

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 207

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Gynécologie Obstétrique

PAR

Justine Riss

Née le 28 décembre 1990 à Strasbourg

Quelles complications obstétricales et quelle place à la préservation de la fertilité chez les
femmes traitées pour un cancer ?

Président de thèse : Professeur Philippe Deruelle

Directeur de thèse : Docteur Olivier Pirrello



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOÛCHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Édition SEPTEMBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|--------------|--|---|
| ADAM Philippe P0001 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| AKLADIOS Cherif P0191 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel P0002 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine Interne |
| ANHEIM Mathieu P0003 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| ARNAUD Laurent P0188 | NRP6 NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe P0004 | RP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| BAHRAM Sélimak P0005 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| BALDAUF Jean-Jacques P0006 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas P0007 | NRP6 CU | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJEU Remy P0008 | NRP6 Resp | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| BECKMEUR Françoise P0009 | RP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| BERNA Fabrice P0192 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| BERTSCHY Gïles P0013 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume P0178 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BILBAULT Pascal P0014 | NRP6 CS | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| BLANC Frédéric P0213 | NRP6 NCS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric P0187 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| BONNOMET François P0017 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan P0018 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMD - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| BOURGIN Patrice P0020 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|---|---|
| BRUJANT-RODIER Catherine P0023 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| CHAKFE Nabîl P0029 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0028 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0193 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRP6 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| DEBRY Christian P0049 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe P0192 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique |
| DIEMUNSCH Pierre P0051 | RP6 CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique) |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Matthieu P0188 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| FAITOT François P0216 | NRP6 CS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0208 | NRP6 NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoît P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale |
| GANGI Afshin P0062 | RP6 CS | • Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRP6 NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| GENY Bernard P0054 | NRP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick P0209 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| GOICHOT Bernard P0068 | RP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria P0067 | NRP6 CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC | 46.02 Médecine et santé au travail Travail |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------------------|-------------|---|---|
| GOTTENBERG Jacques-Eric P0068 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| HANNEDOUCHE Thierry P0071 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| HANSMANN Yves P0072 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie M0114 / P0209 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation |
| HERBRECHT Raoul P0074 | RP6 NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion |
| HIRSCH Edouard P0075 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| IMPERIALE Alessio P0194 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Ciémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| JAULHAC Benoît P0078 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie P0079 | NRP6 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence P0201 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| KALTENBACH Georges P0081 | RP6 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme KESSLER Laurence P0084 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain P0085 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| KINDO Michel P0195 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie P0067 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane M0038 / P0174 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre P0175 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel P0089 | NRP6 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre | 47.02 Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202 | NRP6 NCS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé P0090 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| LAUGEL Vincent P0092 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne M0102 / P0217 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie P0190 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 42.01 Anatomie |
| LIPSKER Dan P0093 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-vénérologie |
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel P0203 | NRP6 NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel P0095 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry P0099 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline P0210 | NRP6 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHÉLIN Carole P0101 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|---|--|
| MAUVIEUX Laurent P0102 | NRP6 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | RP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MERTES Paul-Michel P0104 | NRP6 CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRP6 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRP6 CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RP6 CS | • Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges P0114 | NCS | • Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric M0111 / P0218 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael P0211 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catharine P0180 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU-SMUR / HP | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence |
| Mme PERRETTA Silvana P0117 | NRP6 NCS | • Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC | 53.02 Chirurgie Générale |
| PETIT Thierry P0119 | COp | • Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier P0206 | NRP6 NCS | • Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0181 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0123 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0182 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr RICCI Roméo P0127 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ROUL Gérard P0129 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme ROY Catherine P0140 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique) |
| SANANES Nicolas P0212 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---------------------------------------|-----------------------|---|---|
| SAUER Amaud P0183 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André P0184 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian P0143 | RP6 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude P0147 | RP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SCHNEIDER Francis P0144 | RP6 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepeyre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHROEDER Carmen P0185 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe P0145 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence P0197 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean P0148 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeyre | 50.01 Rhumatologie |
| STEIB Jean-Paul P0149 | NRP6 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepeyre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| STEPHAN Dominique P0199 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien P0152 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine P0153 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis P0155 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepeyre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel P0156 | NRP6 NCS CS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis P0157 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| VIDALHET Pierre P0158 | NRP6 NCS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VILLE Stéphane P0198 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas P0160 | NRP6 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre P0162 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe P0207 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiborgnes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie P0001 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - Service Neurovasculaire / Hôpital de Hautepeyre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepeyre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|------------|---|--|
| A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES | | | |
| HABERSETZER François | CS | Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| CALVEL Laurent | NRP6 CS | Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| SALVAT Eric | | Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur | |

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------------------|-----|---|--|
| AGIN Arnaud M3001 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTAL Maria Cristina M3003 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme ANTONI Delphine M3109 | | • Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie |
| Mme AYME-DIETRICH Estelle M3117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie M3008 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cythie M3091 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| BOUSIGES Olivier M3092 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme BUND Caroline M3129 | | • Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (ICANS) | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| CARAPITO Raphaël M3113 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie |
| CAZZATO Roberto M3118 | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| Mme CEBULA Hélène M3124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 Neurochirurgie |
| CERAILINE Jocelyn M3012 | | • Pôle d'Onco-logie et d'Hématologie - Service d'Onco-logie et d'Hématologie / HP | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe M3014 | | • Pôle d'Imagerie - Services de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| COLLONGUES Nicolas M3016 | | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 Neurologie |
| DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M3017 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| DELHORME Jean-Baptiste M3130 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| DEVYS Didier M3019 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme DINKELACKER Véra M3131 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Services de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| DOLLÉ Pascal M3021 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina M3024 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M3034 | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| FILISSETTI Denis M3025 | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| FOUCHER Jack M3027 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| GANTNER Pierre M3132 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| GRILLON Antoine M3133 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| GUERIN Eric M3032 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| GUFFROY Aurélien M3125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Services de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura M3119 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice M3033 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| JEHL François M3035 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| KASTNER Philippe M3089 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme KEMMEL Véronique M3036 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-----|---|---|
| KOCH Guillaume M0126 | | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 Anatomie (Option clinique) |
| Mme KRASNY-PACINI Agata M0134 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme LAMOUR Valérie M0140 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LANNES Béatrice M0141 | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAWAUX Thomas M0142 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire |
| LENORMAND Cédric M0103 | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie M0145 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe M0146 | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MEYER Alain M0101 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| MIGUET Laurent M0147 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0148 | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schillingheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0100 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Aïna M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie M0111 | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PENCREACH Erwan M0102 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| PFAFF Alexander M0103 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0104 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme PORTER Louise M0135 | | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| PREVOST Gilles M0107 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0108 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0105 | | • Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ROGUE Patrick (cf. A2) M0109 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| Mme ROLLAND Delphine M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| ROMAIN Benoît M0106 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme SABOU Aïna M0104 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique |
| SCHRAMM Frédéric M0108 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme SOLIS Morgane M0123 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|--|--|
| Mme SORDET Christèle M0059 | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| TALHA Samy M0070 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0038 | | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Markus M0071 | | • Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schillingheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0126 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile M0076 | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0010 | | • Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116 | | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joffrey M0077 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|---------------------|-------|---|---|
| Pr BONAHE Christian | P0106 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
|---------------------|-------|---|---|

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|-----------------------|-------|---|---|
| M. KESSEL Nils | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| M. LANDRE Lionel | | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0062 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------|-------|--|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0084 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pr GULLOU Philippe | M0089 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe | M0090 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien | M0097 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|--------------------|-------|--------------------------------------|
| Dr CHAMBE Juliette | M0106 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu | | |

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Dr BERTHOU anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018) |
| Dr BREITWILLER-DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dr SANSELME Anna-Elisabeth | | Médecine générale |
| Dr SCHMITT Yannick | | Médecine générale |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0086 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0086 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | | |
|-----------------------------------|---------------------|--|
| Dr ASTRUC Dominique | NRP6 CS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepiere |
| Dr ASTRUC Dominique (par intérim) | NRP6 CS | + Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepiere |
| Dr CALVEL Laurent | NRP6 CS | + Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepiere |
| Dr DELPLANCO Hervé | NRP6 CS | - SAMU-SMUR |
| Dr GARBIN Olivier | CS | - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schillingheim |
| Dr GAUGLER Elise | NRP6 CS | + Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr GERARD Bénédicte | NRP6 CS | + Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme GOURIEUX Bénédicte | RP6 CS | + Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | NRP6 CS | + Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau |
| Pr LESSINGER Jean-Marc | NRP6 CS | + Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepiere |
| Mme Dr LICHTBLAU Isabelle | NRP6 Resp | + Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schillingheim |
| Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine | NRP6 CS | + Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | RP6 CS | + Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Dr REY David | NRP6 CS | + Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | NRP6 CS | + Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP |
| Mme Dr TEBACHER-ALT Martine | NRP6 NCS Resp | + Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dr TOURNOUD Christine | NRP6 CS | + Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

| | |
|------------------------------|--|
| Dr BRAUN Jean-Jacques | ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016) |
| Pr CHARRON Dominique | Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018) |
| Mme GUI Yali | (Shaanxi/Chine) (2016-2017) |
| Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès | Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015) |
| Dr JENNY Jean-Yves | Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018) |
| Mme KIEFFER Brigitte | IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017) |
| Dr KINTZ Pascal | Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018) |
| Dr LAND Walter G. | Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017) |
| Dr LANG Jean-Philippe | Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018) |
| Dr LECOCQ Jehan | IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018) |
| Dr REIS Jacques | Neurologie (2017-2018) |
| Pr REN Guo Sheng | (Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017) |
| Dr RICCO Jean-Baptiste | CHU Poitiers (2017-2018) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|---|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08 |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 | KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18 | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19 |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.18 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95 | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19 |
| BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02 | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86 | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10 |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93 |
| CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11 |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20 | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.05.15 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | Mme PAULI Gabriëlle (Pneumologie) / 01.09.11 |
| DANON Jean-Marie (Psychiatrie) / 01.09.20 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19 |
| DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03 | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 |
| GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.05 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.16 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17 | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | WUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11 |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 | WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KREMER Michel / 01.05.98 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96 |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 89 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Mollière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement et vous en suis particulièrement reconnaissante. Merci pour votre pédagogie, votre bienveillance et votre disponibilité. Je suis heureuse et honorée de pouvoir continuer ma formation à vos côtés. Recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Olivier PIRRELLO,

Je suis très heureuse d'avoir été sous ta direction pour la réalisation de ce travail. Merci pour ta patience, ta disponibilité et tes précieux conseils. Merci également pour ta bienveillance tout au long de mes cinq années d'internat. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir permis d'apprendre à tes côtés et d'avoir indéniablement contribué à faire naître en moi la passion de cette belle branche de notre discipline. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre ma formation à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KURTZ,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Votre participation pour juger de mon travail qui intéresse nos deux disciplines, est fondamentale. Ainsi, j'accorde une particulière importance à l'intérêt que vous porterez à ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Benoît ESCANDE,

Je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ce travail a pu être mené grâce à votre précieuse aide, votre implication et votre disponibilité. Merci d'en avoir permis l'aboutissement et de me faire l'honneur de votre présence afin de juger de mon travail.

A Monsieur le Docteur Marius TELETIN,

Je suis très heureuse de pouvoir te compter parmi les membres de mon jury. Merci de me faire l'honneur de ta présence. Merci pour ta disponibilité, notamment durant mon stage d'interne de biologie. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et pour tout ce que tu m'as appris. J'ai hâte de pouvoir continuer à travailler avec toi.

A Hamza,

Mille mercis pour ton aide précieuse, tes conseils avisés et ta disponibilité, qui ont permis l'élaboration de ce travail. Je t'en suis pleinement reconnaissante.

A l'ensemble de l'équipe de Gynécologie-Obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, sages-femmes, infirmières, aides-soignantes, auxiliaires de puériculture, secrétaires, IBODE et médecins. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse. J'ai tant appris à vos côtés.

Un grand merci à Lise, Emilie, Thomas, Pr Akladios, Pr Baldauf, Dr Boudier, Dr Voltzenlogel, Brigitte, Gabrielle, Fanny, Marie Moncollin, Adrien, Aline, Olivier, Michel, Sandra, Antoine, Anne Sophie, Nicolas, Monique, Fernando, Pr Favre, Catherine, Jeanine et Karima.

A mes chefs de clinique et assistants, ceux qui m'ont tout appris, et que je ne remercierai jamais assez... François, Anne, Victor alias Gros'Cav et Mary alias Boud'gra, ma Ponpon !

A mes co-internes devenus chefs, Julie-ChaCha, Solène, Charline, Victor, Marie, Patpat, Laure, Emilie et Cam. Je suis contente de rejoindre la team gygy !

A vous, Amélie, Elodie, Chris, Louise, Anna, Marion, Maeva, Mado et Anne Sophie, sans qui rien n'aurait été pareil. Merci pour ces cinq belles années partagées avec vous.

A la team bi....., qui je l'espère se reconnaitra. Pour ces moments de fous rires... qui je l'espère perdureront !

A la team du DESC, Capitaine Fleury, Maître Renard, Mouf, Berni et Milady. Pour ces semaines inoubliables !

A tous mes co-internes, Mathi, Massimo, Mégane, Mumu, Tam, Charlotte, Floriane, Jules, Marine, Pauline, Charlotte, Ranya, Dja, Hubert, Nathan, Emeline, Baby et Mathilde et tous les autres... Ma deuxième famille, merci à vous tous !

A mes amis d'externat, Anne, Charlotte, Aurore, Mathieu, Edma, Ilias, Romain et Marina. Merci pour nos petites soirées retrouvailles qui ont ponctué nos vies mouvementées !

A Audrey, ma gynéco-med préférée, ma voisine et partenaire de sport. J'espère avoir l'occasion de pouvoir à nouveau travailler avec toi !

A Amélie et Elodie, mes essentielles... Merci pour ces soirées culinaires avec nos moitiés (puis bébés!). A celles à venir !

A Marina et Kévin, Merci pour ces bons moments partagés avec vous et ces belles randonnées. A bientôt pour de nouvelles aventures avec nos petites canailles adorées !

A Chloé, ma meilleure amie, celle avec qui j'ai tout partagé et avec qui j'ai commencé cette belle aventure. Merci pour ta présence, ton soutien et ton amitié. A tous ces moments partagés et à tous ceux à venir avec Jojo, Clem, et la petite Juliette !

Enfin, à vous, Maman et Papa, pour votre amour et votre soutien durant toutes ces années. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours trouvé les mots pour me permettre de continuer à avancer et à me surpasser.

A vous, Aurélie et Sandrine, mes grandes sœurs... Merci pour votre présence et votre disponibilité à toute épreuve. Merci pour votre soutien sans faille. Merci pour vos mots qui ont toujours eu raison de mes accès de doutes.

A toi, Léana, ma nièce et ma petite sœur de cœur... Merci d'avoir toujours été là. Merci pour ton soutien sans faille. Merci pour ce petit grain de folie que tu sais toujours si bien apporter dans nos vies. Merci à toi également, Florian, un super beau-frère !

A toi, Alexandre, mon amour... Sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour ton amour... Merci pour ta présence et ton soutien durant toutes ces années. Tu as toujours trouvé les mots, toujours su me donner le sourire et m'as toujours aidé à me surpasser. Merci d'avoir rendu les moments difficiles plus légers. Merci pour tout. Je t'aime, jusqu'aux étoiles...

A toi, Lise, mon petit bébé... Ma plus grande fierté. Déjà 7 mois que tu remplis nos vies de tes sourires et de tes fous rires. J'espère pouvoir toujours te donner l'envie d'accomplir tes rêves...

A ma famille, tata Marlyse, tata Lange.

Et à ma belle famille, Babcia, Zbigniew, Maliziana, Annick, Dimitri et Clothilde, et tous les autres...

A tonton Gilbert, parti bien trop tôt.

Merci.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| SERMENT D’HIPPOCRATE | 14 |
| REMERCIEMENTS | 15 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 22 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 23 |
| INTRODUCTION | 25 |
| 1. Les cancers en France : évolution des taux d’incidence, de mortalité et de survie..... | 25 |
| 2. Le cancer chez les femmes et ses implications | 26 |
| 3. Impact des thérapies anti-cancéreuses sur les organes impliqués dans la reproduction | 29 |
| a.Impact sur l’axe hypothalamo-hypophysaire et les ovaires | 29 |
| b. Problématique de l’impact sur l’utérus | 32 |
| 4. Préservation de la fertilité | 34 |
| a. Cadre légal et techniques disponibles..... | 34 |
| b. Problématique de l’accès aux techniques de préservation de fertilité..... | 38 |
| 5. Objectifs de notre étude | 39 |
| a. Déroulement des grossesses après cancer : issues et complications obstétricales | 40 |
| b. Accès à la préservation de la fertilité | 41 |
| MATERIEL ET METHODE | 43 |
| 1. Schéma de l’étude et objectif..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 2. Base de données | 43 |
| 3. Traitements appliqués à la base de données..... | 45 |
| 4. Base de données « cancer » et paramètres évalués | 46 |
| 5. Base de données « contrôle » | 49 |
| 6. Analyse statistique | 50 |
| 7. Evaluation de l'accès à la préservation de la fertilité..... | 50 |
| RESULTATS | 52 |
| 1. Population d'étude et diagramme de flux | 52 |
| 2. Issues de grossesses et terme d'accouchement | 54 |
| a. Issues de grossesses..... | 54 |
| b. Terme d'accouchement | 55 |
| 3. Complications obstétricales | 57 |
| 4. Impact de la localisation du cancer | 58 |
| a. Issues de grossesses..... | 58 |
| b. Complications obstétricales..... | 60 |
| 5. Accès à la préservation de la fertilité | 61 |
| DISCUSSION | 63 |
| 1. Principaux résultats..... | 63 |
| 2. Confrontation aux données de la littérature pour les issues de grossesse et le terme d'accouchement | 63 |

| | |
|---|-----|
| a. Fausses couches..... | 63 |
| b. Grossesses extra-utérines et IVG | 66 |
| c. Accouchement | 67 |
| d. Terme d'accouchement et poids de naissance..... | 67 |
| 3. Données de la littérature pour les complications obstétricales évaluées..... | 71 |
| a. Mortinatalité | 71 |
| b. Menace d'accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes..... | 73 |
| c. Diabète gestationnel | 74 |
| d. Complications hypertensives gestationnelles | 76 |
| e. Retard de croissance intra-utérin | 78 |
| 4. Accès à la préservation de la fertilité | 79 |
| 5. Points forts de notre étude..... | 84 |
| 6. Les limites de notre étude | 85 |
| 7. Implications cliniques de nos résultats..... | 87 |
| 8. Perspectives..... | 88 |
| CONCLUSION..... | 92 |
| ANNEXE | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE | 104 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Influence du cancer sur les projets parentaux, VICAN 2 [13] | 28 |
| Figure 2 : Impact du cancer sur le projet parental, VICAN 5 [14] | 29 |
| Figure 3 : Degré de gonadotoxicité des agents de chimiothérapie, Donnez et al [16]..... | 31 |
| Figure 4 : Accès à la préservation de la fertilité, VICAN 2 [13] | 38 |
| Figure 5 : Diagramme de flux | 52 |
| Figure 6 : Répartition des cancers par appareil dans le groupe cancer à l'inclusion | 53 |
| Figure 7: Répartition des fausses couches, grossesses extra-utérines, interruptions volontaires de grossesse et accouchements en fonction de la localisation du cancer. | 59 |
| Figure 8 : Répartition des menaces d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, retard de croissance intra-utérin et diabète gestationnel en fonction de la localisation du cancer..... | 60 |
| Figure 9 : Risques relatifs d'accouchement prématuré chez les femmes ayant survécu à un cancer, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]..... | 69 |
| Figure 10 : Risques relatifs d'accouchement prématuré chez les femmes ayant survécu à un cancer et traitées par radiothérapie, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]..... | 70 |
| Figure 11 : Risques relatifs de petit poids de naissance chez les enfants de femmes ayant survécu à un cancer, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]..... | 70 |
| Figure 12 : Association entre la dose de radiothérapie et le risque de mort in utéro chez les femmes traitées pour un cancer durant l'adolescence, Signorello et al [50]..... | 72 |
| Figure 13 : Estimations nationales du nombre de personnes potentiellement concernées par une préservation de la fertilité [36] | 80 |

TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Issues de grossesses au sein des deux groupes, analyse univariée..... | 54 |
| Tableau 2 : Issues de grossesses au sein des deux groupes, analyse multivariée | 55 |
| Tableau 3 : Analyse annuelle du terme d'accouchement au sein des deux groupes de 2014 à 2019..... | 56 |
| Tableau 4 : Complications obstétricales au sein des deux groupes, analyse univariée..... | 57 |
| Tableau 5 : Complications obstétricales au sein des deux groupes, analyse multivariée | 58 |
| Tableau 6 : Femmes nouvellement diagnostiquées et recours aux techniques de préservation de la fertilité | 62 |
| Tableau 7: Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de fausses couches..... | 65 |
| Tableau 8 : Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de diabète gestationnel .. | 75 |
| Tableau 9: Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de pré-éclampsie..... | 77 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine

AC : Accouchement

ALD : Affection de longue durée

ARS : Agence Régionale de Santé

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CCTO : Cryoconservation de tissu ovarien

CIM-10 : Classification Internationale des maladies et recours aux services de santé n° 10

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DAS : Diagnostic associé significatif

DG : Diabète gestationnel

DP : Diagnostic principal

DPPNI/HRP : Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré/hématome rétro-placentaire

FC : Fausse couche

FNDIAG : Femmes nouvellement diagnostiquées par année

GEU : Grossesse extra-utérine

GHM : Groupes Homogènes de Malades

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone)

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IMG : Interruption médicale de grossesse

INCa : Institut National du Cancer

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MIV : Maturation folliculaire in vitro

MTN : Mortinatalité

OR : Odds ratio

PEm : Pré-éclampsie modérée

PEs : Pré-éclampsie sévère

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RPM : Rupture prématurée des membranes

RR : Risque relatif

RSA : Résumé de sortie anonyme

RSS : Résumé de sortie standardisé

RUM : Résumé d'unité médicale

SNDS : Système national des données de santé

SNIIRAM : Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie VE :

Vitrification embryonnaire

VICAN 2 : La vie deux ans après un diagnostic de cancer

VICAN 5 : La vie cinq ans après un diagnostic de cancer

VO : Vitrification ovocytaire

INTRODUCTION

1. Les cancers en France : évolution des taux d'incidence, de mortalité et de survie

En France métropolitaine, 382000 nouveaux cas de cancer ont été estimés en 2018, avec 204600 nouveaux cas chez les hommes (majoritairement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum) et 177400 nouveaux cas chez les femmes (majoritairement représentés par le cancer du sein, qui reste de loin le plus fréquent devant les cancers du côlon-rectum et du poumon) [1].

