Etat des lieux de la préservation de la fertilité chez les AJA atteints de cancers au CHU d'Amiens

DIPLOME INTER UNIVERSITAIRE

« CANCER CHEZ L'ADOLESCENT ET LE JEUNE ADULTE »

Année 2023 - 2024

Par le Dr Camille LEGLISE

ABSTRACT

Introduction : Les cancers chez les adolescents et les jeunes adultes présentent des défis uniques, mais grâce aux avancées médicales et à une prise en charge holistique, les perspectives de survie continuent de s'améliorer. La préservation de la fertilité est une priorité croissante et complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire.

L'objectif de l'étude est d'établir un état des lieux des pratiques de préservation au sein du CHU d'Amiens afin de déterminer les obstacles et freins persistant à sa réalisation ainsi que définir les perspectives d'amélioration.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive. Les patients inclus dans notre étude sont des adolescents et jeunes adultes de 15 à 25 ans au moment du diagnostic de cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été réalisée au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2018 et 1er janvier 2024.

Résultats : cent soixante-huit nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués chez les patients de 15– 25 ans, dont 126 recevant un traitement à risque. 69 % des patients ont bénéficié d'au moins une consultation au centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains. 59,3 % chez les filles et 77,6 % chez les garçons ($p = 0,047$). Ce pourcentage reste relativement stable dans le temps malgré la parution récente de recommandations spécifiques. Le nombre de patients n'ayant pas consulté était plus élevé en cas de prise en charge par une équipe pédiatrique ($p<0,001$). Parmi les patients adressés, le taux de préservation était d'environ 70% sans différence entre les deux sexes. La préservation de la fertilité a été réalisée majoritairement par cryoconservation d'ovocytes chez les jeunes femmes et de sperme chez les garçons. Enfin, le suivi de la fertilité post traitement demeure très limitée.

Discussion : Le manque d'information initial demeure le frein principal à la préservation de la fertilité. Tout patient devrait bénéficier d'une consultation spécialisée avec un professionnel de médecine de la reproduction dès le diagnostic de cancer posé afin d'avoir une information exhaustive et précise, un soutien psychologique adéquat et d'assurer l'accès équitable aux technologies de préservation de la fertilité. Le suivi de la fertilité post cancer devrait aussi être une priorité pour les professionnels de santé afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

TABLE DES MATIERES :

I. INTRODUCTION 7

II. METHODES 9

III. RESULTATS 11

1. Caractéristiques de la population **11**

2. Information spécialisée d'onco fertilité **13**
   a. Information du risque de toxicité gonadique par le médecin référent **13**
   b. Consultation spécialisée d'onco-fertilité au CECOS **13**
   c. Effet de la spécialité du médecin référent et du temps sur l'adressage en consultation d'onco fertilité **16**

3. Modalités de préservation de la fertilité **18**

4. Suivi de la fertilité post cancer **22**
   a. Suivi de la fertilité féminine **22**
   b. Suivi de la fertilité masculine **23**
   c. Suivi de la fertilité post cancer **23**

IV. DISCUSSION 24

V. BIBLIOGRAPHIE 31

VI. ANNEXES 36

LISTE DES TABLEAUX :

- **Tableau 1** : Caractéristiques des patients AJA diagnostiqués pour une tumeur maligne entre 2018 et 2023 et pris en charge au CHU d'Amiens. **12**
- **Tableau 2** : Patients adressés au CECOS et ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité selon le risque théorique « élevé » ou « modéré » de toxicité gonadique du traitement reçu. **16**
- **Tableau 3** : Préservation de la fertilité chez les AJA éligibles en fonction du sexe et de l'âge **21**

LISTE DES FIGURES :

- **Figure 1 :** Pourcentage de patients adressés en consultation d'onco fertilité chez les AJA au diagnostic de cancers en fonction du sexe et de la catégorie d'âge **14**
- **Figure 2 :** Pourcentage de patients adressés en consultation d'onco fertilité chez les AJA atteints de lymphome de Hodgkin en fonction de la catégorie d'âge **14**
- **Figure 3 :** Patients adressés au CECOS selon la spécialité du médecin référent chez les AJA diagnostiqués pour un cancer entre 2018 et 2023 au CHU d'Amiens **17**
- **Figure 4 :** Pourcentage de patients AJA adressés au CECOS selon la spécialité du médecin référent avant et après 2021 **18**

LISTES DES ANNEXES :

- **Annexe 1 :** Diagramme de flux de l'activité de préservation de la fertilité chez les AJA atteints de cancer de du 01/01/2018 au 01/01/2024 au CHU d'Amiens **36**
- **Annexe 2 :** Risques pour la fertilité à long terme des garçons selon les traitements reçus, d'après Sudour-Bonnange et al (2013). **37**
- **Annexe 3 :** