
C3 Provides citations to the evidence selected	YES
C4 Provides a production or publication date	YES
C5 Provides information about update policy	YES
C6 Provides information about the level of uncertainty around outcome probabilities	YES
Ct1 Describes what the test is designed to measure	NC
Ct2 Describes next steps taken if test detects a condition/problem	NC
Ct3 Describes next steps if no condition/problem detected	NC
Ct4 Describes consequences of detection that would not have caused problems if the screen was not done	NC
<b>QUALITY</b>	
Qa1 Development included needs assessment to determine what patients need to make the decision	YES
Qa2 Development included needs assessment to determine what health professionals need to discuss decision	YES
Qa3 Development included review by patients not involve in producing the dsi	YES
Qa4 Development included review by professionals not involve in producing the dsi	YES
Qa5 Dsi was field tested with patients facing the decision	YES
Qa6 Dsi was field tested with practitioners who counsel patients facing the decision	YES
Qa7 Includes author/developers credentials or qualifications	YES
Qa8 Evidence that dsi improves match between patient preferences and chosen option	YES
Qa9 Evidence that dsi helps patient improve knowledge about options' features	YES
Qa10 Describes how research evidence was selected/synthesized	YES
Qa11 Describes the quality of research evidence used	YES
Qa12 Provides step by step way to make decision	YES
Qa13 Includes tools to use when discussing options with practitioner	YES
Qa14 Describes the natural course of the condition	YES
Qa15 Makes it possible to compare features of available options	YES
Qa16 Reports readability levels	YES
QA17 Provides information about outcome probabilities (OPs)	YES
QA18 Specifies reference class of patient for which OPs apply	NC
QA19 Specifies event rates for OPs	NC
QA20 Specifies the time period over which OPs apply	NC
QA21 Allows to compare OPs using the same denominator	NC
QA22 Provides more than one way of viewing probabilities	NC
QA23 Asks patients to consider which positive and negative features matter most to them	YES



Annexe n°3 : Questionnaire pour évaluer l'admissibilité de FertiEl'P



**Nous souhaiterions savoir que vous pensez de chacun des énoncés suivants : POUR CHACUNE DES QUESTIONS, LIRE LES OPTIONS ET ENCERCLER LE NUMÉRO CORRESPONDANT À LA RÉPONSE**

**1. Que pensez-vous de la façon dont l'information était présentée dans l'outil en ligne? Diriez-vous que c'était ...**

- 1 Excellent
- 2 Très bon
- 3 Bon
- 4 Médiocre

**2. Que pensez-vous de la quantité de renseignements dans l'outil ? Était-ce ...**

- 1 Trop court
- 2 Juste bien
- 3 Trop long

**3. Que pensez-vous de la façon dont l'information était présentée dans votre feuille de travail personnelle ? Était-ce...**

- 1 Excellent
- 2 Très bon
- 3 Bon
- 4 Médiocre

**4. Avez-vous trouvé l'outil d'aide à la décision :**

- 1 Orienté vers la PF
- 2 Orienté vers le refus de conserver des gamètes
- 3 Équilibré

**5. Diriez-vous que l'outil d'aide à la décision était...**

- 1 Très utile
- 2 Utile
- 3 Un peu utile
- 4 Inutile

**6. Pensez-vous que nous avons inclus suffisamment de renseignements pour aider les personnes à prendre une décision sur la préservation de la fertilité ?**

- 1      Oui
- 2      Non

Commentaires :

.....

.....

**7. Qu'avez-vous aimé dans cet outil d'aide à la décision ?**

.....

.....

.....

**8. Qu'est-ce que vous n'avez pas aimé dans cet outil d'aide à la décision ?**

.....

.....

.....

**9. Avez-vous des suggestions pour améliorer ce document éducatif?**

.....

.....

.....

©Annette O'Connor, Lynn Lalonde, 2001

Annexe n°4 : Questionnaire destiné aux patientes du groupe IRIS



**1°) Quel est votre numéro d'anonymat ?**

.....

## **SECTION 1**

**2°) Qui vous a informé de l'existence de la préservation de la fertilité ? (Plusieurs réponses possibles)**

Oncologue

Radiothérapeute

Chirurgien

Médecin traitant

Gynécologue

Autre : .....