Le nombre de nouveaux cas de cancer a doublé ces 30 dernières années [2, 3]. Cette augmentation résulte des évolutions démographiques au sein de la population française (accroissement et vieillissement de la population), de l'amélioration de la détection des cancers, mais également d'une augmentation des comportements à risque (consommation de tabac, d'alcool et exposition aux rayons ultra-violets), de modifications du mode de vie (nutrition, sédentarité, obésité), et de l'impact de l'environnement (pollutions diverses, expositions professionnelles).

Néanmoins nous pouvons observer un taux d'incidence du cancer en baisse chez l'homme, avec une baisse de 1,4% par an entre 2010 et 2018. Chez la femme, le taux d'incidence du cancer tend à se stabiliser avec un ralentissement de la progression, qui se situe à +0,7% par an entre 2010 et 2018, contre + 1,6% entre 1980 et 2005.

Quel que soit le sexe, le taux de mortalité par cancer poursuit sa baisse (de 2% par an chez l'homme et 0,7% par an chez la femme entre 2010 et 2018) avec 157400 décès par cancer estimés en 2018 dont 89600 chez les hommes et 67800 chez les femmes [1].

La diminution de la mortalité est la conséquence à la fois de diagnostics plus précoces, mais également des progrès thérapeutiques [4]. L'évolution des connaissances scientifiques, les innovations médicales et technologiques ont bouleversé les modes de prise en charge en cancérologie. Le survie des patients atteints de cancer a, de ce fait, considérablement augmenté [5, 6].

L'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer et la diminution de la mortalité aboutit à un nombre de plus en plus conséquent de personnes au sein de la population française actuelle qui ont eu un cancer et en ont guéri. En effet, la prévalence totale des cancers (correspondant au nombre de personnes de 15 ans et plus, vivantes, ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie) augmente et est estimée à 3,8 millions en 2017.

2. Le cancer chez les femmes et ses implications

Parmi les personnes qui ont eu un cancer et en ont guéri se trouvent les femmes en âge de procréer, qui ont été traitées pour un cancer durant l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte.

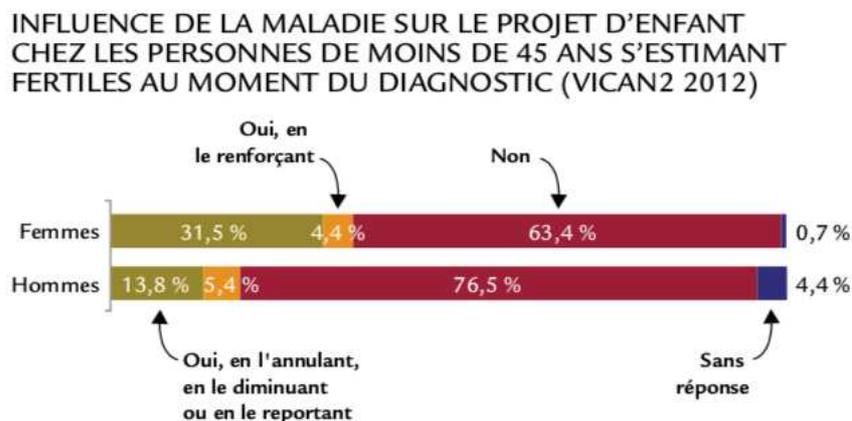
Les cancers avant 40 ans représentent 4% des cancers en France [7]. Selon les données de l'INCa de 2012, plus de 6% des cancers en France surviennent entre 15 et 44 ans [8]. Aux Etats-Unis, il est estimé que 20 à 30% des cancers surviennent avant l'âge de 45 ans [9].

Avec l'augmentation progressive de l'âge moyen de la maternité observée depuis quelques dizaines d'années en France [10] et l'amélioration des délais de survie après cancer observée chez les femmes pour la plupart des cancers [6], une proportion croissante de femmes n'ont pas commencé ou terminé de constituer leur famille lors de la survenue d'un cancer et désirent un enfant après la prise en charge de celui-ci.

Pour ces femmes en âge de procréer, fonder une famille est un enjeu majeur de l'après-cancer et la possibilité de mener à bien un projet parental est un déterminant majeur de leur qualité de vie [11, 12]. En effet, avoir un enfant semble avoir plusieurs significations pour ces femmes, avec en premier lieu, une prise de conscience de leur guérison et de la possibilité d'envisager à nouveau un avenir après le cancer. Avoir un enfant signifie également une réintégration sociale avec une reprise de contact avec leurs amis et famille, et la reprise d'un rythme de vie leur apparaissant comme « normal ». Pour les femmes ayant eu un enfant après traitement, l'arrivée de cet enfant semble avoir été l'élément ayant eu l'impact le plus grand dans l'amélioration de leur qualité de vie après cancer [11]. A l'opposé, l'apparition d'une ménopause dans les suites des traitements anti-cancéreux a été retrouvée associée à une diminution de la qualité de vie perçue après traitement [12].

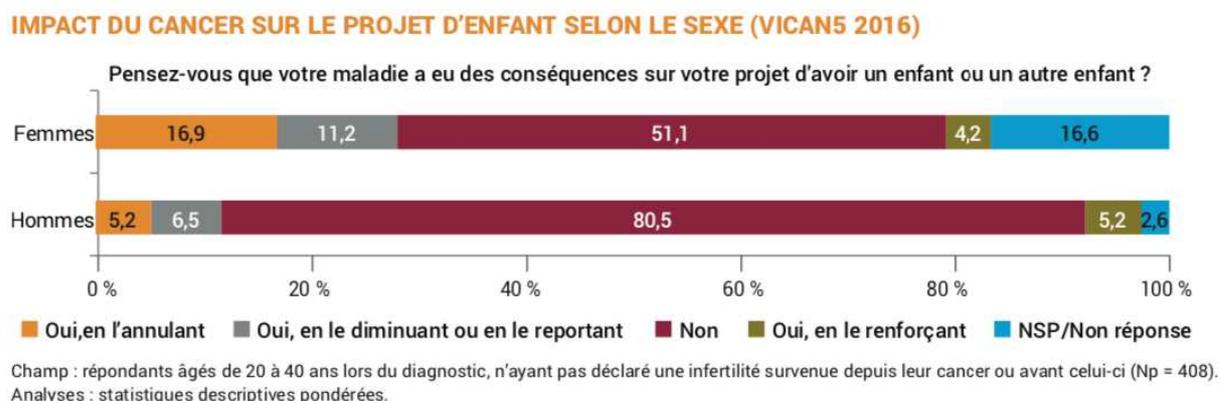
A ce sujet, l'enquête VICAN 2 (« La vie deux ans après un diagnostic de cancer »), réalisée en 2012-2013 et pilotée par l'Institut National du Cancer, qui avait pour but d'explorer les différentes facettes de la vie de 4 349 personnes atteintes d'un cancer deux ans après leur diagnostic, apporte des chiffres intéressants. Lors de l'annonce de leur maladie, chez les sujets de moins de 45 ans, un projet parental était exprimé par 36,9% des hommes et 31,9 % des femmes, et concernait jusqu'à 75,1% des moins de 35 ans vivant en couple, et n'ayant pas encore d'enfant. Une large majorité des femmes (63,4 %) déclarait que la maladie n'avait pas eu d'influence sur leur projet de maternité et 4,4 % des femmes déclaraient un effet positif de la maladie sur leur projet. 5,2 % avaient eu un enfant depuis le diagnostic, et 19,6 % avaient pour projet d'en avoir un [13].

Figure 1 : Influence du cancer sur les projets parentaux, VICAN 2 [13]



Dans la continuité de cette première enquête, un nouveau recueil à cinq ans du diagnostic a été réalisé en 2015 au sein de l'enquête VICAN5 (« La vie cinq ans après un diagnostic de cancer »), et a porté sur 4174 personnes atteintes d'un cancer. Les analyses portant sur la fertilité et la parentalité ont été réalisées chez les sujets de moins de 40 ans au diagnostic, qui avaient donc au maximum 45 ans au moment de l'enquête. Ce sous échantillon incluait 401 femmes et 96 hommes. L'enquête a montré que le diagnostic de cancer influençait relativement peu les projets parentaux après cinq ans, en l'absence de troubles de la fertilité. 51,1% des femmes avaient en effet un projet de parentalité qui n'était pas modifié, et 4,2% des femmes avaient un projet parental qui s'était renforcé. 13,3% ont essayé d'avoir un enfant pendant les cinq années depuis le diagnostic et 14,9% déclaraient avoir un projet parental pour le futur. Hors cancer du sein et du col de l'utérus, 22,1% des femmes déclaraient avoir essayé d'avoir un enfant et 18,8% ont eu un enfant au cours des cinq années suivant leur diagnostic de cancer [14].

Figure 2 : Impact du cancer sur le projet parental, VICAN 5 [14]



3. Impact des thérapies anti-cancéreuses sur les organes impliqués dans la reproduction

La fertilité et le bon déroulement d'une grossesse nécessitent à la fois un axe hypothalamo-hypophysaire fonctionnel, une réserve ovarienne folliculaire adéquate et un utérus fonctionnel. Les thérapies anti-cancéreuses peuvent avoir un impact sur chacune de ces 3 composantes.

a. Impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et les ovaires

L'impact des thérapies anti-cancéreuses sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les ovaires et ainsi sur la fertilité est bien établi. En effet, les thérapies anticancéreuses cérébro et gonadotoxiques (chirurgie sur les organes reproducteurs ou chirurgie abdomino-pelvienne, radiothérapie pelvienne ou abdominale, radiothérapie cérébrale, traitements de conditionnement ou d'intensification avant greffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie à base d'agents alkylants) peuvent avoir un impact sur la fonction reproductive et entraîner des difficultés à concevoir, pouvant être temporaires ou définitives.

Cet impact sur la fertilité dépend à la fois du type de traitement employé, des doses utilisées et de l'âge auquel le traitement a été réalisé.

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la radiothérapie cérébrale, par atteinte de cet axe peut entraîner un hypogonadisme d'origine centrale par insuffisance de sécrétion de la gonadolibérine appelée GnRH (pour Gonadotropin Releasing Hormone), pouvant être responsable d'un retard pubertaire chez les adolescentes et d'une aménorrhée chez la femme adulte [15].

Au niveau de l'ovaire, l'impact de la radiothérapie pelvienne et abdominale sur ceux-ci lorsqu'ils sont situés dans le champ d'irradiation est bien établi. En effet, celle-ci entraîne une destruction des follicules primordiaux ovariens, proportionnelle au nombre de follicules présents au moment du traitement (elle même dépendante de l'âge de la patiente) et de la dose employée, pouvant conduire à une insuffisance ovarienne prématurée.

La chimiothérapie est similairement responsable d'une atresie des follicules ovariens primordiaux pouvant conduire à une insuffisance ovarienne prématurée. Dans ce cas également, l'impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne est dépendant de l'âge de la patiente et de la fonction ovarienne au moment du traitement, mais aussi du type, de la durée et de la dose cumulée de chimiothérapie. L'impact de chaque molécule de chimiothérapie est difficile à établir isolément, ce d'autant plus que les protocoles de traitement en associent souvent plusieurs, mais la toxicité gonadique des agents alkylants est bien établie [16]. La figure suivante illustre le degré de gonadotoxicité des différentes molécules de chimiothérapie.

Figure 3 : Degré de gonadotoxicité des agents de chimiothérapie, Donnez et al [16]

Table 1
Cytotoxic agents according to degree of gonadotoxicity.

| High risk | Intermediate risk | Low/no risk |
|------------------|--------------------------|----------------|
| Cyclophosphamide | Adriamycin (Doxorubicin) | Methotrexate |
| Busulfan | Cisplatin | Bleomycin |
| Melphalan | Carboplatin | 5-Fluorouracil |
| Cholarambucil | | Actinomycin D |
| Dacarbazine | | Mercaptopurine |
| Procarbazine | | Vincristine |
| Ifosfamide | | |
| Thiotepa | | |
| Nitrogen mustard | | |

Il résulte donc de l'ensemble de ces thérapies un impact sur la fertilité des femmes. Les données de la littérature à ce sujet sont nombreuses et indiquent de façon générale une diminution de la fertilité et des chances de grossesses spontanées après cancer.

Une étude écossaise s'était intéressée aux chances de grossesse chez 23201 femmes guéries d'un cancer, âgées de moins de 40 ans au diagnostic de cancer, en comparaison à la population générale. Le nombre de grossesses obtenues était moindre, avec un taux d'incidence de 0,62 (IC 95% (0,60-0,63)). Les patientes ayant survécu à un cancer avaient ainsi environ 38 % de chances en moins de devenir enceintes en comparaison à la population générale. De plus, le taux d'incidence était considérablement réduit pour tous les types de cancer, avec des taux allant de 0,34 (IC 95% (0,31-0,37)) pour les cancers du col de l'utérus à 0,87 (IC 95% (0,84-0,90)) pour les cancers de la peau. L'analyse de l'impact de la localisation du cancer sur le « déficit de grossesse » (correspondant à la différence entre le nombre de grossesses obtenues chez les femmes ayant survécu au cancer et le nombre de grossesses obtenues au sein de la population générale) a montré que le cancer du col de l'utérus et le cancer du sein était à l'origine de la plus grande part de ce déficit (26 et 21% respectivement) [17].

L'étude menée par Green et al, dont le but était de déterminer l'effet sur la fertilité des traitements chez les femmes survivantes d'un cancer diagnostiqué pendant l'enfance ou l'adolescence, a retrouvé des résultats similaires. La fertilité de ces femmes était cette fois-ci comparée à celle de leurs sœurs. L'analyse a porté sur 5149 femmes survivantes d'un cancer et 1441 sœurs de ces femmes, âgées de 15 à 44 ans. Le risque relatif de grossesse pour les survivantes d'un cancer était de 0,81 (IC 95% (0,70-0,91), $p < 0,001$). Les femmes qui avaient eu une irradiation cérébrale avec des doses supérieures ou égales à 30Gy ainsi que les femmes ayant eu une irradiation utérine ou des ovaires avec des doses supérieures à 5Gy avaient significativement moins de chances d'être enceintes, avec pour l'irradiation cérébrale un risque relatif de 0,61 (IC 95% (0.44-0.83)) et pour l'irradiation des organes génitaux féminins un risque relatif de 0.56 (IC 95% (0.37-0.85) pour une dose comprise entre 5 et 10 Gy, et de 0.18 (IC 95% (0.13-0.26) pour une dose supérieure ou égale à 10 Gy. Il en était de même pour les femmes traitées par chimiothérapie comprenant des agents alkylants, avec une diminution des chances de grossesse avec l'augmentation de la dose cumulée [18].

b. Problématique de l'impact sur l'utérus

Les thérapies anti-cancéreuses ont également un impact sur l'utérus, avec des conséquences à la fois sur la fertilité et sur le déroulement des grossesses et donc la survenue de complications obstétricales.

Ces effets utérins ont été bien moins étudiés au sein de la littérature que les effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les ovaires. Une réduction de la taille et de volume de l'utérus, des modifications de la vascularisation utérine [19], des altérations endométriales de même que des altérations du myomètre induites par les thérapies anti-cancéreuses ont été décrits.

Les principales complications obstétricales lors des grossesses survenant après cancer décrites au sein de la littérature sont les accouchements prématurés et le petit poids de naissance [20, 21]. L'augmentation de la survenue de fausses couches et de certaines complications obstétricales (diabète gestationnel, complications hypertensives, etc) est également discutée mais les résultats diffèrent au sein des études existantes.

Jusqu'ici, c'est à la radiothérapie abdomino-pelvienne incluant l'utérus dans son champ d'irradiation qu'étaient attribuées cette diminution de fertilité et la survenue de complications obstétricales [22].

Une étude récente a cependant montré que la chimiothérapie seule semblait également avoir un impact sur l'utérus. En effet, van de Loo et al, au sein de leur étude menée aux Pays-Bas, chez des patientes ayant été traitées pour un cancer dans l'enfance se sont intéressés à l'impact utérin de la radiothérapie abdomino-pelvienne. Pour cela, 55 patientes traitées par radiothérapie abdomino-pelvienne, 110 patientes traitées mais sans radiothérapie et 110 femmes de la population générale n'ayant pas présenté de cancer ont été incluses dans l'étude. En comparaison à la population générale, les patientes qui avaient été exposées à la radiothérapie abdomino-pelvienne avaient un risque augmenté d'avoir un utérus de plus petit volume, avec un odds ratio (OR) de 5,31 (IC 95% (1,98-14,23)). De façon plus surprenante, les patientes dont le traitement n'incluait pas de radiothérapie abdomino-pelvienne avaient également un risque augmenté d'avoir un utérus de plus petit volume en comparaison à la population générale, avec un OR de 2,61 (IC 95% 1,16-5,91)). Ces résultats suggèrent que les traitements autres que la radiothérapie, en l'occurrence la chimiothérapie seule, pourraient avoir un impact sur le volume utérin et donc la survenue de complications obstétricales [19].

Une autre étude menée chez 127 femmes ayant été traitées durant l'adolescence pour un cancer ou par greffe de moelle osseuse pour une pathologie hématologique (thalassémie, drépanocytose) a objectivé de la même façon une réduction significative de la taille de l'utérus à la fois après irradiation corporelle totale (diminution du volume utérin de 81,9 % (IC 95% (71,8-87,8)) mais également après chimiothérapie par busulfan (diminution du volume utérin de 67,4 % (IC 95 % (58,5-75,6)) [23].

Une étude française actuellement en cours a pour objectif d'évaluer l'effet sur l'utérus, la fonction ovarienne et la fonction reproductrice de la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des femmes en âge de procréer ayant été traitées pour une leucémie durant l'enfance et l'adolescence, en fonction du régime de conditionnement et du statut pubertaire au moment de la greffe. Son but est d'évaluer à la fois l'impact du type de traitement (irradiation, chimiothérapie de conditionnement par agents alkylants) et de l'âge au traitement sur l'utérus (taille de l'utérus et effet sur l'endomètre) par le biais d'une IRM pelvienne. Pour cela, 4 groupes de patientes ont été définis en fonction de l'âge à la greffe (inférieur ou supérieur à 9 ans) et du traitement employé (irradiation corporelle totale ou chimiothérapie par agents alkylants). L'inclusion de patientes au sein de cette étude multicentrique dénommée FERTILEA a débuté début 2018.

4. Préservation de la fertilité

a. Cadre légal et techniques disponibles

L'augmentation de la prévalence totale des cancers (près de 4 millions comme énoncé plus haut) et la réduction de la fertilité des femmes observée après traitement anti-cancéreux justifient l'importance de la proposition d'une préservation de leur fertilité avant la mise en œuvre de celui-ci. L'avènement des techniques de préservation de la fertilité a marqué un

tournant dans l'optimisation des chances de grossesse des femmes dont la fertilité spontanée ne le permettrait plus après traitement du cancer.

L'information sur les risques d'atteinte de la fertilité et sur les possibilités de préservation des gamètes ou des tissus germinaux avant le début d'un traitement potentiellement gonadotoxique est devenue une obligation médico-légale depuis le décret d'application en 2006 de l'article L. 2141-11 de la loi de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, modifiée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 [24], stipulant 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 et de la restauration de sa fertilité ».

Chez la femme, plusieurs techniques de préservation de la fertilité sont actuellement disponibles : la cryoconservation de tissu ovarien (CCTO), la cryoconservation d'ovocytes matures par vitrification (vitrification ovocytaire (VO)), la cryoconservation d'ovocytes immatures avec maturation folliculaire in vitro (MIV), et la transposition ovarienne. Bien qu'elle soit proposée et réalisée, la congélation embryonnaire après fécondation in vitro (vitrification embryonnaire (VE)) n'est pas au sens strict une technique de préservation de la fertilité féminine, car elle implique le couple [25]. Bien que les taux de grossesse obtenus après vitrification embryonnaire soient meilleurs, la vitrification ovocytaire est à privilégier pour des raisons éthiques [26].

La cryoconservation de tissu ovarien est réalisée depuis 1995 en France, et est particulièrement intéressante chez l'enfant et chez la jeune fille pré-pubère, permettant ainsi de cryoconserver un contingent important des follicules de réserve, en vue d'une greffe

ultérieure. Elle est également proposée dans certaines indications chez la femme adulte, lorsqu'un traitement hautement gonadotoxique doit être employé ou lorsqu'une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire n'est pas envisageable (contre-indication à la stimulation ou manque de temps).

La vitrification ovocytaire correspondant à une technique de congélation très rapide des ovocytes avec utilisation de cryoprotecteurs est la technique de référence actuelle pour la congélation des ovocytes, permettant le maintien de l'intégrité ovocytaire et l'obtention de taux de survie ovocytaire après décongélation supérieurs à 90% [27]. Autorisée depuis juillet 2011, elle est utilisée chez la femme pubère et nécessite une stimulation ovarienne et la réalisation d'une ponction ovocytaire.

La maturation in vitro d'ovocytes immatures après recueil de follicules antraux par ponction ovocytaire est peu pratiquée en France et reste à ce jour une technique encore expérimentale. La transposition ovarienne quant à elle, consistant à transposer les ovaires au niveau des gouttières pariéto-coliques, est principalement employée en cas de radiothérapie pelvienne, de façon à diminuer la dose reçue par les ovaires et ainsi limiter l'impact sur la fonction ovarienne.

A ce jour, les données concernant la réutilisation des gamètes et des tissus germinaux restent limitées. Toutefois, les données disponibles sont rassurantes et indiquent des bons résultats en termes d'obtention de grossesse et de naissance.

Concernant la vitrification ovocytaire, les chances de grossesses après réutilisation des ovocytes vitrifiés semblent bonnes. Rienzi et al rapportent une survie ovocytaire après réchauffement de 84,7%, suivie d'un taux de fécondation de 75,2% ayant conduit à 128 accouchements, représentant un taux d'accouchement par transfert de 29,3%. Les taux

d'accouchement dépendent cependant fortement du nombre d'ovocytes qui ont pu être vitrifiés et de l'âge des patientes à la réutilisation [28]. En effet, Cobo et al, dans leur étude menée auprès de 137 femmes ayant réutilisé leurs ovocytes, ont retrouvé chez les femmes de moins de 36 ans, un taux cumulé de grossesse qui augmentait graduellement de 15,4% (IC 95% (4,2-35)) pour 5 ovocytes vitrifiés à 40,8% (IC 95% (13,2-68,4)) pour 8 ovocytes vitrifiés. Au-delà de 8 ovocytes, l'augmentation se poursuivait, bien que le gain par ovocyte était moindre. A partir de 36ans, les résultats étaient moindres avec une vitrification de 11 ovocytes nécessaire afin d'atteindre un taux cumulé de grossesse de 35,6% (IC 95% (18,4-52,8)) [29].

Concernant la cryoconservation de tissu ovarien, plus 130 naissances ont été obtenues après auto-transplantation orthotopique de tissu ovarien après la puberté [30] et le premier cas de grossesse spontanée et naissance vivante après greffe de tissu ovarien conservé durant l'enfance a récemment été rapporté [31].

La maturation in vitro d'ovocytes semble également fonctionner, bien que restant expérimentale et avec des résultats moins bons que ceux obtenus avec des gamètes recueillis après stimulation ovarienne. En France, une dizaine d'enfants en sont issus [32].

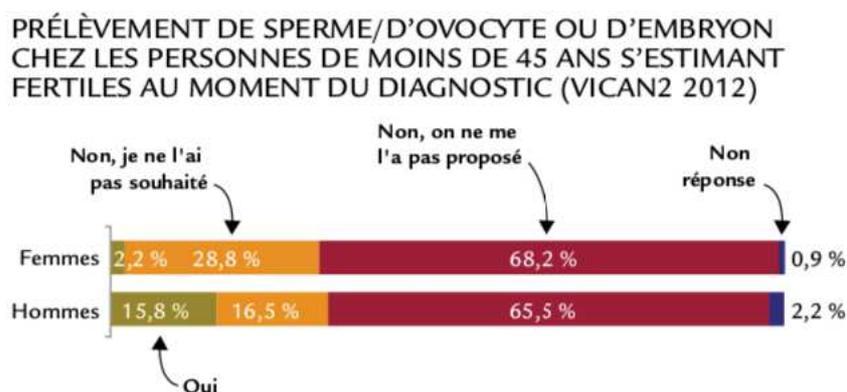
Concernant la transposition ovarienne, seule une ancienne étude a rapporté 11 naissances vivantes issues de 14 grossesses spontanées chez des jeunes filles traitées pour un lymphome de Hodgkin avec radiothérapie pelvienne dans l'enfance [33]. Peu de données sont disponibles concernant cette technique qui n'est pratiquement plus utilisée de nos jours et son efficacité n'est pas prouvée. De plus, sa réalisation technique pose des questions quant à son impact sur les ovaires et les trompes (et ainsi sur la fertilité) et rend les ovaires inaccessibles à toute ponction en vue d'une assistance médicale à la procréation ultérieure.

b. Problématique de l'accès aux techniques de préservation de fertilité

Pour l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer, l'accès aux techniques de préservation de la fertilité est fondamental. Le Plan cancer 2009-2013, dans sa mesure 21 (action 21.3) mettait l'accent sur l'importance d'améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer [34]. Cet objectif est renouvelé au sein du dernier Plan Cancer 2014-2019 (action 8.1), au sein duquel est inscrit la nécessité « d'assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité » mais également de « systématiser l'information des patients, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents » [35].

Malgré ces recommandations, l'enquête VICAN 2 a révélé que chez les personnes de moins de 45 ans s'estimant fertiles au diagnostic, 68,2% des hommes et 65,5% des femmes n'avaient pas été informés des possibilités de préservation de la fertilité avant l'initiation des traitements (figure 4). Seuls 15,8% des hommes et 2,2% des femmes avaient bénéficié d'une préservation de la fertilité [13].

Figure 4 : Accès à la préservation de la fertilité, VICAN 2 [13]



Selon l'enquête menée par l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence de Biomédecine (ABM) [36] dans le cadre du plan cancer 2014-2019, 17200 personnes devraient bénéficier annuellement d'une information spécifique sur les risques des traitements pour leur fertilité ultérieure et les possibilités de préservation de la fertilité, si l'on considère les limites d'âge de moins de 35 ans pour les femmes et de moins de 50 ans pour les hommes. Ce nombre augmente rapidement dès que l'on recule la borne d'âge supérieure à prendre en compte. Pour autant, ont été réalisés en 2017 en vue de préservation de la fertilité 5339 conservations de spermatozoïdes, 1666 conservations d'ovocytes, 346 conservations de tissus ovariens et 123 conservations de tissu testiculaire. Une discordance importante existe donc entre la population cible pour l'accès à la préservation de fertilité dans le champ du cancer et le nombre de patients ayant réellement bénéficié d'une procédure de préservation de la fertilité.

5. Objectifs de notre étude

Cette augmentation croissante du nombre de femmes qui ont eu ou qui désirent un enfant après prise en charge pour un cancer et les problématiques de l'impact utérin des thérapies anti-cancéreuses et de l'accès à la préservation de la fertilité énoncées ci-dessus nous a amené à nous poser 2 principales questions :

- Comment se déroulent les grossesses après cancer ?
- L'accès à la préservation de la fertilité des femmes atteintes d'un cancer en Alsace est-il optimal ?

a. Déroulement des grossesses après cancer : issues et complications obstétricales

Concernant le déroulement des grossesses après cancer, la survenue d'une grossesse chez une femme après traitement pour un cancer soulève en effet des interrogations quant aux effets potentiels des thérapeutiques anti-cancéreuses employées sur l'issue de ces grossesses (fausse couche, grossesse extra-utérine, etc) et sur la survenue de complications obstétricales (menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, complications hypertensives et vasculaires, etc).

L'impact de ces thérapies sur la fertilité via leur impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les ovaires est largement démontré comme énoncé plus haut, mais peu de données sont actuellement disponibles sur l'impact de ces thérapies sur l'utérus et par ce biais sur le déroulement des grossesses. Une augmentation du taux d'accouchements prématurés et de petits poids de naissance a été rapportée par plusieurs études, mais l'augmentation de l'incidence d'autres complications obstétricales est discutée et les résultats diffèrent selon les études.

L'objectif étant de traiter la femme de façon optimale, tout en limitant dans la mesure du possible les conséquences pour sa fertilité ultérieure, l'obtention de données sur un impact potentiel des thérapeutiques anti-cancéreuses sur les grossesses survenant après celles-ci pourrait potentiellement conduire à réactualiser voire à modifier certaines de nos pratiques en matière de prise en charge du cancer chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer.

Ces données pourraient également nous permettre de fournir aux femmes une information claire et objective sur le déroulement des grossesses après cancer et les conseiller ainsi au mieux dans leur projet parental. La connaissance des risques obstétricaux associés à ces

grossesses nous permettrait également de déterminer la surveillance obstétricale optimale dont elles doivent bénéficier.

b. Accès à la préservation de la fertilité

Dans le cadre de notre pratique de préservation de la fertilité, la question de la qualité de notre prise en charge se pose.

Dans la mesure où les données existantes sur le déroulement des grossesses après cancer sont rassurantes et afin de permettre aux femmes dont la fertilité spontanée ne permettrait plus de concevoir un enfant, une prise en charge optimale avant tout traitement est indispensable. Celle-ci passe par une information des femmes au cours d'une consultation dédiée avec un médecin spécialisé sur l'effet potentiel des thérapies anti-cancéreuses sur leur fertilité, sur la possibilité de préserver un potentiel de fertilité, sur les techniques de préservation de la fertilité disponibles et celles qui pourraient être mises en œuvre dans le cadre précis de leur pathologie.

A vue des résultats de l'enquête VICAN 2 et de l'enquête nationale menée par l'INCa et l'ABM, une évaluation de l'accès à la préservation fertilité et à la préservation de la fertilité en Alsace nous est apparue intéressante. De plus, l'évolution de cet accès au fil des années nous est également apparue intéressant à évaluer, afin d'évaluer l'impact de l'accent mis sur l'importance de cette prise en charge et de la sensibilisation des professionnels de santé concernés (oncologues, gynécologues, chirurgiens, médecins traitants) au sein des dernières recommandations nationales.

Ainsi, l'objectif de notre travail a été, dans un premier temps, d'évaluer le déroulement des grossesses après cancer afin de déterminer si certaines issues et complications obstétricales

voyaient leur taux d'incidence augmenter, et dans un second temps, d'évaluer l'accès et l'évolution de cet accès au cours des dernières années à la préservation de fertilité des femmes atteintes d'un cancer en Alsace.

MATERIEL ET METHODE

1. Schéma de l'étude et objectif

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, analytique, multicentrique. Celle-ci a porté sur deux groupes de patientes : des patientes ayant présenté un cancer, défini comme « groupe cancer » et des patientes n'ayant pas présenté de cancer, défini comme « groupe contrôle ». L'objectif de notre étude a été d'évaluer au sein de ces deux groupes l'issue des grossesses et la survenue de complications obstétricales et de les comparer, afin de déterminer si l'antécédent de cancer (et sa thérapie) avait un impact sur leur taux de survenue. L'étude a été menée sur la région Grand Est. La période d'étude s'étendait de 2014 à 2019, soit une période d'étude de 6 ans.

2. Base de données

La base de données qui a été utilisée pour notre travail est la base de donnée nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Le PMSI est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière, dont l'objectif est de définir l'activité des établissements de façon à calculer leurs allocations budgétaires. Introduit en France dans les années 80, il a été généralisé dans le secteur hospitalier public en 1994 et dans le secteur hospitalier privé en 1996.

Le principe de fonctionnement du PMSI repose sur deux grandes étapes : le recueil de données et le groupage en Groupes Homogènes de Malades (GHM).

Dans un premier temps, le recueil des données est réalisé. Pour chaque séjour hospitalier d'un patient, un résumé de sortie standardisé est réalisé (RSS). Ce dernier contient obligatoirement

un diagnostic principal, qui est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale (UM). Il peut également contenir un diagnostic relié (au motif du séjour), et des diagnostics associés (« significatifs » s'ils ont consommé des ressources, « documentaires » dans le cas contraire). L'ensemble des diagnostics sont codés d'après la CIM-10 (Classification Internationale des maladies et recours aux services de santé n° 10) éditée par l'OMS. Le RSS peut aussi contenir des actes techniques codés d'après la CCAM (Classification commune des actes médicaux). Le codage des diagnostics et des actes selon ces classifications standardisées permet un traitement automatisé des informations médico-administratives contenues dans les résumés. Si le séjour dans l'établissement a fait l'objet de mutations dans plusieurs unités de soins, chaque unité fournit à la sortie du patient un résumé d'unité médicale (RUM). Le RUM contient des données concernant le séjour du patient dans une UM donnée puis une synthèse des RUM successifs est réalisée, permettant l'élaboration du résumé standardisé de sortie (RSS) pour l'ensemble du séjour. Enfin, les RSS sont anonymisés et deviennent alors des résumés de sortie anonymes (RSA) et sont transmis à l'agence régionale de la santé (ARS).

Dans un second temps, le groupage GHM est réalisé. Toutes les données codées sont saisies dans un logiciel puis exportées vers un logiciel adéquat appelé « groupeur », qui classe chaque séjour d'après les différentes données administratives et médicales codées dans un groupe homogène de malades. Ainsi, la classification GHM est une classification médico-économique, qui tient compte à la fois de données économiques et de données médicales pour l'homogénéité des groupes.

Outre sa vocation première d'outil d'allocation budgétaire, la mise en place du PMSI a permis de générer la première base de données permanente et médicalisée au niveau national.

L'accès à cette base de données nous a été possible grâce au réseau périnatal « Naître en Alsace », association du droit local fondée en 2005, fonctionnant sous l'égide et le

financement de l'Agence Régionale de Santé d'Alsace et réunissant les 15 maternités alsaciennes et l'ensemble des professionnels intervenants dans le champ de la périnatalité. Le réseau « Naître en Alsace » dispose en effet d'une autorisation d'accès aux données du PMSI de la région Grand Est auprès de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) délivrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (cf annexe 1).

3. Traitements appliqués à la base de données

Pour notre étude, afin d'identifier les patientes atteintes d'un cancer, un algorithme de sélection des hospitalisations liées au cancer en Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO) a été utilisé.

Cet algorithme, développé en 2012 par l'INCa dans le but d'identifier l'activité spécifique de cancérologie au sein de l'activité des établissements de santé publics et privés, est destiné à extraire des bases nationales du PMSI du champ Médecine, Chirurgie, Obstétrique (PMSI MCO) les résumés de sortie anonymes correspondant à des hospitalisations relevant d'une prise en charge liée à la cancérologie. Ainsi, l'algorithme permet de classer les séjours en « séjours relevant d'une prise en charge liée à la cancérologie » et en « séjours ne relevant pas d'une prise en charge liée à la cancérologie ».

La qualité de cet algorithme a été confirmée par une étude qui avait pour but d'en tester la validité intrinsèque (sensibilité et spécificité). Menée sur des établissements et des hospitalisations tirés au sort, l'étude consistait à comparer le classement obtenu par l'algorithme avec les informations contenues dans le dossier médical. Il était ainsi retrouvé une sensibilité de l'algorithme estimée à 85,0%, une spécificité estimée à 98,5% et des valeurs prédictives positives et négatives de respectivement de 90,5% et 97,5% [37].

Un algorithme de chaînage a également été utilisé, permettant de « chaîner » les différents séjours d'une même patiente par le biais d'un numéro anonyme attribué à chacune d'elle. Cet algorithme rendait alors possible le suivi des patientes sur notre période d'étude.

4. Base de données « cancer » et paramètres évalués

L'identification des hospitalisations relevant d'une prise en charge liée à la cancérologie et le chaînage des séjours a ainsi permis l'élaboration de notre première base de données. Celle-ci correspond aux patientes en âge de procréer ayant présenté un cancer, définissant notre groupe cancer, qui ont ensuite été suivies sur la période d'étude.

Toutes les localisations de cancers ont été prises en compte dans notre étude. Nous avons estimé, à vue des données de la littérature, que l'ensemble des thérapies anti-cancéreuses (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) pouvaient avoir un impact sur la survenue d'une grossesse, son issue et la survenue de complications obstétricales. L'obtention de données précises sur le protocole de traitement et le type de traitements anti-cancéreux employés pour chaque patiente n'était pas possible. L'accès à ces données nous aurait peut-être permis d'exclure certaines patientes pour lesquelles l'impact du traitement employé sur nos variables d'étude nous serait apparu peu probable (par exemple, un traitement ayant été uniquement chirurgical et à distance des organes reproducteurs). Devant l'absence d'accès à ces données, l'ensemble des femmes identifiées par l'algorithme ont été incluses dans notre étude.

Notre groupe d'étude a été défini sur l'année 2013. Les critères d'inclusion étaient le sexe féminin et un âge inférieur à 40 ans (et supérieur à 12 ans). L'extraction a concerné les patientes de la région Grand Est. Nous avons ainsi identifié toutes les patientes de moins de 40 ans apparaissant au sein de la base de données hospitalière du PMSI au sein de la région

Grand Est et atteintes d'un cancer au cours de l'année 2013, que le diagnostic de cancer ait été réalisé en 2013 ou antérieurement. Ces femmes, constituant notre groupe cancer, ont ensuite été suivies sur la période d'étude allant de 2014 à 2019, via leurs hospitalisations. Nous nous sommes limités, pour chaque patiente, aux 10 premiers résumés d'unité médicale lorsque la patiente passait par plusieurs unités médicales au cours d'un même séjour hospitalier, impliquant la prise en compte des 10 premiers diagnostics et actes pour un seul séjour hospitalier. Lorsque la patiente était réhospitalisée à plusieurs reprises dans l'année, les 10 premiers séjours hospitaliers étaient alors pris en compte.

Afin de détecter sur la période d'étude la survenue d'une grossesse (quel qu'en soit l'issue et le déroulement), nous avons procédé à la recherche du GHM n° 14, englobant les grossesses, grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum.

Au sein de notre groupe cancer, les paramètres évalués par notre étude pouvaient être scindés en 2 groupes : les issues de grossesse et les complications obstétricales.

Concernant les issues de grossesse, les 4 issues suivantes ont été recherchées :

- Fausse couche spontanée
- Grossesse extra-utérine
- Interruption volontaire de grossesse
- Accouchement

Parmi les patientes ayant accouché, le terme d'accouchement a également été analysé, afin d'évaluer le taux de naissances prématurées, qui représentent la cause la plus importante de mortalité et morbidité périnatales. Les accouchements survenant avant 37 SA ont ainsi été distingués de ceux survenant à partir de ce terme.

En ce qui concerne les accouchements, la distinction entre les accouchements par voie basse et les césariennes n'a pas été réalisée. En effet, nous avons jugé que le mode d'accouchement n'était que peu attribuable à la survenue antérieure ou non d'un cancer et à son traitement. Les causes pouvant être à l'origine d'une césarienne étant tellement diverses, l'attribution de la réalisation d'une césarienne à la survenue antérieure ou non d'un cancer et à son traitement nous a semblé peu pertinente.

Concernant les complications obstétricales, les 6 complications suivantes ont été évaluées :

- Diabète gestationnel, défini par une glycémie à jeun $\geq 0,92\text{g/l}$ ou par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pathologique (glycémie à jeun $\geq 0,92\text{g/l}$ et/ou glycémie à 1heure $\geq 1,80\text{g/l}$ et/ou glycémie à 2heures $\geq 1,53\text{g/l}$)
- Menace d'accouchement prématuré (MAP), définie comme la survenue de contractions utérines avant 34SA associées à des modifications cervicales
- Rupture prématurée des membranes (RPM), définie comme une rupture de la poche des eaux avant 37SA
- Complications hypertensives de la grossesse : Pré-éclampsie modérée (PEm) associant une pression artérielle systolique $\geq 140\text{mmHg}$ et/ou une pression artérielle diastolique $\geq 90\text{mmHg}$ et une protéinurie $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$, pré-éclampsie sévère (PEs) en présence d'un ou plusieurs signes de gravité
- Et leurs complications : éclampsie (survenue de crises convulsives généralisées), Helpp-syndrome (syndrome biologique associant hémolyse, cytolyse hépatique et thrombopénie), décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (DPPNI) ou hématome rétro-placentaire (HRP)
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU), défini comme une croissance fœtale inférieure au 10^{ème} percentile

- La mortinatalité (MTN), correspondant au nombre d'enfants nés sans vie après 22SA et/ou pesant plus de 500g, englobant les interruptions médicales de grossesses après 22SA et les morts fœtales spontanées

La recherche de ces issues et complications obstétricales au sein de notre base de données a été effectuée via l'utilisation des codes correspondant au diagnostic (codés par la CIM-10), aux actes (codés d'après la CCAM) et aux GHM de l'ensemble de ces paramètres, comme détaillé dans l'annexe 2.

5. Base de données « contrôle »

Afin de pouvoir comparer l'incidence de l'ensemble de ces issues de grossesses et complications obstétricales observées au cours des grossesses au sein de la population de femmes ayant été prises en charge antérieurement pour un cancer (correspondant à notre « groupe cancer ») à celles observées dans la population générale (correspondant à notre « groupe contrôle »), une seconde base de données a été employée.

Cette base de données, pouvant être considérée comme la base de données de référence, a été établie selon les mêmes critères d'extraction que la première.

Ainsi, toutes les patientes de moins de 40 ans ayant été hospitalisées courant de l'année 2013, au sein de la région Grand Est, pour des séjours ne relevant pas d'une prise en charge liée à la cancérologie, ont été sélectionnées.

Le même suivi des hospitalisations de ces patientes a été effectué de 2014 à 2019 et les mêmes traitements qu'au sein de la base de données cancer ont été effectués. Les mêmes issues de grossesse et complications obstétricales ont été recherchées, via l'utilisation des mêmes codes.

Ainsi, il a été possible d'établir le pourcentage de survenue de l'ensemble des nos critères d'évaluation détaillés ci-dessus au sein de cette population de référence (notre « groupe contrôle »), afin de pouvoir les comparer aux pourcentages obtenus au sein de notre population d'intérêt, à savoir les femmes ayant été prises en charge pour un cancer (notre « groupe cancer »).

Une analyse en fonction de la localisation du cancer (par appareil) a également été réalisée, afin d'objectiver un potentiel lien entre la localisation du cancer et la survenue d'une complication. Le but était d'approcher indirectement par ce biais l'impact des thérapeutiques puisque, comme énoncé plus haut, ces données n'étaient pas disponibles.