**3°) Avant d'être informée par ces ou cette personne(s), aviez-vous déjà entendu parler de la préservation de la fertilité (congélation ovocytaire, congélation de sperme, congélation de tissu ovarien) ? (Une seule réponse possible)**

Oui

Non

Je ne sais pas

**4°) Si oui, comment en avez-vous entendu parler ? (Plusieurs réponses possibles)**

Sites internet

Réseaux sociaux

Livres, brochures explicatives

Connaissances, amies, collègues

Un ou plusieurs membre(s) de ma famille

Autre : .....

**SECTION 2**

Nous vous proposons ci-dessous un quizz afin de mieux connaître l'information dont vous avez pu disposer. Pour chaque question, cochez la réponse exacte (une seule réponse correcte).

**5°) Le stock de follicules primordiaux chez la femme (cochez une seule réponse)**

- Augmente progressivement avec l'âge
- Diminue progressivement avec l'âge
- Est une garantie de fertilité s'il est élevé
- Je ne sais pas

**6°) Les ovocytes (cochez une seule réponse)**

- Sont visibles en échographie pelvienne
- Contenus dans les ovaires sont tous matures
- Sont contenus dans les follicules
- Je ne sais pas

**7°) Le compte des follicules antraux et le dosage sanguin de l'Hormone Anti-Müllérienne (cochez une seule réponse)**

- Constituent des marqueurs de la fertilité d'une femme
- Sont corrélés au nombre de follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne de la femme
- Ne sont jamais effectués en préservation de la fertilité
- Je ne sais pas

**8°) Les techniques de conservation des ovocytes et/ou du tissu ovarien (cochez une seule réponse)**

- Constituent des garanties de grossesse future
- Peuvent se réaliser une fois la chimiothérapie débutée
- Ont pour objectif de permettre aux femmes d'envisager un projet parental issu de leur propre patrimoine génétique
- Je ne sais pas

**9°) La congélation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne (cochez une seule réponse)**

- Peut être réalisée en 24 à 48 heures
- Nécessite 12 à 15 jours d'injections sous cutanées quotidiennes d'hormones
- Peut être envisagé sans l'accord de l'équipe oncologique
- Je ne sais pas

**10°) La congélation d'ovocytes matures après Maturation *In Vitro* (cochez une seule réponse)**

- Nécessite 12 à 15 jours d'injections sous cutanées quotidiennes d'hormones
- Nécessite 24 à 48 heures de maturation au laboratoire
- Peut se réaliser exclusivement lors de la première partie du cycle ovarien de la femme
- Je ne sais pas

**11°) Le prélèvement de tissu ovarien (cochez une seule réponse)**

- Nécessite une ponction d'ovocytes par voie vaginale
- Nécessite une coéloscopie
- Nécessite une stimulation ovarienne qui dure entre 12 et 15 jours
- Je ne sais pas

**12°) Le prélèvement et la congélation d'ovocytes maturés *in vitro* et/ ou de tissu ovarien (cochez une seule réponse)**

- Donnent les mêmes chances de grossesse que la congélation des ovocytes obtenus après stimulation ovarienne
- Ne comportent aucun risque de complication
- Sont des techniques expérimentales
- Je ne sais pas

**13°) L'utilisation des ovocytes congelés (cochez une seule réponse)**

- Nécessite une fécondation *in vitro*
- Permet toujours d'obtenir des embryons
- Peut avoir lieu chez les femmes de plus de 50 ans
- Je ne sais pas

**14°) Le don d'ovocytes**

- Est interdit en France
- Repose sur le principe de gratuité en France
- Ne peut pas être envisagé après un cancer du sein
- Je ne sais pas

**SECTION 3**

Pour chacune des 5 questions suivantes, veuillez entourer le chiffre qui décrit le mieux ce que ressentez en ce moment.

**15°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt bénéfique (0) ou néfaste (4) ?**

Bénéfique    0    1    2    3    4    Néfaste

**16°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est importante (0) ou pas importante (4) ?**

Importante    0    1    2    3    4    Pas importante

**17°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt rassurante (0) ou inquiétante (4) ?**

Rassurante    0    1    2    3    4    Inquiétante

**18°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt une bonne chose (0) ou une mauvaise chose (4) ?**

Bonne chose    0    1    2    3    4    Mauvaise chose

19°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt désirable (0) ou indésirable (4) ?