6. Analyse statistique

Une analyse univariée avec utilisation du test Chi² pour comparer les pourcentages de survenue de chaque paramètre évalué a été réalisée. Pour les effectifs inférieurs ou égaux à 5, le test de Fischer a été utilisé.

Une analyse multivariée avec utilisation d'un modèle de régression logistique a été réalisée ayant permis de calculer l'odds ratio de chaque paramètre évalué au sein de notre étude avec des intervalles de confiance à 95%.

Le niveau de signification a été fixé à 0,05.

L'ensemble des analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R, version 4.0.2.

7. Evaluation de l'accès à la préservation de la fertilité

Pour la deuxième partie de notre travail, dont l'objectif était d'évaluer l'accès à la préservation de fertilité des femmes pour lesquelles un cancer était diagnostiqué, une

extraction annuelle de 2013 à 2019 des patientes nouvellement diagnostiquées pour un cancer a été réalisée.

Notre analyse a été ciblée sur l'Alsace, de façon à pouvoir comparer annuellement le nombre de femmes nouvellement diagnostiquées pour un cancer et donc éligibles à une préservation, et le nombre de femmes ayant réellement bénéficié d'une préservation de leur fertilité au sein de notre centre localisé au Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical (CMCO) de Schiltigheim. L'évolution entre 2013 et 2019 de cet accès à la préservation de la fertilité a ainsi également pu être analysée.

RESULTATS

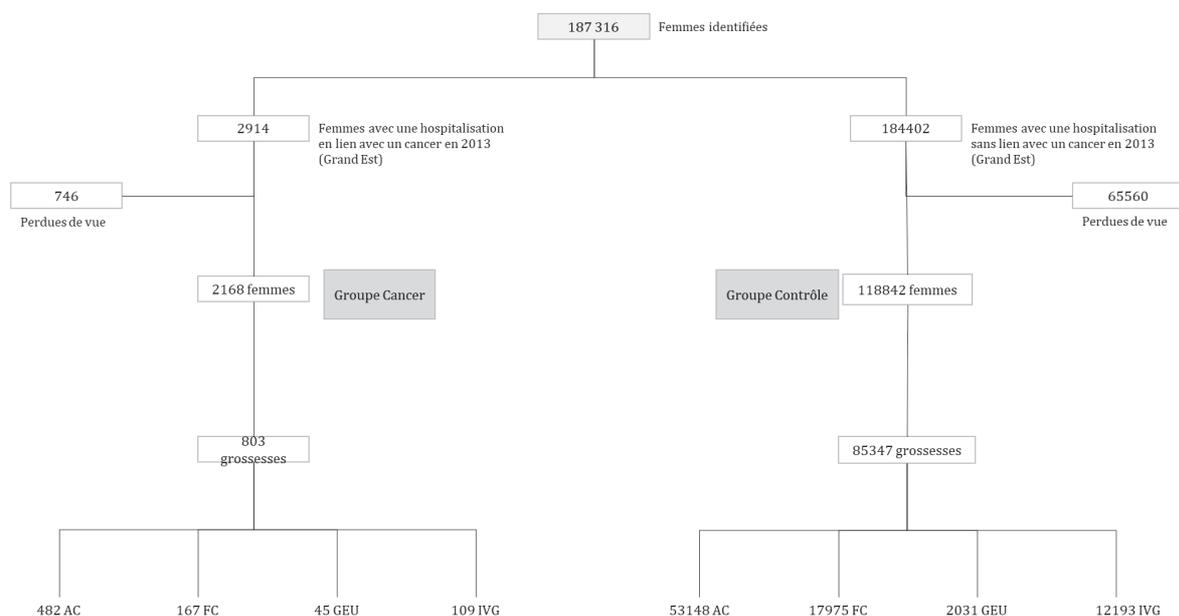
1. Population d'étude et diagramme de flux

Au total, 184402 femmes hospitalisées en 2013 au sein de la région Grand Est et n'ayant pas présenté de cancer ont été identifiées au sein de notre base de données. Après exclusion des patientes ayant été perdues de vues (correspondant aux femmes n'ayant pas été réhospitalisées durant notre période d'étude (2014 à 2019)), un total de 118842 femmes a été inclus dans notre étude et représentait le groupe contrôle.

Parallèlement, 2914 femmes hospitalisées en 2013 au sein de la région Grand Est et ayant présenté un cancer ont été identifiées. Après exclusion des patientes perdues de vue, 2168 femmes ont été incluses dans notre étude représentant le groupe cancer.

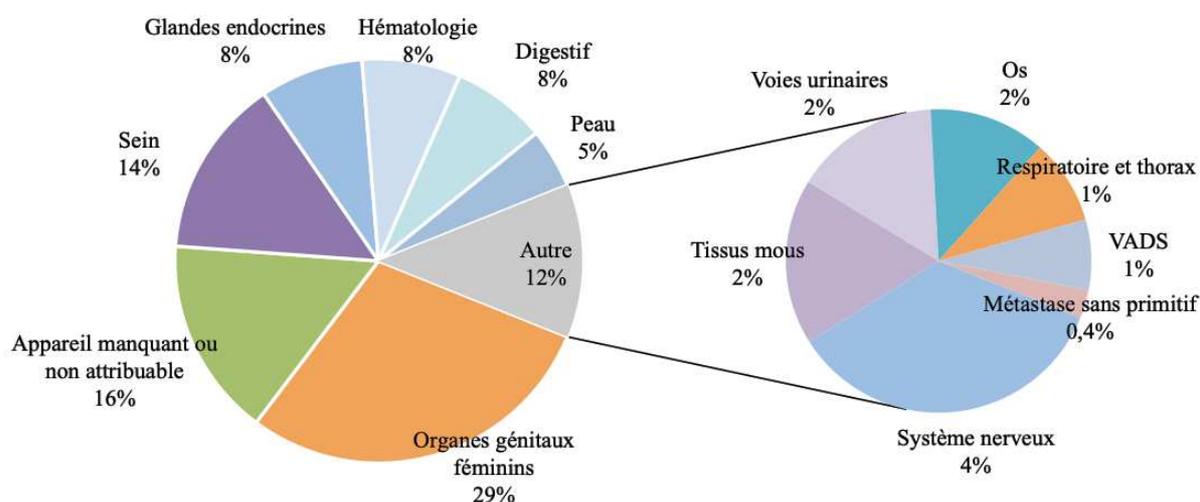
Au sein du groupe contrôle, 85347 grossesses ont été identifiées avec 53148 accouchements et au sein du groupe cancer, 803 grossesses ont été identifiées, avec 482 accouchements.

Figure 5 : Diagramme de flux



Au sein du groupe cancer, la répartition des cancers en fonction de leur localisation (par appareil) est détaillée au sein de la figure 6. Les cancers des organes génitaux féminins, du sein, les cancers digestifs, hématologiques et des glandes endocrines étaient les plus fréquents. Dans 16% des cas, la localisation n'était pas connue.

Figure 6 : Répartition des cancers par appareil dans le groupe cancer à l'inclusion



Pour chacun de nos critères d'évaluation, l'analyse a été menée en ne prenant qu'une seule fois en compte chaque patiente au sein des effectifs (suppression des redondances) de façon à ce que l'analyse soit réalisée « par patiente ». Ainsi, si une patiente avait présenté 2 fausses couches ou avait accouché 2 fois, cette dernière n'apparaissait qu'une seule fois au sein des effectifs de façon à ce que l'analyse soit juste et interprétable.

2. Issues de grossesses et terme d'accouchement

a. Issues de grossesses

85347 grossesses sont survenues au sein du groupe contrôle avec 17975 fausses couches (21,1%), 2031 grossesses extra-utérines (2,4%), 12193 interruptions volontaires de grossesse (14,3%) et 53148 accouchements (62,3%).

Au sein du groupe cancer, 803 grossesses sont survenues avec 167 fausses couches (20,8%), 45 grossesses extra-utérines (5,6%), 109 interruptions volontaires de grossesse (13,6%) et 482 accouchements (60%).

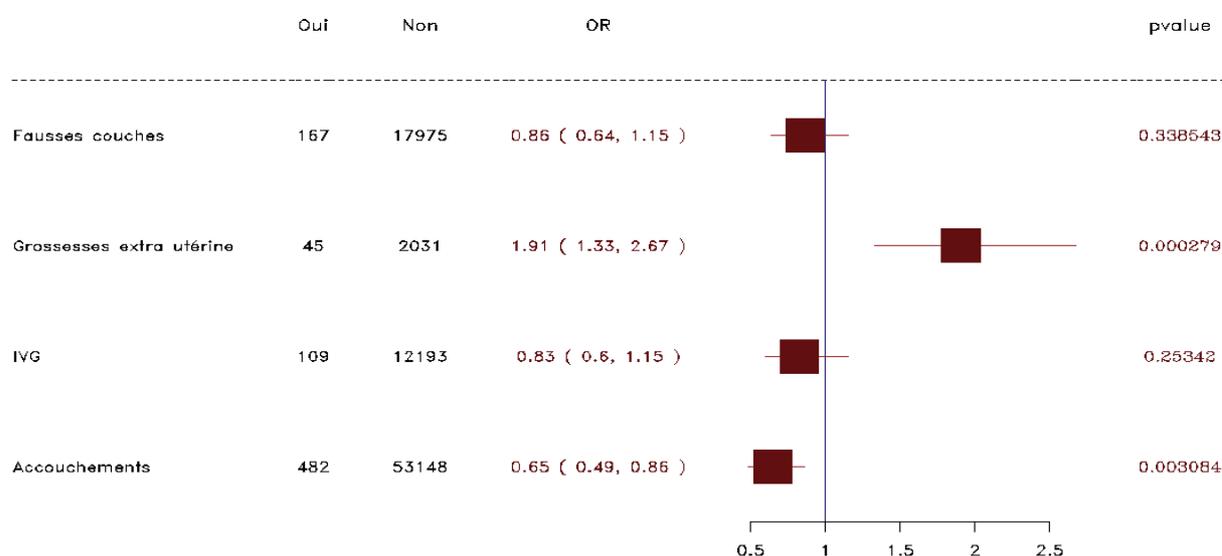
En analyse univariée, une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine existait au sein du groupe cancer en comparaison au groupe contrôle ($p=1,35 \times 10^{-8}$). Le nombre d'accouchement était également significativement plus élevé dans le groupe contrôle que dans le groupe cancer ($p=0,002$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concernait les fausses couches et les interruptions volontaires de grossesse.

Tableau 1 : Issues de grossesses au sein des deux groupes, analyse univariée

| | Groupe cancer | Groupe contrôle | p-value |
|-------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| Fausses couches | 167 (20,8%) | 17975 (21,1%) | 0,6319 |
| Grossesse extra-utérine | 45 (5,6%) | 2031 (2,4%) | $1,35 \times 10^{-8}$ |
| IVG | 109 (13,6%) | 12193 (14,3%) | 0,4279 |
| Accouchements | 482 (60%) | 53148 (62,3%) | 0,002 |

En analyse multivariée, l'augmentation du risque de grossesse extra-utérine au sein du groupe cancer en comparaison au groupe contrôle était significative avec un OR de 1,91 (IC 95% (1,33-2,67), $p=0,0003$). Le nombre d'accouchement était significativement plus bas au sein du groupe cancer en comparaison au groupe contrôle, avec un OR de 0,65 (IC 95% (0,49-0,86), $p=0,003$).

Tableau 2 : Issues de grossesses au sein des deux groupes, analyse multivariée



b. Terme d'accouchement

En ce qui concerne le terme d'accouchement, l'analyse a été réalisée en distinguant les accouchements à un terme strictement inférieur à 37SA (et supérieur ou égal à 22SA) et ceux survenus à partir de 37SA. Certaines patientes ayant accouché à plusieurs reprises, l'analyse a été réalisée séparément pour chaque année. Une analyse globale sur toute la période d'étude, comme réalisé pour les autres critères d'évaluation n'était pas possible, car elle nous aurait amené à choisir aléatoirement un âge gestationnel afin d'éviter les redondances ce qui aurait pu fausser les résultats.

Une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré avant 37 SA a été objectivée pour les années 2015, 2018 et 2019. En 2015, 16 (18,2%) accouchements ont eu lieu avant 37 SA dans le groupe cancer, contre 1381 (10,8%) dans le groupe contrôle ($p=0,0275$). En 2018, 16 (16,3%) accouchements ont eu lieu avant 37 SA dans le groupe cancer, contre 880 (10%) dans le groupe contrôle ($p=0,037$) et en 2019, 10 (18,5%) contre 699 (9,6%) ($p=0,026$).

Tableau 3 : Analyse annuelle du terme d'accouchement au sein des deux groupes de 2014 à 2019

| Année | Terme | Groupe cancer | Groupe contrôle | p-value |
|-------|--------------|---------------|-----------------|---------|
| 2014 | < 37 SA | 11 (9,1%) | 1583 (12,4%) | 0,276 |
| | > ou = 37 SA | 110 (90,9%) | 11224 (87,6%) | |
| 2015 | < 37 SA | 16 (18,2%) | 1381 (10,8%) | 0,0275 |
| | > ou = 37 SA | 72 (81,8%) | 11360 (89,2%) | |
| 2016 | < 37 SA | 15 (12,8%) | 1310 (10,4%) | 0,3999 |
| | > ou = 37 SA | 102 (87,2%) | 11251 (89,6%) | |
| 2017 | < 37 SA | 8 (8,8%) | 1011 (9,5%) | 0,8233 |
| | > ou = 37 SA | 83 (91,2%) | 9654 (90,5%) | |
| 2018 | < 37 SA | 16 (16,3%) | 880 (10%) | 0,037 |
| | > ou = 37 SA | 82 (83,7%) | 7953 (90%) | |
| 2019 | < 37 SA | 10 (18,5%) | 699 (9,6%) | 0,0263 |
| | > ou = 37 SA | 44 (81,5%) | 6606 (90,4%) | |

3. Complications obstétricales

Concernant la survenue de complications obstétricales, en analyse univariée, il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de survenue entre le groupe cancer et le groupe contrôle pour la majorité des complications étudiées (mortalité, MAP, RPM, complications hypertensives, et diabète gestationnel).

Une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin au sein du groupe cancer a été retrouvée, celui-ci ayant concerné 46 grossesses (9,5%) dans le groupe cancer et 3891 grossesses (7,3%) au sein du groupe contrôle ($p=0,0459$).

Tableau 4 : Complications obstétricales au sein des deux groupes, analyse univariée

| | Groupe cancer | Groupe contrôle | p-value |
|----------------------------------|---------------|-----------------|---------|
| Mortalité | 3 (0,6%) | 545 (1%) | 0.5167 |
| Menace d'accouchement prématuré | 48 (9,9%) | 5911 (11,1%) | 0.4616 |
| Rupture prématurée des membranes | 61 (12,6%) | 6115 (11,5%) | 0.4742 |
| Pré-éclampsie modérée | 3 (0,6%) | 744 (1,4%) | 0.2096 |
| Pré-éclampsie sévère | 5 (1%) | 298 (0,6%) | 0.2781 |
| HELLP syndrome | 2 (0,4%) | 94 (0,2%) | 0.4904 |
| Eclampsie | 1 (0,2%) | 18 (0,04%) | 0.4234 |
| DPPNI / HRP | 0 | 107 (0,2%) | 0.6359 |
| RCIU | 46 (9,5%) | 3891 (7,3%) | 0.04594 |
| Diabète gestationnel | 48 (10%) | 5898 (11,1%) | 0.4716 |

En analyse multivariée, l'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin au sein du groupe cancer en comparaison au groupe contrôle était significative avec un OR de 1,41 (IC 95% (1,02-1,92), p=0,031).

Tableau 5 : Complications obstétricales au sein des deux groupes, analyse multivariée

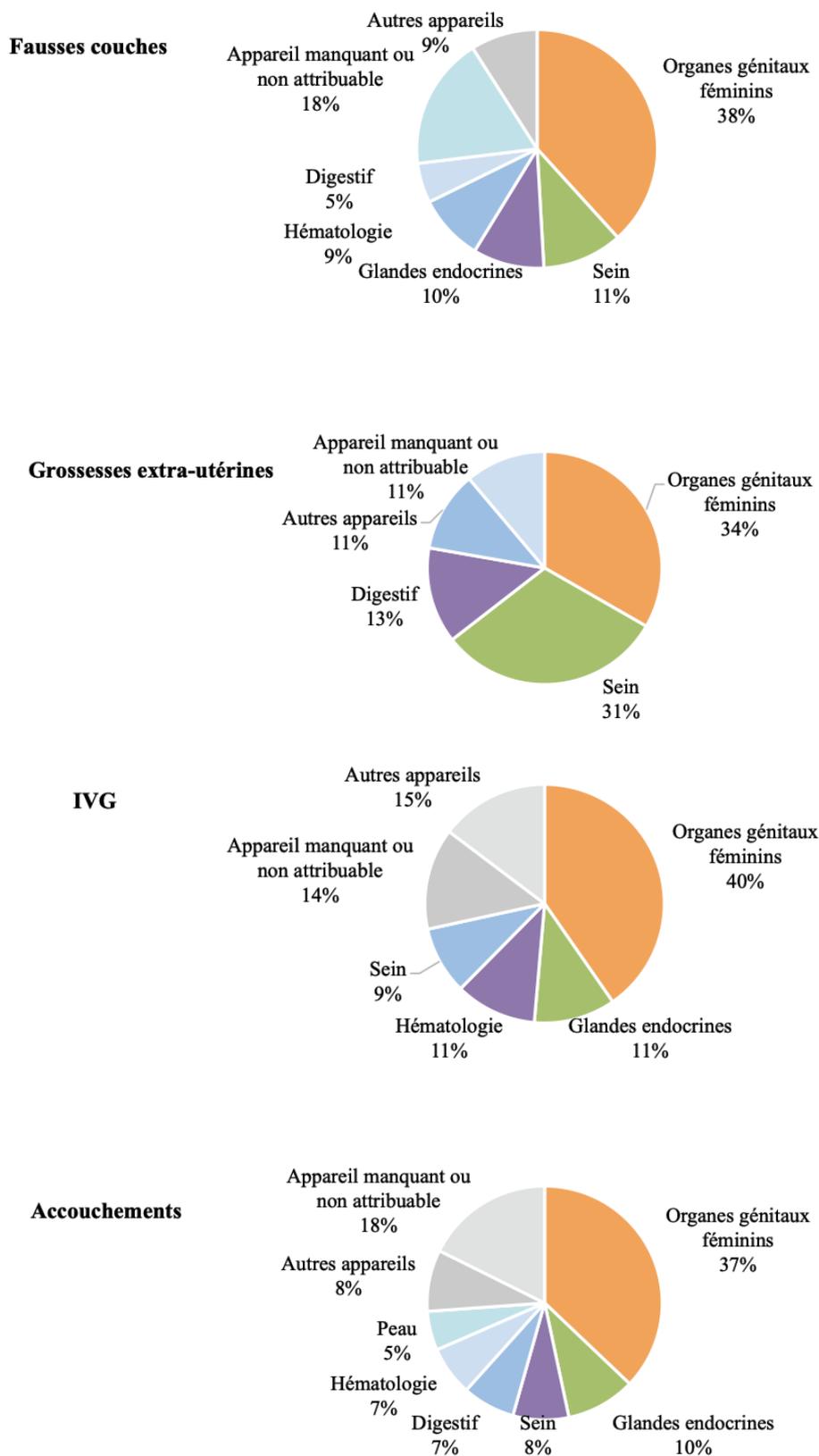
| | Ouï | Non | OR | | pvalue |
|-----------------------|-----|------|---------------------|--|----------|
| MTN | 3 | 545 | 0.6 (0.15, 1.57) | | 0.377661 |
| MAP | 48 | 5911 | 0.84 (0.62, 1.13) | | 0.278839 |
| RPM | 61 | 6115 | 1.12 (0.85, 1.45) | | 0.414503 |
| Pré-éclampsie modérée | 3 | 744 | 0.38 (0.09, 1.02) | | 0.104582 |
| Pré-éclampsie sévère | 5 | 298 | 1.83 (0.63, 4.2) | | 0.203085 |
| Syndrome helpp | 2 | 94 | 1.75 (0.28, 6.01) | | 0.453455 |
| Eclampsie | 1 | 18 | 5.74 (0.31, 29.2) | | 0.094356 |
| HRP/DPPNI | 0 | 107 | 0 (0, 0.01) | | 0.958985 |
| RCIU | 46 | 3891 | 1.41 (1.02, 1.92) | | 0.03096 |
| Diabète gestationnel | 48 | 5898 | 0.89 (0.65, 1.19) | | 0.451653 |
| Diabète préexistant | 2 | 655 | 0.33 (0.05, 1.03) | | 0.120274 |

4. Impact de la localisation du cancer

a. Issues de grossesses

Pour chaque issue, leur survenue en fonction de la localisation du cancer (par appareil) a été évaluée et les résultats sont indiqués au sein de la figure suivante.

Figure 7: Répartition des fausses couches, grossesses extra-utérines, interruptions volontaires de grossesse et accouchements en fonction de la localisation du cancer.

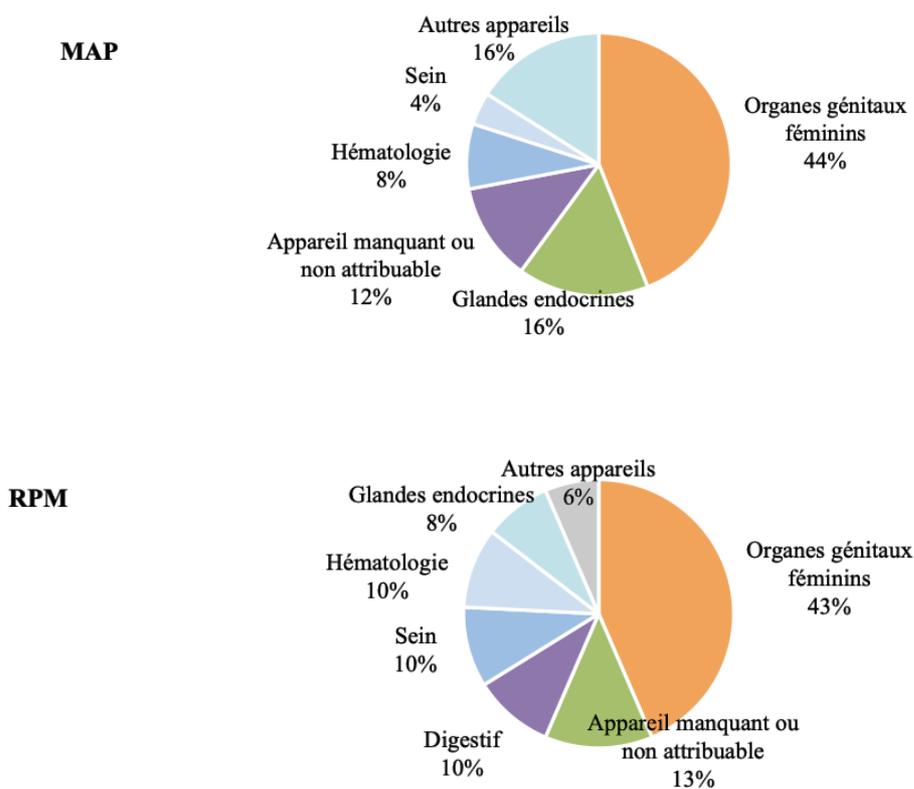


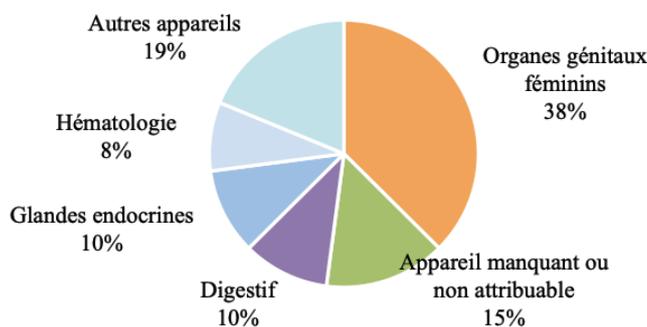
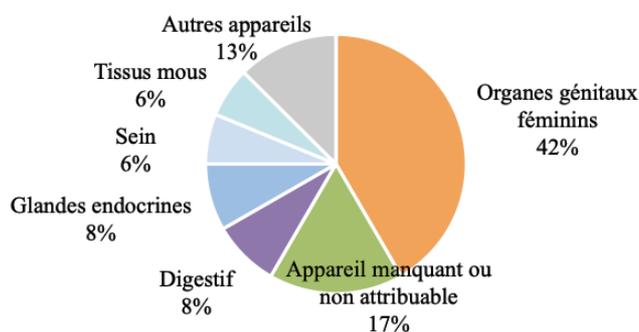
Pour chaque issue, il n'a pas été retrouvé de différence significative de survenue en fonction de la localisation initiale du cancer.

b. Complications obstétricales

De la même façon, la survenue de chaque complication obstétricale en fonction de la localisation du cancer a été évaluée et les résultats sont indiqués au sein de la figure suivante. Seule la répartition des complications survenues chez plus de 5 femmes est représentée.

Figure 8 : Répartition des menaces d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, retard de croissance intra-utérin et diabète gestationnel en fonction de la localisation du cancer.



RCIU**Diabète gestationnel**

Ici également, aucune différence significative de survenue de l'ensemble de ces complications en fonction de la localisation du cancer n'a été retrouvée.

5. Accès à la préservation de la fertilité

Concernant l'accès à la préservation de la fertilité, les femmes de plus de 18 ans et de moins de 37 ans nouvellement diagnostiquées chaque année pour un cancer (FNDIAG) en Alsace ont été considérées dans notre analyse. L'analyse annuelle objective un taux de réalisation d'une préservation de la fertilité compris entre 4% et 12,1%. Une tendance à l'amélioration semble être observée sur la période d'étude.

Tableau 6 : Femmes nouvellement diagnostiquées et recours aux techniques de préservation de la fertilité

| | FNDIAG | PF réalisée | % |
|------|--------|-------------|-------|
| 2013 | 339 | 15 | 4,4% |
| 2014 | 350 | 14 | 4,0% |
| 2015 | 333 | 20 | 6,0% |
| 2016 | 302 | 25 | 8,3% |
| 2017 | 313 | 29 | 9,3% |
| 2018 | 314 | 38 | 12,1% |
| 2019 | 309 | 14 | 4,5% |

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Pour les issues de grossesses, notre étude a donc retrouvé une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine et une diminution significative du nombre d'accouchements au sein du groupe cancer. Il ne semble pas y avoir d'impact de la survenue antérieure d'un cancer sur le risque de fausse couche et sur le recours à l'interruption volontaire de grossesse.

En ce qui concerne le terme d'accouchement, une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré avant 37SA au sein du groupe cancer a été retrouvée pour 3 années d'étude.

Pour les complications obstétricales, une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin a été retrouvée au sein du groupe cancer. Aucun impact n'a été retrouvé sur les autres complications étudiées.

Il n'a pas été retrouvé différence significative de survenue de ces issues et complications obstétricales en fonction de la localisation du cancer.

2. Confrontation aux données de la littérature pour les issues de grossesse et le terme d'accouchement

a. Fausses couches

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de fausses couches entre le groupe cancer et le groupe contrôle. Au sein de la littérature, les données semblent discordantes.

Dans leur étude de cohorte, Reulen et al [38] se sont intéressés à la survenue de complications obstétricales au cours de 7300 grossesses survenues chez 10483 femmes survivantes d'un cancer. Ces dernières ont été identifiées via l'utilisation d'un registre national des tumeurs de l'enfance et de l'adolescence, comprenant notamment le traitement employé. Les informations sur les grossesses et leurs complications ont été obtenues par le biais d'un questionnaire adressé à l'ensemble de ces femmes. Concernant le risque de fausse couche, une augmentation de celui-ci a été retrouvée chez les femmes dont le traitement avait inclus une radiothérapie abdominale, avec un OR de 1,4 (IC 95% (1,1-1,9)).

Il en est de même pour Hagggar et al [39], au sein de leur étude menée auprès de 1894 femmes traitées pour un cancer pendant l'adolescence ou à l'âge adulte, issues du registre national des cancers. Via l'utilisation d'un logiciel de liaison de données, ayant permis d'extraire des informations issues de plusieurs bases de données pour une même personne, les données concernant le traitement anti-cancéreux employé, le déroulement et les issues des grossesses chez ces femmes ont pu être obtenues. En comparaison aux 4138 femmes « contrôle », les femmes ayant survécu à un cancer avaient un risque relatif de fausse couche de 2,09 (IC 95% (1,51-2,74)).

Pour autant, certaines études n'ont pas retrouvé d'augmentation significative des taux de fausse couche au cours des grossesses survenant après cancer.

C'est le cas de l'étude de Green et al [40] menée chez 1950 femmes traitées pour un cancer avant l'âge de 21 ans. Les auteurs se sont intéressés à l'issue de 4029 grossesses survenues après traitement chez ces femmes, en comparaison à leurs sœurs. Pour cela, les données sur les grossesses ont été obtenues par le biais d'un questionnaire envoyé à l'ensemble de ces femmes et les données concernant le traitement anti-cancéreux employé par le biais de leur dossier médical. Le taux de fausses couches s'élevait à 15% et une augmentation du risque de fausse couche était observée chez les femmes dont le traitement avait comporté une

radiothérapie avec des ovaires présents au sein du champ d'irradiation ou à proximité, avec un risque relatif de 1,86, mais celle-ci n'était pas significative ($p=0,14$).

Il en est de même dans l'étude menée par Van der Loo et al [19] chez des patientes ayant été traitées pour un cancer avant l'âge de 18 ans et qui se sont intéressées à l'impact de la radiothérapie abdomino-pelvienne sur la survenue de complications obstétricales. Pour cela, 55 patientes traitées par radiothérapie abdomino-pelvienne, 110 patientes traitées mais dont le traitement ne comprenait pas de radiothérapie et 110 femmes de la population générale n'ayant pas présenté de cancer ont été incluses dans l'étude. Le risque de fausse couche des femmes dont le traitement avait compris de la radiothérapie abdomino-pelvienne, mais également de celles pour lesquelles il n'en avait pas compris, n'était pas augmenté de façon significative (avec respectivement un OR de 1,84 (IC 95% (0,44-7,76), $p=0,41$) et un OR de 1,26 (IC 95% (0,39-4,11), $p=0,70$).

Tableau 7: Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de fausses couches

| Auteurs | Nombre de femmes | Diagnostic de cancer (années) | Nombre de grossesses | Risque de FC : RR ou OR (IC 95% ou p-value) |
|-------------------|------------------|-------------------------------|----------------------|---|
| Reulen et al | 10483 | 1940-1991 | 7300 | 1,4 (1,1-1,9) |
| Haggar et al | 1894 | 1982- 2007 | 1894 | 2,09 (1,51-2,74) |
| Green et al | 1950 | 1970-1986 | 4029 | 1,86 ($p=0,14$) |
| Van der Loo et al | 55 110 | 1963-2002 | / | 1,84 (0,44-7,76) 1,26 (0,39-4,11) |

Ainsi, à vue de nos résultats et des données de la littérature, d'autres études semblent nécessaires afin de définir l'impact des thérapies anti-cancéreuses sur le risque de fausse couche. Outre les effets de la radiothérapie sur l'utérus, des altérations endométriales secondaires à une défaillance du corps jaune sont avancées comme hypothèses physiopathologiques à ces fausses couches [41] (Plouffe et al).

b. Grossesses extra-utérines et IVG

Dans notre étude, une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine a été retrouvée au sein du groupe cancer. La survenue antérieure d'un cancer ne semble pas avoir eu d'impact sur le recours à l'interruption volontaire de grossesse. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature,

Une seule étude s'est intéressée au risque de survenue d'une grossesse extra-utérine. Celle-ci a été menée par Clark et al [20], dont l'étude a inclus 917 femmes ayant été traitées pour un cancer, extraites du registre national des cancers, et 5496 femmes « contrôle ». Son objectif était de comparer les issues obstétricales et périnatales entre ces deux groupes au sein de la première grossesse de chacune de ces femmes, survenue entre 1980 et 2005. Le risque de grossesse extra-utérine était augmenté de façon significative au sein de la cohorte de femmes ayant été traitées antérieurement pour un cancer, ayant concerné 2,9% des grossesses chez ces dernières, contre 0,9% des grossesses chez les femmes du groupe contrôle ($p < 0,001$).

Concernant la réalisation d'une IVG, l'étude de Clark et al a retrouvé un nombre plus important d'IVG au sein du groupe contrôle. En effet, celle-ci a concerné 20,3% des grossesses dans ce groupe, contre 10,9% chez les patientes ayant été traitées pour un cancer, avec une différence qui était significative ($p < 0,01$). Les 2 seules autres études plus récentes

ayant évalué cette issue et qui ont été précédemment détaillées n'ont pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes [38, 40].

Ainsi, nos résultats semblent indiquer un risque accru de grossesse extra-utérine et sont en accord avec la seule étude ayant évalué cette issue. Pour le recours à l'IVG, les données de la littérature s'accordent avec nos résultats. Les causes d'une IVG sont bien évidemment nombreuses, mais une augmentation de celles-ci au sein de la cohorte de femmes ayant survécu à un cancer aurait pu révéler une crainte de ces femmes quant à la possibilité d'avoir une grossesse de bon déroulement dans les suites de leur traitement. Une étude a en effet montré que certaines de ces femmes avaient choisi de ne pas avoir de grossesse dans les suites de leur traitement en raison des craintes quant aux risques pour celle-ci [42], nous ayant amené à nous poser la question du recours à l'IVG. Nos résultats sont pour autant rassurants, ne retrouvant pas d'augmentation du taux d'IVG.

c. Accouchement

Dans notre étude, une diminution significative du nombre d'accouchements au sein du groupe cancer a été retrouvée. Ces résultats sont en accord avec l'ensemble des études qui se sont intéressées à l'impact sur l'ovaire et sur l'axe hypothalamo-hypophysaire des thérapies anti-cancéreuses et qui ont retrouvé une diminution de la fertilité et du nombre de grossesses après traitement [17, 18].

d. Terme d'accouchement et poids de naissance

Dans notre étude, les femmes ayant présenté un cancer avaient un risque significativement augmenté d'accouchement prématuré pour 3 de nos années d'étude. Les données sur le poids de naissance n'étaient pas disponibles au sein de notre base de données. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, au sein desquelles un accouchement prématuré,

défini comme un accouchement avant 37SA et un petit poids de naissance, défini comme un poids inférieur à 2500g sont les complications obstétricales qui ont le plus souvent été retrouvées au sein des études ayant sur les grossesses survenues après cancer.

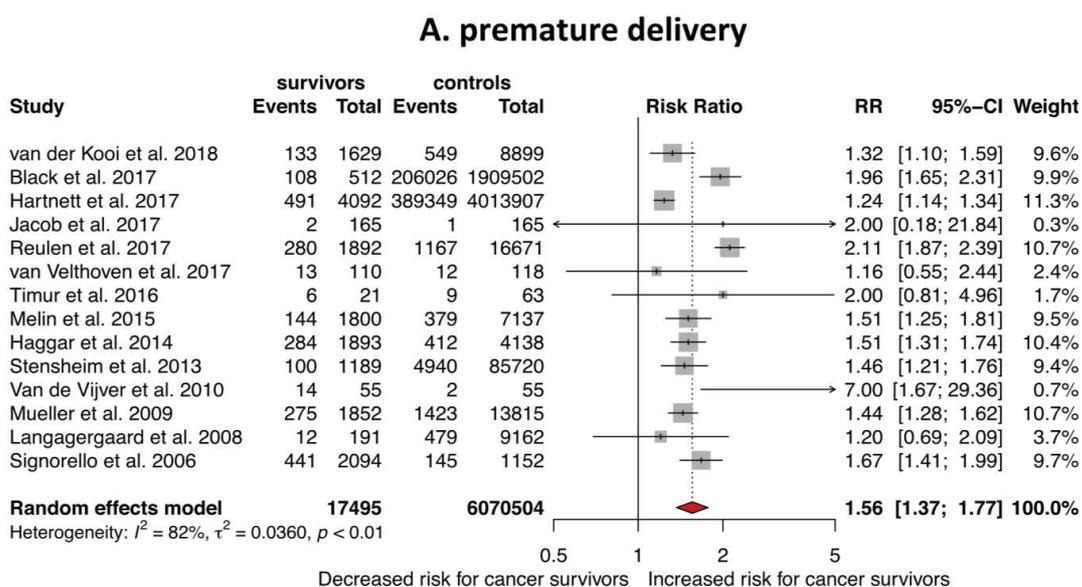
Reulen et al [38] ont retrouvé chez les femmes dont le traitement avait inclus une irradiation abdominale un taux d'accouchement prématuré qui était significativement augmenté, avec un OR de 3,2 (IC 95% (2,1-4,7), $p < 0,01$). Il en était de même pour le petit poids de naissance après ajustement pour le terme d'accouchement, avec un OR de 1,9 (IC 95% (1,1-3,2), $p < 0,01$). Il n'a pas été possible de distinguer la part du traitement employé et du type de cancer sur la survenue de ces complications.

Haggart et al [39] rapportent des résultats similaires. En comparaison à 4138 femmes « contrôle », appariées pour l'âge maternel, la parité et l'année d'accouchement, les patientes ayant été traitées pour un cancer avaient un risque augmenté d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance avec un risque relatif de 1,68 (IC 95% (1,21-2,08)) et de 1,51 (IC 95% (1,23-2,12)) respectivement. Ici également, le traitement par radiothérapie semblait avoir l'impact le plus important dans la survenue de ces complications.

Les études plus récentes rapportent des résultats similaires. En effet, van der Kooij et al [43], au sein de leur étude menée sur 1629 patientes de moins de 40 ans ayant été traitées pour un cancer entre 1981 et 2012 et ayant accouché avant 2015, ont montré que ces femmes étaient plus à risque d'accouchement prématuré en comparaison aux femmes de la population générale, avec un risque relatif de 1,32 (IC 95% (1,10-1,59)). Cependant, aucune différence en terme de poids de naissance n'était retrouvée, avec un risque relatif de petit poids de naissance de 1,15 (IC 95% (0,94-1,39)).

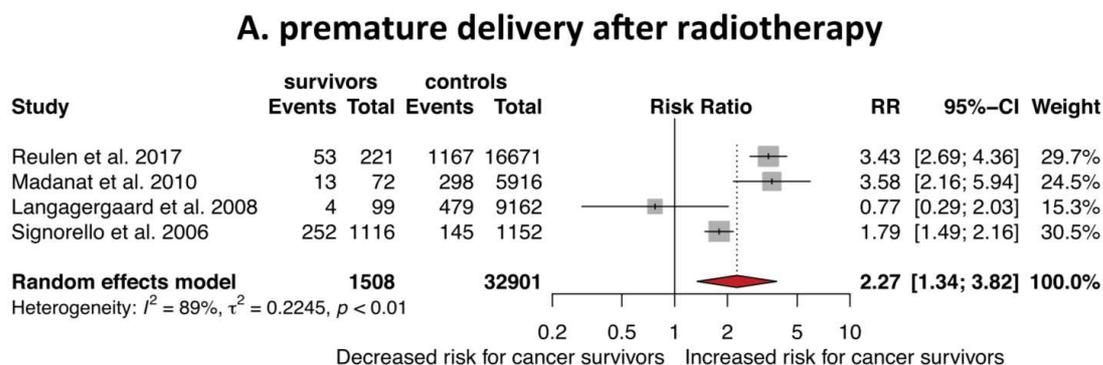
Dans la revue de la littérature publiée en 2019 par les mêmes auteurs [44] une méta-analyse des issues périnatales des grossesses de femmes ayant été traitées pour un cancer avant l'âge de 40 ans a été réalisée. Les 14 études qui avaient analysé le risque de survenue d'un accouchement prématuré retrouvaient des risques relatifs d'accouchement prématuré allant de 1,16 à 7. La méta-analyse avait ainsi porté sur 17 495 femmes ayant survécu à un cancer et 6 070 504 femmes « contrôle » et le risque relatif d'accouchement prématuré était de 1,56 (IC 95% (1,37-1,77), $p < 0,01$).

Figure 9 : Risques relatifs d'accouchement prématuré chez les femmes ayant survécu à un cancer, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]



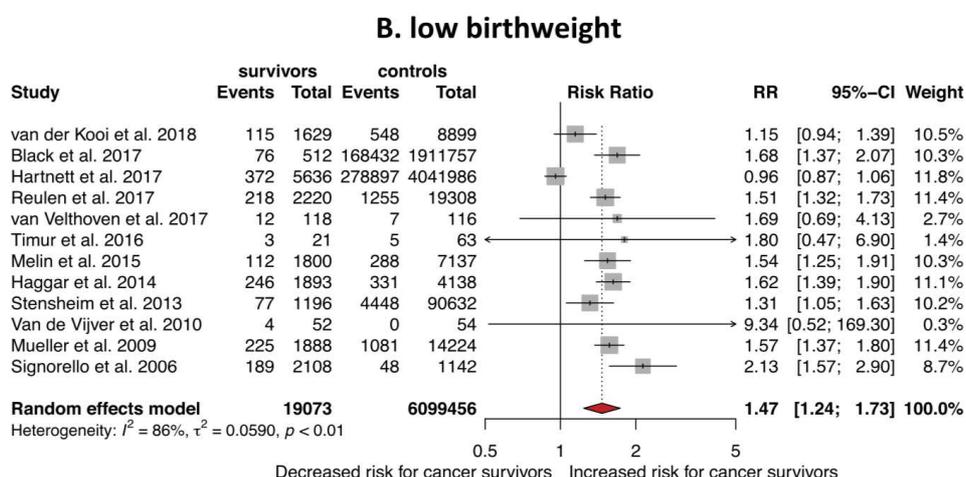
Un traitement par radiothérapie était rapporté dans 8 études et 4 d'entre elles ont fourni les risques relatifs d'accouchement prématuré associé à ce traitement. Ainsi, la méta-analyse a pu déterminer un risque relatif d'accouchement prématuré associé à ce traitement de 2,27 (IC 95% (1,34-3,82)).

Figure 10 : Risques relatifs d'accouchement prématuré chez les femmes ayant survécu à un cancer et traitées par radiothérapie, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]



Concernant le risque de petit poids de naissance, 12 études avaient été retenues et retrouvaient des risques relatifs de petit poids de naissance allant de 0,96 à 9,34. La méta-analyse avait ainsi porté pour cette complication sur 19 073 femmes ayant survécu à un cancer et 6 099 456 femmes « contrôle » et le risque relatif de petit poids de naissance était de 1,47 (IC 95% (1,24-1,73), $p < 0,01$). La méta-analyse de l'impact du traitement par radiothérapie sur cette complication n'a pas pu être réalisée, faute de données.