Désirable 0 1 2 3 4 Indésirable

## SECTION 4

Pour chacune des 6 questions suivantes concernant la décision à prendre, veuillez cocher si vous êtes tout à fait d'accord, d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, pas d'accord ou pas du tout d'accord.

	Tout a fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
20°) J'ai essayé de considérer toutes les options qui me sont proposées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21°) J'ai essayé d'imaginer comment je me sentirai si je ne mets pas en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22°) J'ai essayé d'imaginer comment je me sentirai si je mets en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23°) J'ai essayé d'imaginer toutes les conséquences si je ne mets pas en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24°) J'ai essayé d'imaginer toutes les conséquences si je mets en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25°) J'ai mentalement fait une listes des "pour" et des "contres" en ce qui concerne la préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 5

A présent, essayez de considérer l'ensemble des options qui vous ont été proposées et cochez pour l'ensemble des énoncés suivants si vous êtes tout à fait d'accord, d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, pas d'accord ou pas du tout d'accord. (Copyright 1999, Annette O'Connor).

	Tout a fait d'accord	d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
26°) Je connais les options qui s'offrent à moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27°) Je connais les bénéfices de chaque option	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28°) Je connais les risques et les effets secondaires de chaque option	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29°) Je suis certaine des bénéfices qui sont le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30°) Je suis certaine des risques et des effets secondaires qui sont le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31°) Je suis certaine de ce qui est le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32°) J'ai suffisamment de soutien des autres pour faire un choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33°) Je fais mon choix sans pression des autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34°) J'ai suffisamment de conseils pour faire un choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35°) Je suis certaine du meilleur choix pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis certaine du choix à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36°) Il m'est facile de prendre cette décision il m'est facile de prendre cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37°) J'ai le sentiment d'avoir fait un choix éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38°) Cette décision met en évidence ce qui est important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39°) Je compte maintenir ma décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40°) Je suis satisfaite de cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 6

Indiquez si vous êtes en accord ou en désaccord avec les énoncés suivants en cochant la case qui correspond le mieux à vos sentiments.

	Tout a fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
41°) J'ai l'impression de perdre le contrôle sur ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42°) J'ai le nombre d'enfants que je souhaite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43°) Je suis triste du fait que les traitements du cancer peuvent affecter ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44°) Je suis en colère du fait que les traitements du cancer peuvent affecter ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 7

45°) Quel choix souhaiteriez-vous faire concernant la préservation de la fertilité ? (Une seule réponse)

- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes matures avec un traitement de stimulation ovarienne.
- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes immatures avec Maturation *In Vitro* seule.
- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes immatures avec Maturation *In Vitro* associée à un prélèvement de tissu ovarien par cœlioscopie.
- Je sais que je souhaite réaliser une technique de préservation de la fertilité mais je ne sais pas encore laquelle.
- Je n'ai pas encore pris ma décision concernant la mise en place d'une ou plusieurs techniques de préservation de la fertilité.
- Je sais que je ne souhaite pas mettre en place de mesures de préservation de la fertilité.
- Autre : .....

**SECTION 8**

Lisez chaque énoncé et cochez la réponse la plus appropriée qui indique ce que vous ressentez en ce moment (sentiments actuels). Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses.

	Rarement	Quelque fois	Souvent	Très souvent
46°) Je suis calme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47°) Je suis tendue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48°) Je suis contrariée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49°) Je suis détendue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50°) Je suis contente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51°) Je suis inquiète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 9**

Qu'avez-vous pensé de consultation de préservation de la fertilité avec le médecin, le biologiste et la sage-femme : cochez une seule réponse par question

**52°) Avez-vous été satisfaite généralement de la consultation ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**53°) L'information que vous avez-reçue était-elle suffisante ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**54°) Cette consultation vous a-t-elle semblé utile ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**55°) Globalement, cette consultation répondait-elle à vos attentes ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout
- Je n'avais pas d'attente particulière

**56°) A l'issue de la consultation, avez-vous eu des réponses à l'ensemble de vos questions ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**57°) Avez-vous des remarques et des modifications à suggérer concernant cette consultation ? (Réponse libre)**

---

---

---



Annexe n°5 : Questionnaire destiné aux patientes du groupe DECISIF



1°) Quel est votre numéro d'anonymat ?

.....