Figure 11 : Risques relatifs de petit poids de naissance chez les enfants de femmes ayant survécu à un cancer, en comparaison au groupe contrôle, Van der Kooi et al [44]



Ainsi, à vue de nos résultats et des données concordantes de la littérature, un sur-risque d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance semblent exister. Le rôle de la radiothérapie abdomino-pelvienne dans la survenue de ces deux complications semble déterminant. Les dommages sur les tissus abdomino-pelviens induits par la radiothérapie avec notamment une réduction du volume utérin et de la vascularisation utérine pourraient expliquer ses répercussions sur la croissance fœtale intra-utérine par la contrainte physique représentée par la réduction du volume utérin et par la restriction de la vascularisation utérine, pouvant ainsi conduire à l'obtention de plus petits poids de naissance [45, 46]. La fibrose utérine pourrait également avoir un impact sur la capacité de l'utérus à se laisser distendre et sur la compétence cervicale à maintenir la grossesse jusqu'à terme et expliquer ainsi la survenue d'accouchements prématurés [47].

3. Données de la littérature pour les complications obstétricales évaluées

a. Mortinatalité

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de mortinatalité entre les deux groupes. Nos données sont en accord avec les données de la littérature qui ne retrouvent pas d'augmentation du risque de mort fœtale in utero.

Dans leur étude publiée en 2020, van Dijk et al [48] se sont intéressés à la survenue de complications obstétricales au sein d'une population de 1095 femmes traitées avant l'âge de 18 ans pour un cancer. Les sœurs de ces femmes ainsi que des femmes issues de la population générale ont formé le groupe contrôle, comprenant 812 femmes. Les données concernant le déroulement et l'issue des grossesses ont été obtenues par le biais d'un questionnaire. Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de survenue d'une mort fœtale entre les deux groupes avec un OR de 2,0 (IC 95% (0,5-7,6)), quel que soit le type de cancer et le traitement employé.

Haggart et al [39] n'ont pas non plus retrouvé de différence significative concernant le risque de survenue d'une mort fœtale in utero, avec un risque relatif de 1,07 (IC 95% (0,86-1,65)). Les mêmes résultats ont été retrouvés par d'Ambrosio et al [49] dans leur revue de la littérature et métaanalyse ayant pour objectif d'évaluer la survenue de complications obstétricales chez des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein. 4 études ont été incluses dans leur méta-analyse ayant porté sur un total de 1466 femmes ayant été traitées pour un cancer du sein et 6 912485 femmes de la population générale. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque de survenue d'une mort fœtale in utero chez les femmes du groupe cancer, avec un OR de 1,25 (IC 95% (0,36-4,35)).

Signorello et al [50] se sont intéressés au risque de mort fœtale in utero et de mort néonatale (survenant dans les 28 jours suivant la naissance) chez des femmes ayant été traitées avant l'âge de 21 ans pour un cancer avec un traitement qui incluait une radiothérapie comprenant dans son champ d'irradiation l'utérus et les ovaires. Parmi les 1657 femmes qui avaient survécu à leur cancer, 2877 naissances vivantes et 65 morts fœtales et néonatales étaient rapportées. Le risque de mort fœtale in utero augmentait avec la dose d'irradiation et était significativement augmenté uniquement pour des doses supérieures à 10Gy, avec un risque relatif de mort fœtale in utero de 7,3 (IC 95% (2,3-23,0)).

Figure 12 : Association entre la dose de radiothérapie et le risque de mort in utero chez les femmes traitées pour un cancer durant l'adolescence, Signorello et al [50]

| | All pregnancies lasting at least 20 weeks* | Stillbirth or neonatal death | Relative risk (95% CI) of stillbirth or neonatal death | | Relative risk (95% CI) of stillbirth |
|---|--|------------------------------|--|-----------------|--------------------------------------|
| | | | Crude | Adjusted† | Adjusted† |
| Women | | | | | |
| Not treated with radiation | 1075 | 21 (2%) | Reference | Reference | Reference |
| Radiation dose to uterus and ovaries (Gy) | | | | | |
| 0.01-0.99 | 1404 | 24 (2%) | 0.8 (0.4-1.4) | 0.7‡ (0.4-1.4) | 0.7§ (0.3-1.5) |
| 1.00-2.49 | 155 | 5 (3%) | 2.1 (0.8-5.7) | 1.9‡ (0.7-5.4) | 2.4§ (0.8-7.3) |
| 2.50-9.99 | 126 | 5 (4%) | 1.6 (0.4-6.0) | 1.6‡ (0.4-6.5) | 1.9§ (0.5-7.6) |
| ≥10.00 | 28 | 5 (18%) | 9.2 (3.3-25.4) | 9.1‡ (3.4-24.6) | 7.3§ (2.3-23.0) |

Ainsi, à vue de nos résultats et des données de la littérature, il ne semble exister d'augmentation du risque de survenue d'une mort fœtale in utero que chez les femmes ayant été exposées à une radiothérapie pelvienne à haute dose. Les mécanismes qui pourraient être à l'origine de l'augmentation de ce risque sont superposables à ceux décrits pour les petits poids de naissance, avec l'impact de la radiothérapie sur la taille de l'utérus et sa vascularisation, associés à de très probables anomalies de développement placentaire.

b. Menace d'accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de menace d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes chez les femmes du groupe cancer. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature.

En ce qui concerne le risque de rupture prématurée des membranes, l'étude de Haggard et al [39] précédemment décrite en a évalué le risque et aucun sur-risque n'a été retrouvé avec un risque relatif de 0,99 (IC 95% (0,83-1,31)).

De la même façon, Melin et al [51], dans leur étude menée en Suède et publiée en 2019 n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de rupture prématurée des membranes. Trois registres ont été utilisés pour leur étude : le registre national des cancers, un registre national répertoriant l'ensemble de la population suédoise et le registre médical des naissances. Ainsi, la survenue de complications obstétricales a été évaluée au sein de 1753 grossesses survenues chez des femmes ayant été traitées pour un cancer et de 5123 grossesses chez des femmes de la population générale. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative des hospitalisations pour rupture prématurée des membranes chez les patientes ayant été traitées pour un cancer avec un OR de 1,21 (IC 95% (0,67-2,17)).

En ce qui concerne le risque de menace d'accouchement prématuré, seule l'étude de Melin et al [51] en a évalué la survenue et n'a pas retrouvé d'augmentation significative des hospitalisations pour menace d'accouchement prématuré chez les patientes ayant été traitées pour un cancer avec un OR de 1,39 (IC 95% (0,91-2,12)).

c. Diabète gestationnel

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de diabète gestationnel au sein du groupe cancer. Les données au sein la littérature sont discordantes.

Trois études se sont intéressées à la survenue d'un diabète gestationnel chez les patientes ayant survécu à un cancer.

Celle de Hagggar et al [39] a retrouvé une augmentation du risque de diabète gestationnel chez les patientes ayant survécu à un cancer en analyse multivariée avec un risque relatif ajusté de 2,65 (IC 95% (2,08-3,57)) en comparaison à la population générale. En ce qui concerne le traitement employé, ce risque était significativement augmenté en cas d'association de radiothérapie et chimiothérapie (RR de 2,52 (IC 95% (1,12-5,09)) uniquement. L'hypothèse physiopathologique apportée à ces résultats par les auteurs est un impact potentiel des traitements sur la fonction immunitaire associé à une prise de poids chez une part de ces femmes, qui pourraient secondairement expliquer l'apparition d'un diabète.

Reulen et al [52], dans une seconde étude publiée en 2017, ont cherché à évaluer l'impact de la radiothérapie abdominale sur la survenue de complications obstétricales. Pour cela, les dossiers médicaux hospitaliers de 1712 femmes inscrites sur le registre national anglais des cancers traitées durant l'enfance et l'adolescence ont été consultées et les données de 2783 accouchements ont été étudiées. Ces données ont été comparées à un échantillon de 25000 accouchements survenus chez des femmes de la population générale. Chez les femmes ayant été traitées par radiothérapie abdominale, un risque relatif de 3,35 (IC 95% (1,41-7,93)) de

survenue d'un diabète gestationnel en comparaison aux femmes non traitées par radiothérapie a été retrouvé. Il n'était par contre pas retrouvé d'augmentation significative de risque de survenue d'un diabète gestationnel chez les femmes n'ayant pas été traitées par radiothérapie en comparaison à la population générale (RR de 0,91 (IC95% (0,49-1,71))). Le risque de diabète gestationnel au sein de l'ensemble de la cohorte de femmes ayant été traitées pour un cancer n'était pas disponible au sein de cette étude. Les mécanismes de développement d'un diabète gestationnel dans les suites d'une radiothérapie abdominale restent obscurs. L'explication physiopathologique apportée par les auteurs serait l'impact de la radiothérapie sur le pancréas, qui pourrait causer une inflammation et une fibrose de ce dernier et ainsi réduire la sécrétion d'insuline.

Melin et al [51] ont retrouvé un risque de diabète gestationnel chez les femmes ayant été traitées pour un cancer superposable à celui de la population générale, avec un OR de 1.06 (IC 95% (0.78–1.43)).

Tableau 8 : Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de diabète gestationnel

| Auteurs | Nombre de femmes | Diagnostic de cancer (années) | Nombre de grossesses | Risque de DG : RR ou OR (IC 95% ou pvalue) |
|--------------|------------------|-------------------------------|----------------------|--|
| Haggar et al | 1894 | 1982-2007 | 1894 | 2,65 (2,08-3,57) |
| Reulen et al | 1712 | 1940- 1991 | 2783 | Si radiothérapie : 3,35 (1,41-7,93) Si absence : 0,91 (0,49-1,71) |
| Melin et al | 1753 | 1957-2012 | 1753 | 1.06 (0.78–1.43)) |

d. Complications hypertensives gestationnelles

Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de prééclampsie (modérée et sévère) et de ses complications (hépp syndrome et DPPNI/HRP). Au sein de la littérature, l'étude de Clark et al [20] publiée en 2007 n'avait pas retrouvé de différence significative en termes de risque de survenue d'une pré-éclampsie chez les patientes ayant survécu à un cancer (OR ajusté de 1,07 (IC 95% 0,78-1,58)).

Quatre études plus récentes ont réévalué ce risque, et ont à contrario retrouvé une augmentation de ce risque pour 3 d'entre elles.

Deux études ont retrouvé une augmentation du risque de pré-éclampsie indépendamment du type de cancer et du traitement employé. Hagggar et al [39] ont en effet retrouvé au sein de leur étude un risque relatif ajusté de pré-éclampsie de 1,32 (IC 95% 1,04-1,87) chez les femmes ayant été traitées pour un cancer. Armuand et al [53], dans leur étude publiée en 2019, ont de la même façon comparé la survenue de complications obstétricales au cours de 278 grossesses ayant été menées chez des femmes ayant été traitées pour un cancer durant l'enfance et l'adolescence à 829 grossesses chez des femmes de la population générale. 17 prééclampsies (6,1%) sont survenues dans le groupe cancer contre 16 (1,9%) dans le groupe contrôle, conduisant à un OR ajusté de 3,07 (IC 95% (1,58-7,56)). L'hypothèse avancée par les auteurs à cette augmentation de risque de pré-éclampsie était l'obésité, facteur de risque connu de pré-éclampsie, qui semble être plus fréquente chez les sujets ayant survécu à un cancer.

Reulen et al [52] ont également retrouvé une augmentation du risque de complications hypertensives de la grossesse mais au sein de la population particulière représentée par les femmes ayant été traitées pour une tumeur de Wilms avec un traitement ayant comporté une radiothérapie abdominale en comparaison aux femmes dont le traitement anti-cancéreux n'avait pas comporté de radiothérapie (RR de 3,29 (IC 95% (2,29-4,71))). Cependant, les

femmes ayant été traitées pour une tumeur de Wilms mais sans radiothérapie, de même que les femmes ayant été traitées pour tout autre cancer et dont le traitement avait inclus une radiothérapie abdominale n'avaient pas de risque statistiquement augmenté de complication hypertensive. Un impact de la néphrectomie dans le traitement de ces tumeurs avait été avancé par les auteurs afin d'expliquer ce sur-risque, mais ne concorde pas avec l'absence de sur-risque observé au sein de la population de femmes ayant été traitées pour une tumeur de Wilms mais sans radiothérapie.

A l'opposé, Melin et al [51] n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de pré-éclampsie. En comparaison aux femmes de la population générale, les patientes ayant été traitées pour un cancer ne présentaient pas un sur-risque significatif de survenue d'une pré-éclampsie (OR ajusté à 1,1 (IC 95% (0,85-1,45)).

Tableau 9: Récapitulatif des données de la littérature sur le risque de pré-éclampsie

| Auteurs | Nombre de femmes | Diagnostic de cancer (années) | Nombre de grossesses | Risque de PE : RR ou OR (IC 95% ou pvalue) |
|---------------|------------------|-------------------------------|----------------------|--|
| Clark et al | 917 | 1980-2005 | 917 | 1,07 (0,78-1,58) |
| Melin et al | 1753 | 1957-2012 | 1753 | 1,1 (0,85-1,45) |
| Reulen et al | 1712 | 1940- 1991 | 2783 | Tumeurs Wilms avec radiothérapie : 3,29 (2,29-4,71) |
| Armuand et al | 278 | / | 278 | 3,07 (1,58-7,56) |
| Hagggar et al | 1894 | 1982- 2007 | 1894 | 1,32 (1,04-1,87) |

Ainsi, les données de la littérature sont discordantes et nécessitent la réalisation d'autres études afin de déterminer l'existence ou non d'une augmentation du risque de pré-éclampsie chez les femmes ayant été traitées pour un cancer.

Les altérations endométriales secondaires à une radiothérapie ayant touché l'utérus sont décrites comme pouvant expliquer la survenue de complications hypertensives. En effet, une décidualisation insuffisante pourrait interférer avec une invasion trophoblastique et une placentation normale [43].

e. Retard de croissance intra-utérin

Dans notre étude, une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin a été observée au sein des femmes du groupe cancer.

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, bien qu'une seule étude s'étant intéressée à cette complication ait été retrouvée. Il s'agit de celle de Hagggar et al [39], qui a identifié 119 femmes pour lesquelles un retard de croissance intra-utérin était objectivé dans le groupe cancer (6%) contre 94 femmes (2%) dans le groupe contrôle avec un risque relatif ajusté de 3,27 (IC 95% (2,45-4,56)). Aucun lien n'a pu être réalisé avec le type de cancer et le traitement employé et la survenue de cette complication au sein de l'étude.

Ces données concordent avec le petit poids de naissance généralement retrouvé au sein de cette population de femmes. En terme physiopathologique, l'altération de la vascularisation utérine secondaire à une radiothérapie ayant atteint l'utérus pourrait conduire à une altération des flux sanguins placentaires pouvant conduire à une restriction de la croissance [54, 55].

4. Accès à la préservation de la fertilité

Notre étude a montré que malgré l'importance de l'accès pour toutes les patientes atteintes d'un cancer à l'information sur les risques des traitements pour leur fertilité et les techniques de préservation de la fertilité disponibles, le recours à ces techniques reste faible. Une tendance à l'amélioration peut cependant être notée avec un taux moyen de recours de près de 9% sur les 4 dernières années.

Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'enquête VICAN 2 [13], qui avait porté sur 4 349 personnes atteintes d'un cancer deux ans après leur diagnostic, et qui pointe du doigt le défaut d'information des patients sur les techniques de préservation de la fertilité. En effet, lors de l'annonce de leur maladie, la plupart des hommes et femmes de moins de 45 ans interrogés se pensaient aptes à procréer et un projet parental était fréquent (36,9 % des hommes, 31,9 % des femmes). Toutefois, deux tiers des enquêtés ont déclaré qu'on ne leur avait pas proposé de recours à la préservation de leur fertilité avant l'initiation des traitements. Seuls 15,8% des hommes et 2,2% des femmes avaient pu bénéficier d'une préservation de la fertilité.

L'enquête menée par l'INCa et l'ABM [36] dans le but de quantifier le nombre de personnes potentiellement concernées par une préservation de la fertilité au niveau national a retrouvé des résultats similaires. Pour leur étude, les données de la cohorte cancer ont été utilisées. Cette cohorte cancer est constituée de toutes les personnes atteintes d'un cancer depuis 2010, ayant entraîné des soins à l'hôpital ou en ville ou la mise en affection de longue durée (ALD). Les femmes de moins de 40 ans et les hommes de moins de 60 ans inclus dans la cohorte cancer en 2013 ayant eu dans la première année une chirurgie du cancer, une chimiothérapie ou une radiothérapie ont ainsi été sélectionnés. Il a été estimé, en prenant en compte les

femmes de moins de 35 ans et les hommes de moins de 50 ans, que 17200 personnes devraient annuellement bénéficier d'une information spécifique sur les risques des traitements pour leur fertilité ultérieure et les possibilités de préservation de la fertilité, avec 10400 hommes et 6800 femmes. En Alsace plus précisément, les estimations étaient de 305 hommes et 207 femmes. Si l'âge était repoussé à 60 ans pour l'homme et 40 ans pour la femme, les chiffres passaient alors à 29600 et 10700 respectivement. En Alsace, les chiffres passaient alors à 920 hommes et 320 femmes. En 2013 en Alsace, 18 femmes ont bénéficié d'une consultation d'information et 15 d'une préservation de la fertilité, chiffres bien en deçà des estimations théoriques attendues.

Figure 13 : Estimations nationales du nombre de personnes potentiellement concernées par une préservation de la fertilité [36]

| TABLEAU 1 Estimation du nombre de personnes par sexe et classe d'âge | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| | CLASSE D'ÂGE | | | | | | | | | | | | Total H<60 et F<40 | Total H<50 et F<35 |
| | 00-04 | 05-09 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | | |
| Hommes | 328 | 238 | 230 | 332 | 553 | 763 | 1058 | 1264 | 2008 | 3618 | 7157 | 12031 | 29580 | 10392 |
| Femmes | 252 | 149 | 160 | 336 | 720 | 2080 | 3099 | 3920 | . | . | . | . | 10716 | 6796 |
| Total | 580 | 387 | 390 | 668 | 1273 | 2843 | 4157 | 5184 | 2008 | 3618 | 7157 | 12031 | 40296 | 17188 |

Une étude a également été menée en régions PACA-Corse et avait pour but d'évaluer les représentations et pratiques en oncofertilité des médecins prenant en charge des patients atteints de cancer. Pour cela, des questionnaires avaient été distribués lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en cancérologie. Les connaissances concernant les techniques et indications de préservation de la fertilité en oncologie étaient évaluées par les professionnels de santé eux-mêmes par une note entre 0 et 10. Sur les 225 réponses obtenues, les notes moyennes sur 10 que les médecins s'étaient attribués étaient de 5 (+/- 2,8) chez l'homme, 3,7 (+/- 2,4) chez la femme et de 1,3 (+/- 2) chez l'enfant. 54% des médecins

n'avaient adressé aucun patient en consultation d'oncofertilité au cours des six mois précédents. Concernant les possibilités de préservation de la fertilité avant traitement, 18 % des médecins informaient toujours leurs patients, 27 % informaient souvent, 38% rarement, et 17% jamais. 33% des médecins déclaraient avoir des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité, et 58% d'entre eux estimaient manquer d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité [56].

Logan et al [57], dans leur revue de la littérature publiée en 2018, se sont intéressés à la délivrance de l'information sur la fertilité après traitement et la préservation de la fertilité par les professionnels de santé à leurs patients. Bien que la majorité (93%) des cliniciens déclaraient discuter de manière habituelle de la fertilité avec leurs patients en âge de procréer, la consultation des dossiers médicaux objectivait en réalité une discussion sur la fertilité après cancer pour seulement 63% d'entre eux. L'existence ou non de cette discussion était influencée par la gravité du cancer, le statut pubertaire du patient au diagnostic et son sexe. Ainsi les patients pubères, de sexe masculin avec un pronostic plutôt favorable se voyaient davantage informés. Concernant la discussion sur les techniques de préservation de la fertilité, plusieurs études ont retrouvé que seule la moitié des cliniciens en discutaient toujours avec leurs patients et de la même façon que pour l'information sur la fertilité après traitement, la consultation de dossiers médicaux avait retrouvé que seuls 18% des patients avaient en réalité bénéficié de cette information. En outre, moins de la moitié des cliniciens avaient orienté leurs patients vers un spécialiste de la fertilité lorsqu'ils exprimaient des préoccupations sur leur fertilité. Cette orientation était négativement influencée par le statut pré-pubertaire, le sexe féminin, le mauvais pronostic et l'âge inférieur à 20ans.

Ainsi, de nombreux patients sont encore insuffisamment conseillés sur les effets délétères des traitements du cancer, et un nombre encore plus faible se voit offrir une proposition de préservation de la fertilité [57, 58].

Le faible recours aux techniques de préservation de la fertilité ne résulte cependant pas seulement du défaut d'information de la part des professionnels de santé. De nombreux facteurs relatifs au patient sont susceptibles d'influencer la décision de recours à ces techniques [59]. Parmi les facteurs intrinsèques sont notamment retrouvés le bouleversement ressenti au moment de l'annonce du diagnostic de cancer, entravant le traitement des autres informations fournies, l'anxiété et la peur quant à un avenir incertain empêchant l'expression des préoccupations quant à la fertilité mais également les valeurs personnelles des patients (signification attribuée à la parentalité et à la famille, valeur accordée à leur propre santé et à celle de leur descendance). La facilité d'accès à une unité de préservation de la fertilité, les doutes quant à la sécurité de ces techniques et les préoccupations quant au fait de différer la mise en œuvre des thérapies anticancéreuses le temps de la préservation sont les principaux facteurs extrinsèques qui ont été retrouvés. Ainsi, une étude italienne a retrouvé que parmi 92 femmes de 18 à 40 ans nouvellement diagnostiquées pour un cancer du sein entre 2012 et 2016 pour lesquelles une chimiothérapie était envisagée, exposant la majorité (87 soit 93,1%) de ces patientes à un risque d'insuffisance ovarienne prématurée, seules 11 (12%) avaient décidé de recourir à ces techniques. Les deux principales raisons de non-recours était un projet familial atteint au moment du diagnostic de cancer et la peur vis à vis de la procédure de préservation [60].