## SECTION 1

2°) Qui vous a informé de l'existence de la préservation de la fertilité ? (Plusieurs réponses possibles)

Oncologue

Radiothérapeute

Chirurgien

Médecin traitant

Gynécologue

Autre : .....

3°) Avant d'être informée par ces ou cette personne(s), aviez-vous déjà entendu parler de la préservation de la fertilité (congélation ovocytaire, congélation de sperme, congélation de tissu ovarien) ? (Une seule réponse possible)

Oui

Non

Je ne sais pas

4°) Si oui, comment en avez-vous entendu parler ? (Plusieurs réponses possibles)

Sites internet

Réseaux sociaux

Livres, brochures explicatives

Connaissances, amies, collègues

Un ou plusieurs membre(s) de ma famille

Autre : .....

## SECTION 2

Nous vous proposons ci-dessous un quizz afin de mieux connaître l'information dont vous avez pu disposer. Pour chaque question, cochez la réponse exacte (une seule réponse correcte).

### 5°) Le stock de follicules primordiaux chez la femme (cochez une seule réponse)

- Augmente progressivement avec l'âge
- Diminue progressivement avec l'âge
- Est une garantie de fertilité s'il est élevé
- Je ne sais pas

### 6°) Les ovocytes (cochez une seule réponse)

- Sont visibles en échographie pelvienne
- Contenus dans les ovaires sont tous matures
- Sont contenus dans les follicules
- Je ne sais pas

### 7°) Le compte des follicules antraux et le dosage sanguin de l'Hormone Anti-Müllérienne (cochez une seule réponse)

- Constituent des marqueurs de la fertilité d'une femme
- Sont corrélés au nombre de follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne de la femme
- Ne sont jamais effectués en préservation de la fertilité
- Je ne sais pas

### 8°) Les techniques de conservation des ovocytes et/ou du tissu ovarien (cochez une seule réponse)

- Constituent des garanties de grossesse future
- Peuvent se réaliser une fois la chimiothérapie débutée
- Ont pour objectif de permettre aux femmes d'envisager un projet parental issu de leur propre patrimoine génétique
- Je ne sais pas

**9°) La congélation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne (cochez une seule réponse)**

- Peut être réalisée en 24 à 48 heures
- Nécessite 12 à 15 jours d'injections sous cutanées quotidiennes d'hormones
- Peut être envisagé sans l'accord de l'équipe oncologique
- Je ne sais pas

**10°) La congélation d'ovocytes matures après Maturation *In Vitro* (cochez une seule réponse)**

- Nécessite 12 à 15 jours d'injections sous cutanées quotidiennes d'hormones
- Nécessite 24 à 48 heures de maturation au laboratoire
- Peut se réaliser exclusivement lors de la première partie du cycle ovarien de la femme
- Je ne sais pas

**11°) Le prélèvement de tissu ovarien (cochez une seule réponse)**

- Nécessite une ponction d'ovocytes par voie vaginale
- Nécessite une coéloscopie
- Nécessite une stimulation ovarienne qui dure entre 12 et 15 jours
- Je ne sais pas

**12°) Le prélèvement et la congélation d'ovocytes maturés *in vitro* et/ ou de tissu ovarien (cochez une seule réponse)**

- Donnent les mêmes chances de grossesse que la congélation des ovocytes obtenus après stimulation ovarienne
- Ne comportent aucun risque de complications
- Sont des techniques expérimentales
- Je ne sais pas

**13°) L'utilisation des ovocytes congelés (cochez une seule réponse)**

- Nécessite une fécondation *in vitro*
- Permet toujours d'obtenir des embryons
- Peut avoir lieu chez les femmes de plus de 50 ans
- Je ne sais pas

**14°) Le don d'ovocytes**

- Est interdit en France
- Repose sur le principe de gratuité en France
- Ne peut pas être envisagé après un cancer du sein
- Je ne sais pas

**SECTION 3**

Pour chacune des 5 questions suivantes, veuillez entourer le chiffre qui décrit le mieux ce que ressentez en ce moment.