Malgré l'existence de multiples facteurs influençant le recours aux techniques de préservation de la fertilité, il apparaît de ces résultats que, malgré l'existence de recommandations, le recours à ces techniques reste faible, ce qui peut s'expliquer par une absence d'homogénéisation des pratiques. Le manque de consensus de conseils et de normes d'adressage peut en effet conduire à une hétérogénéité de pratiques et expliquer ces résultats. En effet, dans les suites de l'étude menée en 2012 en régions PACA-Corse, une plateforme

régionale « Cancer & Fertilité » a été mise en place afin de faciliter l'accès à la préservation de la fertilité avant traitement de l'ensemble des patients concernés, quel que soit leur lieu de prise en charge. Cette plateforme comprend 2 volets : à la fois un portail internet d'information en oncofertilité destiné aux professionnels et aux patients et la mise à disposition d'une organisation régionale permettant l'orientation et la prise en charge rapide des patients en centre spécialisé (numéro régional unique, fiche de liaison destinée aux oncologues). Dans les suites de la mise en place de cette plateforme, une nouvelle étude a été menée par la même équipe entre 2014 et 2015 afin d'évaluer son impact sur les paramètres évalués en 2012. La méthodologie était la même, à savoir la distribution de questionnaires au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire. Au total, 107 professionnels de santé ont rempli et renvoyé le questionnaire. Les notes moyennes auto-attribuées en termes de connaissance sur les techniques de préservation de la fertilité en fonction du sexe du patient étaient de 6 (+/- 2,6) chez les hommes, 5 (+/- 2,5) chez les femmes et 2,1 (+/- 2,4) chez les enfants, et étaient de ce fait supérieures à celles attribuées en 2012. De la même façon, 81% des professionnels informaient toujours les patients des risques des traitements sur la fertilité avant leur mise en œuvre, contre 53,8% en 2012. 75,7% des professionnels informaient également toujours ou souvent leurs patients sur les possibilités de préservation de la fertilité contre 44,9% en 2012 et 72% des médecins avaient adressé des patients en consultation d'oncofertilité au cours des six mois précédents contre 46% en 2012. Seuls 10,3% avaient rencontré des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité contre 33% en 2012. La plupart des professionnels de santé avaient connaissance de l'existence de la plateforme « Cancer et Fertilité » et le taux de satisfaction parmi ceux qui l'utilisaient était de 92%. La plateforme avait été une source d'information pour 52,3% d'entre eux. Le nombre de patients adressés à cette plateforme d'oncofertilité a significativement augmenté entre 2012 et 2015, avec 355 patients adressés en 2015 contre 292 en 2012 [61].

Ces résultats montrent donc l'impact positif qu'a eu la mise en place de cette plateforme d'oncofertilité à la fois sur la connaissance des techniques de préservation et leurs indications par les médecins intervenant dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer mais également sur l'adressage des patients en consultations dédiées d'oncofertilité. Ils appuyent le fait que l'organisation de cette activité au niveau national est indispensable à l'atteinte des objectifs en matière d'information et d'accès à la préservation de la fertilité de l'ensemble des patients concernés, leur assurant ainsi une information complète leur permettant ensuite d'effectuer un choix éclairé.

5. Points forts de notre étude

Le premier point fort de notre étude est représenté par le fait que les données concernant les grossesses, leurs issues et la survenue de complications obstétricales ont été obtenues via la base de données du PMSI, en se basant sur les codes correspondants aux diagnostics et actes de l'ensemble des paramètres qui ont été évalués dans notre étude. La plupart des études qui ont été retrouvées au sein de la littérature se sont en effet basées sur des questionnaires pour évaluer ces paramètres. Ces derniers étaient envoyés à l'ensemble des femmes qui étaient ainsi interrogées sur la survenue d'une grossesse, son issue, la survenue de complications pendant la grossesse et les modalités d'accouchement.

Le recueil de données via un questionnaire expose les résultats à deux types de biais. Premièrement, le questionnaire a nécessairement un biais de non-réponse, puisque seules les femmes qui avaient renvoyé le questionnaire voyaient leurs données incluses dans l'analyse. Les résultats de l'analyse pouvaient de ce fait être biaisés, du fait des données manquantes concernant les grossesses des femmes qui n'avaient pas renvoyé le questionnaire. Deuxièmement, les paramètres évalués sont rapportés par les patientes elles-mêmes, exposant

les données à un biais de mémorisation et donc un biais de classement des données en cas d'erreur. Ainsi, l'utilisation de la base donnée du PMSI pour l'accès aux données des paramètres évalués dans notre étude a permis de s'affranchir de ces biais.

Le deuxième point fort de notre étude est le fait qu'elle ait été menée sur une cohorte de femmes dont le traitement du cancer est relativement récent. En effet, l'année 2013 a été prise comme année de départ à notre base de données, avec identification des patientes qui, au cours de l'année 2013, ont été hospitalisées pour un séjour relevant de la cancérologie. Même si cela ne signifie pas que le cancer ait été diagnostiqué et traité en 2013, on peut tout de même supposer que pour la grande majorité des patientes, le traitement ait été réalisé aux alentours de 2013 et donc avec des thérapies relativement récentes. Ainsi, on peut supposer que l'impact du cancer et des thérapies anti-cancéreuses sur la survenue des paramètres évalués dans notre étude soit le reflet des thérapies actuellement employées en cancérologie, contrairement aux données de la littérature, pour lesquelles les cohortes de patientes avaient un traitement qui pouvait remonter jusqu'aux années 40. Ceci peut expliquer les discordances de résultats observées entre notre étude et la littérature.

6. Les limites de notre étude

La première limite de notre étude réside dans le fait qu'il s'agisse d'une étude de cohorte rétrospective ayant de ce fait un niveau de preuve faible.

Le plus grand point faible de notre étude réside ensuite dans l'absence de données sur les traitements anti-cancéreux employés chez les femmes du groupe cancer. Le mode de construction de notre base de données a fait que cette donnée n'était pas disponible. L'impact du type de traitement (chimiothérapie, radiothérapie et notamment abdomino-

pelvienne) sur la survenue de l'ensemble des paramètres évalués au sein de notre étude n'a ainsi pas pu être évalué, contrairement à ce qui a pu être réalisé dans une grande partie des études disponibles dans la littérature. Ceci peut expliquer une partie du problème de comparabilité de nos résultats avec les données de la littérature. L'analyse de l'impact de la localisation du cancer sur nos paramètres d'étude n'a pas été concluante.

Un autre point faible de notre étude est représenté par l'absence d'information sur les caractéristiques de base des patientes incluses dans notre étude. En effet, notre base de données n'a pas permis d'obtenir d'informations telles que l'âge à la grossesse, la parité, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, les antécédents obstétricaux, etc. Ces facteurs de confusion dans le lien de causalité entre l'antécédent de cancer et son traitement et la survenue de l'ensemble de nos paramètres d'étude n'ont donc pas pu être pris en compte. Une analyse statistique multivariée avec ajustement pour ces potentiels facteurs de confusion n'a de ce fait pas pu être réalisée.

Pour certaines complications obstétricales et plus particulièrement les complications hypertensives, leur survenue au sein du groupe cancer était relativement rare. Il se peut que notre effectif n'ait ainsi pas été suffisant pour détecter une différence significative, par simple manque de puissance, ce qui peut expliquer les discordances entre nos résultats et ceux de la littérature, notamment concernant le risque de pré-éclampsie. Ces données sont donc à prendre avec précaution et nécessiteraient la réalisation d'une étude à une plus grande échelle afin d'obtenir la puissance statistique nécessaire.

L'utilisation de la base de données du PMSI pour notre étude soulève également 2 problématiques. La première est que seules les données hospitalières des patientes ont été

prises en compte. Tous les événements qui ont eu lieu en dehors d'une hospitalisation n'ont donc pas été pris en compte (une fausse couche survenue à domicile, une complication obstétricale n'ayant pas engendré d'hospitalisation avec prise en charge en ville, etc). Ceci peut avoir influencé nos résultats. La deuxième est celle de la fiabilité de la cotation des actes et diagnostics au cours des séjours hospitaliers. Une sous-cotation pourrait en effet compromettre les résultats et être à l'origine d'un biais, comme cela semble être le cas pour les complications hypertensives de la grossesse, rendant ainsi toute conclusion fiable impossible.

7. Implications cliniques de nos résultats

Malgré les limites de notre étude, celle-ci semble indiquer une augmentation de risque de grossesse extra-utérine, de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré chez les femmes ayant été traitées antérieurement pour un cancer.

La connaissance de ces données pourrait nous permettre de délivrer aux femmes qui envisagent une grossesse après leur cancer et qui s'interrogent sur l'impact de leur cancer et des thérapies qui ont été employées une information sur le déroulement de ces grossesses et des quelques risques potentiels identifiés. Ces risques potentiels peuvent justifier la mise en œuvre de mesures de surveillance supplémentaires (échographie précoce de localisation de la grossesse, surveillance échographique plus rapprochée de la croissance fœtale) afin de limiter les risques pour leur santé et celle de leur enfant à venir.

Pour autant, l'augmentation de ces risques reste tout à fait modérée, indiquant que pour la plupart des femmes ayant été traitées pour un cancer, la grossesse se déroule tout à fait normalement et sans risque majeur de complication. Notre discours doit de ce fait être rassurant puisque ces grossesses peuvent être envisagées sereinement. Ceci est d'autant plus important qu'une étude qui a interrogé les femmes ayant été traitées pour un cancer a montré

que leurs inquiétudes quant aux risques pour une grossesse survenant après traitement étaient une raison suffisante pour ne pas en envisager [42]. De plus, l'étude VICAN 2 a montré que le cancer avait influencé négativement le projet de maternité de 31,4% de femmes, alors que les grossesses se passent bien. L'importance d'une information de ces femmes sur le bon déroulement de ces grossesses apparaît donc fondamentale, puisque que la possibilité de mener à bien un projet parental a été démontrée comme étant un déterminant majeur de leur qualité de vie après cancer.

L'amélioration du recours aux techniques de préservation de la fertilité est donc nécessaire à l'atteinte de cet objectif, pour toutes les femmes qui souhaitent avoir un enfant et dont la fertilité spontanée après traitement ne le permettrait plus. La réduction significative du nombre d'accouchements observée au sein du groupe cancer renforce également l'importance du recours à ces techniques, ce d'autant plus qu'un recours accru aux techniques d'AMP est retrouvé au sein de cette population (3% dans le groupe cancer contre 1% dans la population générale, avec un RR de 1,94 (IC 95% (1,36-2,69) [39]).

8. Perspectives

Notre étude s'est intéressée à l'impact du cancer sur les grossesses survenant après traitement de celui-ci. A l'inverse, avec le développement des techniques de préservation de la fertilité, la question de l'impact de ces techniques sur le cancer et notamment sur le risque de rechute se pose. En effet, de nombreuses interrogations persistent quant à l'impact de la stimulation hormonale sur le risque de rechute des cancers hormonaux dépendants. A ce sujet, une étude suédoise récente s'était intéressée au risque de rechute de cancer du sein chez 566 femmes [62]. Parmi elles, 188 avaient bénéficié d'une préservation de la fertilité avec une stimulation hormonale pour 148 d'entre elles. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de rechute chez les femmes ayant bénéficié d'une stimulation hormonale pour leur préservation de la

fertilité (RR de 0,59 (IC 95% (0,34-1,04)) en comparaison aux femmes n'en ayant pas bénéficié. Après ajustement pour la taille de la tumeur, le statut pour les récepteurs aux œstrogènes, l'atteinte ganglionnaire et l'existence d'une chimiothérapie néo-adjuvante, les résultats restaient inchangés avec un RR de 0,66 (IC 95% (0,37-1,17)). Ces résultats semblent rassurants mais restent à prendre avec précaution du fait de la taille de l'effectif de femmes au sein de l'étude. D'autres études à plus grande échelle restent donc nécessaires afin de préciser l'impact que peut avoir la stimulation hormonale au cours d'un protocole de préservation de la fertilité sur le risque de rechute des cancers hormono-dépendants. Cette analyse n'a pas pu être effectuée au sein de notre étude, contrairement à ce qui était initialement souhaité, du fait de la difficulté d'identification de ce diagnostic au sein de notre base de données, un code spécifique au diagnostic de rechute n'existant pas au sein de la classification des maladies employée dans le PMSI. L'élaboration d'un code à cette fin pourrait s'avérer intéressante, afin de pouvoir en permettre l'étude au sein de travaux ultérieurs.

Dans la continuité de notre étude, la mise en œuvre d'un observatoire régional de la fertilité et des grossesses après cancer serait un outil précieux. Celui-ci consisterait en une étude de cohorte observationnelle qui inclurait les enfants/adolescentes/femmes ayant présenté un cancer, avant l'âge de 40 ans. La définition de notre population d'étude serait réalisée selon les mêmes modalités que la cohorte cancer qui a été utilisée pour l'enquête de l'INCa et de l'ABM décrite plus haut. Elle serait ainsi constituée de toutes les personnes atteintes d'un cancer au cours d'une année définie, ayant entraîné des soins à l'hôpital ou en ville ou la mise en affection de longue durée (ALD). Ces données seraient issues du SNIIRAM / SNDS qui répertorie l'ensemble des consommations de soins de ville et hospitalières (via le PMSI)

Afin d'approcher la population incidente, c'est à dire les personnes nouvellement diagnostiquées au cours de l'année définie, et d'exclure les cas prévalents (diagnostiqués les

années précédentes) les personnes ayant eu des soins en lien avec un cancer au cours années qui ont précédé ou ayant une ALD antérieure pour cancer seraient exclues. Toutes les localisations de cancer seraient incluses. A l'inclusion, les caractéristiques individuelles de ces patientes (âge, taille, poids, habitus, statut matrimonial, fertilité antérieure, etc), la nature du cancer, et son traitement (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie) seraient définis, via l'interrogatoire et la recherche de leurs codes au sein de la CIM 10 et de la CCAM. La mise en œuvre de techniques de préservation de la fertilité à l'inclusion serait également recherchée via leurs codes au sein de la CCAM (cf annexe 3).

Le suivi de ces femmes serait ensuite effectué avec évaluation de la survenue d'une grossesse, de l'issue de ces grossesses (fausse couche, IVG, IMG, mort fœtale, accouchement, modalités d'accouchement et terme d'accouchement), de la survenue de complications obstétricales (MAP, RPM, HTA gravidique, PE et ses complications, diabète gestationnel, RCIU) et de l'état néonatal de l'enfant (poids, taille, APGAR). La survenue d'une récurrence du cancer serait également évaluée. A cette fin, comme pour l'évaluation à l'inclusion, la base donnée de la Sécurité Sociale, le SNDS (Système National des Données de Santé) serait interrogée via la base PMSI (pour les données concernant les établissements de santé publiques et privés) et la base SNIIRAM (pour les données de l'Assurance Maladie et donc les données de santé concernant l'ambulatoire) et les différents codes correspondant aux diagnostics (au sein de la CIM10) et actes (au sein de la CCAM) de l'ensemble de ces éléments seraient recherchés. Les résultats attendus de cette étude seraient l'impact du cancer et de son traitement sur la fertilité de la femme, la survenue de complications obstétricales et périnatales.

Afin d'évaluer l'accès la préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer et son évolution au fil des années, des extractions de ces bases de données évaluant cette issue au

sein de la population incidente (nouvellement diagnostiquée), sur le même modèle que ce qui a été réalisé dans notre travail pourrait s'avérer utile.

Des réunions annuelles regroupant l'ensemble des praticiens intervenant dans le champ de l'oncofertilité (gynécologues, oncologues, biologistes, chirurgiens) permettraient enfin de faire le point sur les résultats et sur les situations problématiques rencontrées (accès à la préservation de la fertilité, rechute, etc) et leurs solutions potentielles.

CONCLUSION

L'amélioration de la détection des cancers et les progrès thérapeutiques observés au cours des dernières décennies ont conduit à une diminution de la mortalité et à une augmentation considérable de la survie après traitement. En effet, les taux de survie à cinq ans des enfants et adolescents traités pour un cancer atteignent les 80% en Europe [63]. Il en est de même pour les jeunes femmes de moins de 40 ans traitées pour un cancer, pour lesquelles une amélioration globale de la survie après cancer est observée pour la plupart des cancers [6, 64]. De cette amélioration de la survie des femmes traitées pour un cancer, couplée à la tendance actuelle à l'augmentation de l'âge de la maternité, résulte une augmentation croissante de la proportion de femmes qui n'ont pas achevé leur projet parental lors de la survenue d'un cancer. De ce fait, les grossesses survenant après cancer deviennent de plus en plus fréquentes et les femmes désirant un enfant après traitement pour un cancer de plus en plus nombreuses. L'impact des thérapies anti-cancéreuses gonadotoxiques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les ovaires et ainsi sur la fertilité est bien établi et l'avènement des techniques de préservation de la fertilité a marqué un tournant dans l'optimisation des chances de grossesse des femmes dont la fertilité spontanée ne le permettrait plus après traitement du cancer.

L'objectif de notre travail a été, dans un premier temps, d'évaluer le déroulement des grossesses survenant après traitement pour un cancer en termes d'issues et de complications obstétricales afin de déterminer si certaines voyaient leur taux d'incidence augmenter et dans un second temps, d'évaluer l'accès aux consultations et techniques de préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer en Alsace.

A cette fin, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective sur la région Grand Est via l'utilisation de la base de données du PMSI qui a comparé l'issue des grossesses et la survenue de complications obstétricales au sein d'un groupe « cancer » et d'un groupe « contrôle » définis sur l'année 2013 et qui ont ensuite été suivis de 2014 à 2019. Pour l'évaluation de l'accès à la préservation de la fertilité, une analyse annuelle du recours à ces techniques pour l'ensemble des patientes nouvellement diagnostiquées pour un cancer en Alsace a été réalisée. Une diminution significative du nombre d'accouchement au sein du groupe cancer a été retrouvée avec 482 accouchements (60% des issues de grossesses) dans le groupe cancer contre 53148 (62,3% des issues) dans le groupe contrôle soit un OR de 0,65 (IC 95% (0,49-0,86)). Une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine a également été retrouvée, avec 45 cas (5,6%) dans le groupe cancer et 2031 cas (2,4%) dans le groupe contrôle et un OR de 1,91 (IC 95% (1,33-2,67)). Concernant le terme d'accouchement, une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré avant 37SA a été retrouvée pour 3 années d'étude, avec un accouchement avant 37SA survenu pour 16,3 à 18,4% des accouchements dans le groupe cancer contre 9,6 à 10,8% des accouchements dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin a été objectivée au sein du groupe cancer, présent dans 9,5% des cas contre 7,3% des cas dans le groupe contrôle, correspondant à un OR de 1,41 (IC 95% (1,02-1,92)). Concernant l'accès à la préservation de la fertilité, nos résultats objectivent un accès insuffisant des femmes à ces techniques avec un taux de recours compris en 4% et 12,1% entre 2013 et 2019.

Notre étude a donc identifié l'existence d'une augmentation du risque de grossesse extra-utérine, d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin chez les patientes dont la grossesse se déroule après traitement pour un cancer. La connaissance de ces risques est fondamentale et pourrait nous permettre de délivrer aux femmes qui envisagent une

grossesse après cancer une information sur les quelques risques potentiels identifiés et sur les modalités de surveillance spécifiques pouvant être mises en œuvre afin de leur assurer la meilleure prise en charge et de limiter ainsi les risques pour elles-mêmes et leur enfant à venir. Notre étude montre également que l'augmentation de ces risques reste tout à fait modérée, indiquant que pour la plupart des femmes, la grossesse se déroule normalement et sans risque majeur de complication. Notre discours doit de ce fait être rassurant puisque ces grossesses peuvent être envisagées sereinement. L'accès à cette information est primordial puisque la possibilité de mener à bien un projet parental a été retrouvée comme étant un déterminant majeur de la qualité de vie après cancer. Afin de permettre à toutes les femmes qui souhaiteraient avoir un enfant après leur cancer d'optimiser leurs chances, l'élaboration de stratégies dans le but d'améliorer l'accès aux consultations d'information sur la préservation de la fertilité et à la préservation de la fertilité elle-même apparaît de ce fait indispensable.

La mise en place d'un observatoire de la fertilité et des grossesses après cancer pourrait nous permettre de poursuivre notre étude, et ainsi d'obtenir davantage de données, et notamment des données prospectives, qui restent nécessaires à la confirmation de nos résultats. L'accès aux caractéristiques de base des femmes nous permettrait également une évaluation de l'impact des potentiels facteurs de confusion sur la survenue de complications obstétricales. L'obtention de données précises sur le traitement anti-cancéreux employé nous permettrait de la même façon d'en évaluer plus précisément l'impact. L'évaluation périodique de l'accès à la préservation de la fertilité des femmes nouvellement diagnostiquées pour un cancer via la base de données du PMSI pourrait nous servir de support d'aide à la prise de conscience de l'ensemble des personnes impliquées dans la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer des progrès à réaliser, mais également de support de discussion dans l'élaboration de stratégies visant à améliorer notre prise en charge.

VU

Strasbourg, le 31.08.20

Le président du Jury de Thèse

Professeur

P. DENUELLE Philippe
10002303286

VU et approuvé

Strasbourg, le 04 SEP. 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



ANNEXE

Annexe 1 : Autorisation d'accès à la base de données du PMSI Grand Est du réseau Naître en Alsace délivrée par la CNIL



Le Vice-Président délégué

Monsieur Benoit ESCANDE
RÉSEAU PÉRINATAL NAÎTRE EN ALSACE
19 RUE LOUIS PASTEUR
67300 - SCHILTIGHEIM

Paris, le 17 SEP. 2010

N/Réf. : MMS/MFI/AR189119

Objet: NOTIFICATION DE DÉCISION UNIQUE

Décision DU-2018-002 autorisant le RÉSEAU PÉRINATAL NAÎTRE EN ALSACE à mettre en œuvre des traitements automatisés de données ayant pour finalité la réalisation d'études destinées à l'évaluation pluriannuelle de la politique de santé périnatale dans la région Grand-Est, nécessitant un accès aux données du PMSI composante du Système national des données de santé (SNDS), auprès de l'ATIH. (Demande d'autorisation n° 918193)

Monsieur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à des traitements de données à caractère personnel ayant pour finalité :

LA RÉALISATION D'ÉTUDES DESTINÉES À L'ÉVALUATION PLURIANNUELLE DE LA POLITIQUE DE SANTÉ PÉRINATALE DANS LA RÉGION GRAND-EST, NÉCESSITANT UN ACCÈS AUX DONNÉES DU PMSI, COMPOSANTE DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS), AUPRÈS DE L'ATIH.

Ces traitements, qui présentent une finalité d'intérêt public, relèvent de la procédure des articles 54, 61 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les caractéristiques de votre dossier, en particulier le protocole et les modalités d'information et d'exercice des droits des personnes concernées.

S'agissant de données provenant exclusivement du Système National des Données de Santé (SNDS), les personnes concernées sont informées de la réutilisation possible de leurs données de santé à caractère personnel selon des modalités définies par l'article R.1461-9 du code de la santé publique.

Je prends acte que les traitements mis en œuvre par le Réseau périnatal Naître en Alsace auront pour finalité l'évaluation pluriannuelle de la politique de santé périnatale en Pays de la Loire. Les résultats des études réalisées dans le cadre de la présente décision unique pourront être adressés à l'Agence Régionale de santé (ARS) Grand-Est ainsi qu'aux maternités d'Alsace et du Grand-Est.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

Les données à caractère personnel nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL, définies par la loi sont conservées dans des fichiers réservés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits d'accès, de rectification et d'opposition en s'adressant au correspondant informatique et libertés (CIU) de la CNIL via le formulaire prévu à cet effet sur cnil.fr ou par courrier postal.

Je vous rappelle que devront être justifiés pour chaque traitement mis en œuvre dans le cadre de la présente décision unique dans le registre des activités de traitement prévu à l'article 30 du Règlement général sur la protection des données :

- le caractère adéquat, pertinent et limité à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles les données sont traitées ;
- la zone géographique concernée ;
- et la profondeur historique des données consultées.

Les données du PMSI seront mises à disposition par l'intermédiaire de la plateforme sécurisée de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Sous réserve que ces fichiers soient diffusables par l'ATIH, outre le fichier spécifique permettant de relier les données du PMSI concernant un même patient (fichier « ANO »), les données concernant les activités suivantes sont nécessaires à la réalisation de ces traitements :

- médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) ;
- hospitalisation à domicile (HAD).

Le traitement des données du SNDS et de ses composantes devra s'effectuer en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires applicables au SNDS, et en particulier les articles L. 1461-1 à L. 1461-7 du code de la santé publique. Les données ne pourront être utilisées pour les finalités décrites à l'article L.1461-1 V du code de la santé publique et les mesures de sécurité devront être conformes au référentiel de sécurité prévu par l'arrêté du 22 mars 2017.

La mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel devra s'effectuer dans le respect des dispositions des articles 24, 25, 28, 32 à 35 du Règlement général sur la protection des données, ainsi que de l'arrêté du 22 mars 2017 précité.

Je vous rappelle que :

- seul le responsable de traitement et les personnes habilitées par lui ont accès aux données dans le cadre de la présente décision unique. La durée d'accès aux données dans la plateforme sécurisée devra être limitée à la durée nécessaire à la mise en œuvre du traitement. Lorsque le responsable de traitement en justifie, l'accès aux données peut être maintenu à l'issue de l'étude, dans la limite de deux ans à compter de la dernière publication relative aux résultats ;
- les données à caractère personnel du PMSI ne peuvent faire l'objet d'une conservation en dehors de la plateforme sécurisée par le responsable de traitement, seuls des résultats anonymes pouvant être exportés ;
- lorsque le résultat du traitement de données est rendu public, l'identification directe ou indirecte des personnes concernées doit être impossible, conformément à l'article 56 de la loi précitée.
- en vertu du principe de transparence, un protocole incluant la justification de l'intérêt public, un résumé, la déclaration d'intérêts et les résultats des études devront être transmis à l'Institut national des données de santé (INDS). Par ailleurs, les études réalisées dans le cadre de cette décision unique devront être enregistrées auprès du répertoire public tenu par l'INDS.

En application de l'article 15 de la loi précitée et de la délibération n° 2014-073 du 4 février 2014 portant délégation d'attributions de la Commission de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ces traitements dans le cadre de la présente décision unique pendant une durée de six ans.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

Fausse couche (FC) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O03 : Avortement spontané
- O030 : Avortement spontané incomplet, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
- O031 : Avortement spontané incomplet, compliqué d'une hémorragie retardée ou sévère
- O032 : Avortement spontané incomplet, compliqué d'une embolie
- O033 : Avortement spontané incomplet, avec complications autres et non précisées
- O034 : Avortement spontané incomplet, sans complication
- O035 : Avortement spontané complet ou sans précision, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
- O036 : Avortement spontané complet ou sans précision, compliqué d'une hémorragie retardée ou sévère
- O037 : Avortement spontané complet ou sans précision, compliqué d'une embolie
- O038 : Avortement spontané complet ou sans précision, avec complications autres et non précisées
- O039 : Avortement spontané complet ou sans précision, sans complication

Actes, CCAM :

- JNJD001 : Évacuation d'un utérus gravide, au 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème semaine d'aménorrhée
- JNJD002 : Évacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
- JNMD001 : Révision de la cavité de l'utérus après avortement
- ZZQP109 : Examen anatomopathologique d'une pièce d'expulsion
- JQX109 : Examen anatomopathologique de produit d'avortement avant la 14e semaine d'aménorrhée

GHM :

- 14Z04Z : Avortements sans aspiration, ni curetage, ni hystérotomie
- 14Z04T : Avortements sans aspiration, ni curetage, ni hystérotomie, très courte durée
- 14C05J : Avortements avec aspiration ou curetage ou hystérotomie, en ambulatoire
- 14C05Z : Avortements avec aspiration ou curetage ou hystérotomie

Grossesse extra-utérine (GEU) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O00 : Grossesse extra-utérine
- O000 : Grossesse abdominale
- O001 : Grossesse tubaire
- O002 : Grossesse ovarienne
- O008 : Autres grossesses extra-utérines
- O009 : Grossesse extra-utérine, sans précision

Actes, CCAM :

- JJFC001 : Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par cœlioscopie
- JJPC001 : Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par cœlioscopie
- JJJC002 : Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par cœlioscopie

- JJFA001 : Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
- JJFA002 : Expression tubaire pour évacuation tuboabdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
- JJPA001 : Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
- JLLJ001 : Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique

GHM :

- 14Z05Z : Grossesses ectopiques
- 14Z15Z : Grossesses ectopiques sans intervention chirurgicale
- 14C09A : Grossesses ectopiques avec intervention chirurgicale, sans complication significative
- 14C09B : Grossesses ectopiques avec intervention chirurgicale, avec complications

Interruption volontaire de grossesse (IVG) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O04 : Avortement médical
- O0460 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], complet ou sans précision, compliqué d'une hémorragie retardée ou sévère
- O0480 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], complet ou sans précision, avec complications autres et non précisées
- O0410 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], incomplet, compliqué d'une hémorragie retardée ou sévère
- O0430 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], incomplet, avec complications autres et non précisées
- O0470 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], complet ou sans précision, compliqué d'une embolie
- O0490 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], complet ou sans précision, sans complication
- O0420 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], incomplet, compliqué d'une embolie
- O0440 : Interruption médicale volontaire de grossesse [IVG dans le cadre légal], incomplet, sans complication

Accouchements (AC) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- Z370 : Naissance unique, enfant vivant
- Z371 : Naissance unique, enfant mort-né
- Z372 : Naissance gémellaire, jumeaux nés vivants
- Z373 : Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
- Z374 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés
- Z375 : Autres naissances multiples, tous nés vivants
- Z376 : Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
- Z377 : Autres naissances multiples, tous morts-nés
- Z379 : Résultat de l'accouchement, sans précision
- Z3710 : Naissance unique, enfant mort-né, hors interruption de la grossesse pour motif médical

- Z3711 : Naissance unique, enfant mort-né, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3730 : Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3731 : Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3740 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3741 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3760 : Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3761 : Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3770 : Autres naissances multiples, tous morts-nés, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3771 : Autres naissances multiples, tous morts-nés, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical

Actes, CCAM :

- JQGA002 : Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
- JQGA003 : Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
- JQGA004 : Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
- JQCA005 : Accouchement par césarienne, par abord vaginal
- JQGD001 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
- JQGD002 : Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
- JQGD003 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
- JQGD004 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
- JQGD005 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
- JQGD006 : Extraction instrumentale au détroit inférieur sur présentation céphalique
- JQGD007 : Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
- JQGD008 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
- JQGD009 : Extraction instrumentale au détroit moyen sur présentation céphalique
- JQGD010 : Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
- JQGD011 : Extraction instrumentale sur tête dernière, au cours d'un accouchement par le siège
- JQGD012 : Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
- JQGD013 : Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare

Diabète gestationnel (DG) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O244 : Diabète sucré survenant au cours de la grossesse
- O249 : Diabète sucré au cours de la grossesse, sans précision

Menace d'accouchement prématuré (MAP) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O470 : Faux travail avant 37 semaines entières de gestation
[Menace d'accouchement prématuré]
- O479 : Faux travail, sans précision
- O600 : Travail prématuré sans accouchement

GHM :

- 14Z16Z : Faux travail et menaces d'accouchements prématurés
- 14Z16T : Faux travail et menaces d'accouchements prématurés, très courte durée

Rupture prématurée des membranes (RPM) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O42 : Rupture prématurée des membranes
- O420 : Rupture prématurée des membranes, avec début du travail dans les 24 heures
- O421 : Rupture prématurée des membranes, avec début du travail au-delà des 24 heures
- O422 : Rupture prématurée des membranes, travail retardé par traitement
- O429 : Rupture prématurée des membranes, sans précision

Pré-éclampsie modérée (PEm) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O11 : Prééclampsie surajoutée à une hypertension chronique
- O140 : Prééclampsie modérée
- O149 : Prééclampsie, sans précision

Pré-éclampsie sévère (PEs) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O141 : Prééclampsie sévère

Eclampsie :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O15 : Éclampsie
- O150 : Éclampsie au cours de la grossesse
- O151 : Éclampsie au cours du travail
- O152 : Éclampsie au cours de la puerpéralité
- O159 : Éclampsie, sans précision quant à la période

Helpp syndrome :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O142 : Syndrome HELLP

Hématome rétro-placentaire/Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (HRP/DPPNI) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O45 : Décollement prématuré du placenta [hématome rétro-placentaire]
- O450 : Décollement prématuré du placenta avec anomalie de la coagulation
- O459 : Décollement prématuré du placenta, sans précision

Mortinatalité (MTN) :1. Interruption médicale de grossesse

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- Z3711 : Naissance unique, enfant mort-né, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3731 : Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3741 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3761 : Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3771 : Autres naissances multiples, tous morts-nés, à la suite d'une interruption de la grossesse pour motif médical

2. Mort fœtale in utéro :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- Z3710 : Naissance unique, enfant mort-né, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3740 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z3770 : Autres naissances multiples, tous morts-nés, hors interruption de la grossesse pour motif médical
- Z371 : Naissance unique, enfant mort-né
- Z374 : Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés
- Z377 : Autres naissances multiples, tous morts-nés

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) :

Diagnostic principal (DP) ou diagnostic associé significatif (DAS), CIM-10 :

- O365 : Soins maternels pour croissance insuffisante du fœtus
- P059 : Croissance lente du fœtus, sans précision
- Z364 : Dépistage prénatal de retard de croissance du fœtus par échographie et autres méthodes physiques

Actes, CCAM :

- JQQM001 : Échographie de surveillance de la croissance fœtale
- JQQM003 : Échographie de surveillance de la croissance fœtale avec échographie-doppler des artères utérines de la mère et des vaisseaux du fœtus

Annexe 3 : Liste des codes pour le recours à la préservation de la fertilité

Cryoconservation de tissu ovarien (CCTO) :

- JJFC004 : Résection partielle de l'ovaire, par coelioscopie

Ponction ovocytaire (en vue d'une vitrification ovocytaire ou embryonnaire) :

- JJFJ001 : Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie transvaginale avec guidage échographique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L'essentiel des faits et des chiffres. INCa, Edition 2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
- [2] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
- [3] Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Annals of Oncology*. 2006 Jul;17:viii15–23.
- [4] Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24(10):2657–71.
- [5] Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015 Mar;385(9972):977–1010.
- [6] Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bulletin du Cancer*. 2019 Jul;106(7–8):617–34.
- [7] Fayard F, Guérin S, Hill C. Cancer before age 40 in France. *Bulletin du Cancer*. 2011 Dec;98(12):1383–93.
- [8] Donnée essentielle 49 - Incidence et mortalité estimées (effectifs et taux spécifiques) «tous cancers» en France métropolitaine en 2012 par sexe et selon l'âge. INCa, 2013. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/32-disparites-classe-dage/24-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-analyse-par-classe-dage.html>.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Feb;65(1):5–29.
- [10] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1548–53.
- [11] Dow KH, Kuhn D. Fertility options in young breast cancer survivors: a review of the literature. *Oncol Nurs Forum*. 2004 May;31(3):E46-53.
- [12] Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4184–93.
- [13] « La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014. VICAN 2. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-De-l-annonce-a-l-apres-cancer>

- [14] « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », collection Études et enquêtes, INCa, juin 2018. VICAN 5. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport>
- [15] Tang M, Webber K. Fertility and pregnancy in cancer survivors. *Obstet Med.* 2018 Sep;11(3):110–5.
- [16] Donnez J, Dolmans M-M. Cryopreservation and Transplantation of Ovarian Tissue: *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2010 Dec;53(4):787–96.
- [17] Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human Reproduction.* 2018 Jul 1;33(7):1281–90.
- [18] Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Female Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO.* 2009 Jun 1;27(16):2677–85.
- [19] Van de Loo LEXM, van den Berg MH, Overbeek A, van Dijk M, Damen L, Lambalk CB, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril.* 2019;111(2):372–80.
- [20] Clark H, Kurinczuk JJ, Lee AJ, Bhattacharya S. Obstetric outcomes in cancer survivors. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):849–54.
- [21] Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Oct 18;98(20):1453–61.
- [22] Buonomo B, Orecchia R, Tomao F, Del Pup L, Garcia-Faura A, Peccatori FA. Uterine irradiation as a determinant of infertility and pregnancy losses in young cancer survivors. *ecancer* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 Sep 2];14. Available from: <https://ecancer.org/en/journal/article/1032-uterine-irradiation-as-a-determinant-of-infertility-and-pregnancy-losses-in-young-cancer-survivors>
- [23] Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Mina T, Simonetta M, et al. Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in pediatric age: a case-control study. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):455–61.
- [24] Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>
- [25] Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, Rives N, Mirallié S, Pech JC, et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Human Reproduction.* 2013 Sep;28(9):2381–8.
- [26] Herrero L, Pareja S, Aragonés M, Cobo A, Bronet F, Garcia-Velasco JA. Oocyte versus embryo vitrification for delayed embryo transfer: an observational study. *Reproductive BioMedicine Online.* 2014 Nov;29(5):567–72.
- [27] Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human Reproduction Update.* 2012 Sep 1;18(5):536–54.

- [28] Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Human Reproduction*. 2012 Jun 1;27(6):1606–12.
- [29] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755-764.e8.
- [30] Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1657–65.
- [31] Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. 2015 Sep;30(9):2107–9.
- [32] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/techniques-preservation-fertilite>
- [33] Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertility and Sterility*. 2009 Mar;91(3):935.e15-935.e16.
- [34] Plan cancer 2009-2013. Recommandations pour le Plan cancer 2009-2013. Paris : Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
- [35] Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Paris : Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ; 2014. 150p. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
- [36] Préservation de la fertilité et cancer, Estimation de la population concernée. Agence de la biomédecine et Institut national du cancer, Novembre 2017. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee>
- [37] Algorithme de sélection des hospitalisations liées au cancer en MCO, Etude de validation. Institut national du Cancer, janvier 2018. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Algorithme-de-selection-des-hospitalisations-liees-au-cancer-en-MCO-Etude-de-validation>
- [38] Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WHB, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Aug;18(8):2239–47.
- [39] Hagggar FA, Pereira G, Preen D, Holman CD, Einarsdottir K. Adverse obstetric and perinatal outcomes following treatment of adolescent and young adult cancer: a population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e113292.
- [40] Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002 Oct;187(4):1070–80.
- [41] Plouffe L, White EW, Tho SP, Sweet CS, Layman LC, Whitman GF, et al. Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: Have we

made any progress in the past 10 years? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Aug;167(2):313–21.

[42] 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 Res Treat*. 2009 Jul;116(2):215–23.

[43] Van der Kooi A-LLF, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal risks in female cancer survivors: A population-based analysis. East CE, editor. *PLoS ONE*. 2018 Aug 23;13(8):e0202805.

[44] Van der Kooi A-LLF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2019 Apr;111:126–37.

[45] Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jan;83(1):96–102.

[46] Critchley HOD, Bath LE, Wallace WHB. Radiation damage to the uterus — Review of the effects of treatment of childhood cancer. *Human Fertility*. 2002 Jan;5(2):61–6.

[47] Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:3–7.

[48] Van Dijk M, van Leeuwen FE, Overbeek A, Lambalk CB, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dorp W, et al. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Jun;146(6):1451–62.

[49] D'Ambrosio V, Vena F, Di Mascio D, Faralli I, Musacchio L, Boccherini C, et al. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Dec;178(3):485–92.

[50] Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9741):624–30.

[51] Melin J, Heinävaara S, Malila N, Tiitinen A, Gissler M, Madanat-Harjuoja L. Risk factors for preterm delivery among early onset cancer survivors: A Finnish register-based study. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1954–61.

[52] Reulen RC, Bright CJ, Winter DL, Fidler MM, Wong K, Guha J, et al. Pregnancy and Labor Complications in Female Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2020 Sep 2];109(11).

[53] Armuand G, Skoog Svanberg A, Bladh M, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes among female childhood and adolescent cancer survivors in Sweden: A population-based matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Dec;98(12):1603–11.

[54] Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: Probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer*. 1989 Mar 15;43(3):399–402.

[55] Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482968.

- [56] Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en Région PACA-Corse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2013 May;42(3):246–51.
- [57] Logan S, Perz J, Ussher J, Peate M, Anazodo A. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psycho-Oncology*. 2018 Mar;27(3):748–56.
- [58] 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 Jul 1;23(4):433–57.
- [59] Panagiotopoulou N, Ghuman N, Sandher R, Herbert M, Stewart JA. Barriers and facilitators towards fertility preservation care for cancer patients: a meta-synthesis. *Eur J Cancer Care*. 2018 Jan;27(1):e12428.
- [60] Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study. *The Breast*. 2018 Oct;41:51–6.
- [61] 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 Oct;12(19):2175–7.
- [62] Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):761–9.
- [63] Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014 Jan;15(1):35–47.
- [64] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23–34.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RISS Prénom : Justine

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A STRASBOURG, le 25/08/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME:

Introduction: L'amélioration de la détection des cancers et les progrès thérapeutiques ont conduit à une diminution de la mortalité par cancer et à une augmentation de la survie après traitement. Les grossesses survenant après cancer sont donc de plus en plus fréquentes et les femmes désirant un enfant après traitement de plus en plus nombreuses. L'impact des thérapies anti-cancéreuses sur l'utérus et le déroulement des grossesses est encore peu étudié et l'accès à la préservation de la fertilité pour ces femmes est fondamental. **Objectif:** Nous avons cherché à évaluer le déroulement des grossesses survenant après cancer en comparaison à la population générale, en analysant leurs issues et la survenue de complications obstétricales. L'accès à la préservation de la fertilité des patientes atteintes d'un cancer en Alsace a également été analysé. **Méthode:** Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective qui a comparé un groupe cancer et un groupe contrôle définis en 2013 et qui ont été suivis de 2014 à 2019. Une analyse annuelle de l'accès à la préservation de fertilité des patientes nouvellement diagnostiquées pour un cancer de 2013 à 2019 a également été réalisée. **Résultats:** Notre étude a porté sur 2168 femmes dans le groupe cancer et 118842 femmes dans le groupe contrôle. Sur la période d'étude de 6 ans, une diminution significative du nombre d'accouchement avec un OR de 0,65 (IC 95% (0,49-0,86)) et une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine avec un OR de 1,91 (IC 95% (1,33-2,67)) a été retrouvée au sein du groupe cancer. Une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré a été retrouvée, ayant concerné 16,3 à 18,4% des accouchements dans le groupe cancer contre 9,6 à 10,8% dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin avec un OR de 1,41 (IC 95% (1,02-1,92)) a également été retrouvée. L'accès à la préservation de la fertilité de ces femmes est insuffisant, avec un taux moyen de recours de 9% au cours des dernières années. **Conclusion:** Une information des femmes ayant présenté un cancer sur les risques identifiés et les mesures de surveillance applicables est fondamentale. Ces grossesses restent pour autant le plus souvent de déroulement simple, l'élaboration de stratégies visant à améliorer l'accès à la préservation de la fertilité est indispensable afin de répondre aux attentes de l'après-cancer de ces femmes.

Rubrique de classement : Gynécologie Obstétrique

Mots clés : cancer, grossesse, complications obstétricales, préservation de fertilité

Président : Professeur Philippe Deruelle

Assesseurs : Dr Olivier Pirrello, Pr Jean-Emmanuel Kurtz, Dr Benoit Escande, Dr Marius Teletin.