**15°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt bénéfique (0) ou néfaste (4) ?**

Bénéfique    0        1        2        3        4        Néfaste

**16°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est importante (0) ou pas importante (4) ?**

Importante    0        1        2        3        4        Pas importante

**17°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt rassurante (0) ou inquiétante (4) ?**

Rassurante    0        1        2        3        4        Inquiétante

**18°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt une bonne chose (0) ou une mauvaise chose (4) ?**

Bonne chose    0        1        2        3        4        Mauvaise chose

19°) Selon moi, la congélation d'ovocytes, et/ou d'embryons et/ou de tissu ovarien est plutôt désirable (0) ou indésirable (4) ?

Désirable 0 1 2 3 4 Indésirable

## SECTION 4

Pour chacune des 6 questions suivantes concernant la décision à prendre, veuillez cocher si vous êtes tout à fait d'accord, d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, pas d'accord ou pas du tout d'accord.

	Tout a fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
20°) J'ai essayé de considérer toutes les options qui me sont proposées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21°) J'ai essayé d'imaginer comment je me sentirai si je ne mets pas en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22°) J'ai essayé d'imaginer comment je me sentirai si je mets en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23°) J'ai essayé d'imaginer toutes les conséquences si je ne mets pas en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24°) J'ai essayé d'imaginer toutes les conséquences si je mets en place des mesures de préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25°) J'ai mentalement fait une listes des "pour" et des "contres" en ce qui concerne la préservation de la fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 5

A présent, essayez de considérer l'ensemble des options qui vous ont été proposées et cochez pour l'ensemble des énoncés suivants si vous êtes tout à fait d'accord, d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, pas d'accord ou pas du tout d'accord. (Copyright 1999, Annette O'Connor).

	Tout a fait d'accord	d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
26°) Je connais les options qui s'offrent à moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27°) Je connais les bénéfices de chaque option	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28°) Je connais les risques et les effets secondaires de chaque option	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29°) Je suis certaine des bénéfices qui sont le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30°) Je suis certaine des risques et des effets secondaires qui sont le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31°) Je suis certaine de ce qui est le plus important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32°) J'ai suffisamment de soutien des autres pour faire un choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33°) Je fais mon choix sans pression des autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34°) J'ai suffisamment de conseils pour faire un choix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35°) Je suis certaine du meilleur choix pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis certaine du choix à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36°) Il m'est facile de prendre cette décision il m'est facile de prendre cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37°) J'ai le sentiment d'avoir fait un choix éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38°) Cette décision met en évidence ce qui est important pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39°) Je compte maintenir ma décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40°) Je suis satisfaite de cette décision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 6

Indiquez si vous êtes en accord ou en désaccord avec les énoncés suivants en cochant la case qui correspond le mieux à vos sentiments.

	Tout a fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
41°) J'ai l'impression de perdre le contrôle sur ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42°) J'ai le nombre d'enfants que je souhaite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43°) Je suis triste du fait que les traitements du cancer peuvent affecter ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44°) Je suis en colère du fait que les traitements du cancer peuvent affecter ma fertilité future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SECTION 7

45°) Quel choix souhaiteriez-vous faire concernant la préservation de la fertilité ? (Une seule réponse)

- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes matures avec un traitement de stimulation ovarienne.
- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes immatures avec Maturation *In Vitro* seule.
- Je souhaite réaliser une ponction d'ovocytes immatures avec Maturation *In Vitro* associée à un prélèvement de tissu ovarien par cœlioscopie.
- Je sais que je souhaite réaliser une technique de préservation de la fertilité mais je ne sais pas encore laquelle.
- Je n'ai pas encore pris ma décision concernant la mise en place d'une ou plusieurs techniques de préservation de la fertilité.
- Je sais que je ne souhaite pas mettre en place de mesures de préservation de la fertilité.
- Autre : .....

**SECTION 8**

Lisez chaque énoncé et cochez la réponse la plus appropriée qui indique ce que vous ressentez en ce moment (sentiments actuels). Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses.

	Rarement	Quelque fois	Souvent	Très souvent
46°) Je suis calme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47°) Je suis tendue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48°) Je suis contrariée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49°) Je suis détendue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50°) Je suis contente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51°) Je suis inquiète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 9**

Qu'avez-vous pensé de consultation de préservation de la fertilité avec le médecin, le biologiste et la sage-femme : cochez une seule réponse par question

**52°) Avez-vous été satisfaite généralement de la consultation ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**53°) L'information que vous avez-reçue était-elle suffisante ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**54°) Cette consultation vous a-t-elle semblé utile ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**55°) Globalement, cette consultation répondait-elle à vos attentes ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout
- Je n'avais pas d'attente particulière

**56°) A l'issue de la consultation, avez-vous eu des réponses à l'ensemble de vos questions ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**57°) Avez-vous des remarques et des modifications à suggérer concernant cette consultation ? (Réponse libre)**

-----

-----

-----

**SECTION 10**

Vous avez eu à disposition un outil d'aide à la décision concernant la fertilité dans le contexte de cancer du sein.

L'outil d'aide à la décision comprend 2 parties :

- une première partie disponible avant la consultation de préservation de la fertilité,
- une seconde utilisée en consultation avec le médecin, le biologiste et la sage-femme.

**Nous souhaitons avoir votre avis tout d'abord sur la première partie de l'outil d'aide à la décision.**

**58°) Concernant la première partie de l'outil : l'avez-vous utilisée ?**

- Oui, en entier
- Oui, en partie
- Non

**59°) Concernant la première partie de l'outil : l'avez-vous trouvée ?**

- Très utile
- Utile
- Peu utile
- Inutile

**60°) Concernant la première partie de l'outil : répond-elle à vos attentes ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**61°) Concernant la première partie de l'outil : la longueur du document est-elle ?**

- Trop longue
- Adéquate
- Trop courte

**62°) Avez-vous eu besoin de chercher d'autres informations sur le sujet par vos propres moyens ?**

- Oui
- Non

**63°) Avez-vous des remarques et des modifications à suggérer sur le contenu et la présentation de cet outil d'aide à la décision ?**

(Réponse libre)

.....

.....

.....

**Nous souhaitons maintenant avoir votre avis sur la seconde partie de l'outil d'aide à la décision.**

**64°) Concernant la première partie de l'outil : l'avez-vous utilisée ?**

- Oui, en entier
- Oui, en partie
- Non

**65°) Concernant la première partie de l'outil : l'avez-vous trouvée ?**

- Très utile
- Utile
- Peu utile
- Inutile

**66°) Concernant la première partie de l'outil : répond-elle à vos attentes ?**

- Oui tout à fait
- Oui en partie
- Non pas vraiment
- Non pas du tout

**67°) Concernant la première partie de l'outil : la longueur du document est-elle ?**

- Trop longue
- Adéquate
- Trop courte

**68°) Avez-vous eu besoin de chercher d'autres informations sur le sujet par vos propres moyens ?**

- Oui
- Non

**69°) Avez-vous des remarques et des modifications à suggérer sur le contenu et la présentation de cet outil d'aide à la décision ?**

(Réponse libre)

---

---

---

# PRESERVATION DE LA FERTILITE ET CANCER DU SEIN : ENJEUX ETHIQUES DE L'INFORMATION DES FEMMES

Conception et évaluation d'un outil d'aide à la prise de décision pour les patientes

## RESUME

**Introduction :** La prise de décision concernant la préservation de la fertilité dans un contexte de prise en charge urgente de cancer du sein est complexe. Les objectifs de ce travail étaient de définir les attentes et les besoins des patientes en matière d'information, de concevoir un outil d'aide à la décision en ligne et d'évaluer sa validité apparente et son influence sur le choix éclairé des patientes.

**Méthodologie :** Trois méthodes de recherche ont été menées pour répondre aux hypothèses : un *focus group* de cinq patientes pour l'étude qualitative, l'élaboration d'un outil d'aide à la décision selon la méthode d'Ottawa et une étude randomisée monocentrique. Cette dernière a été menée auprès de patientes âgées de 18 à 40 ans, adressées pour préservation de la fertilité dans un contexte de cancer du sein, randomisées au sein du groupe IRIS (information standard) ou du groupe DECISIF (avec outil d'aide à la décision en ligne). La mesure du choix éclairé était évaluée selon trois critères, à l'aide d'un questionnaire : les connaissances, l'attitude, et la mise en place ou non de techniques de préservation de la fertilité.

**Résultats :** L'étude qualitative a permis de mettre en évidence que l'information transmise aux femmes et l'annonce de l'infertilité potentielle était à parfaire. L'outil d'aide à la décision en ligne a été élaboré suivant les recommandations des patientes et des professionnels de santé impliqués qui ont confirmé sa validité apparente. En ce qui concerne l'étude quantitative, au total 125 patientes ont été incluses et randomisées dans le groupe IRIS (n=65) ou DECISIF (n=60). Il a été mis en évidence une amélioration des connaissances dans le groupe DECISIF (8.6/10 ( $\pm 1.34$ )) par rapport au groupe IRIS (6.49/10 ( $\pm 1.89$ )). Dans les deux groupes, les patientes ont une attitude favorable envers la préservation de la fertilité (96 %). La décision finale n'est pas influencée par l'appartenance à un groupe ou un autre. Ainsi, à l'issue de la consultation de préservation de la fertilité, 73.6 % (92/125), soit 69.2 % (45/65) des patientes du groupe IRIS et 78.3 % (47/60) des patientes du groupe DECISIF vont choisir de conserver leurs ovocytes, embryons et/ou tissu ovarien. La proportion de choix éclairé était statistiquement plus élevée dans le groupe DECISIF que dans le groupe IRIS (respectivement 75 % *versus* 38.5 %,  $p < 0.001$ ). Par ailleurs, le niveau de conflit décisionnel chez les patientes du groupe DECISIF était moins élevé que chez celles du groupe IRIS (respectivement 14.4 ( $\pm 2.94$ ) *versus* 15.1 ( $\pm 2.18$ ),  $p = 0.13$ ).

**Conclusion :** Nous avons conçu un outil d'aide à la décision en ligne pour accompagner les femmes atteintes d'un cancer du sein dans leur prise de décision concernant la préservation de la fertilité. Notre travail de recherche a permis de valider scientifiquement cet outil qui améliore les connaissances des patientes et leur autonomie de décision sans influencer leur attitude envers la préservation de la fertilité.

**Mots clés :** Cancer du sein, prise de décision, préservation de la fertilité, consentement éclairé, outil d'aide à la décision en ligne

# FERTILITY PRESERVATION AND BREAST CANCER: ETHICAL ISSUES RELATED TO WOMEN INFORMATION

Development and assessment of a web-based decision aid for patients

## ABSTRACT

**Introduction:** Decision-making regarding fertility preservation in the context of urgent breast cancer management is complex. The objectives of this study were to define patients' expectations and information needs, develop an online decision support tool, and assess its apparent validity and influence on patients' informed choice.

**Methodology:** Three research methods were used to address the hypotheses: a *focus group* of five patients for the qualitative study, the development of a decision support tool using the Ottawa method and a randomized, single-centre study. The latter was conducted with patients aged 18 to 40 years referred for fertility preservation in the context of breast cancer, randomized to the IRIS group (standard information) or the DECISIF group (with online decision support tool). The measurement of informed choice was evaluated according to three criteria using a questionnaire: knowledge, attitude, and whether fertility preservation techniques were available.

**Results:** The qualitative study revealed that the information provided to women and the announcement of potential infertility needed to be improved. The online decision support tool was developed based on recommendations from the patients and health professionals involved, who confirmed its apparent validity. For the quantitative study, a total of 125 patients were included and randomized to the IRIS (n=65) or DECISIF (n=60) group. Better knowledge was found in the DECISIF group (8.6/10 ( $\pm 1.34$ )) compared to the IRIS group (6.49/10 ( $\pm 1.89$ )). In both groups, patients had a positive attitude towards fertility preservation (96%). The final decision was not influenced by membership in one group or another. Thus, at the end of the fertility preservation consultation, 73.6% (92/125), i.e. 69.2% (45/65) of patients in the IRIS group and 78.3% (47/60) of patients in the DECISIF group, chose to keep their oocytes, embryos and/or ovarian tissue. The proportion of informed choice was statistically higher in the DECISIF group than in the IRIS group (respectively 75% *versus* 38.5%,  $p < 0.001$ ). In addition, the level of decision-making conflict among patients in the DECISIF group was lower than in the IRIS group (respectively 14.4 ( $\pm 2.94$ ) *versus* 15.1 ( $\pm 2.18$ ),  $p = 0.13$ ).

**Conclusion:** We have developed an online decision support tool to assist women with breast cancer in making decisions about fertility preservation. We have now validated this tool, which improves patients' knowledge and decision-making autonomy without influencing their attitude towards fertility preservation.

**Keywords:** Breast cancer, decision-making, fertility preservation, informed consent, online decision support tool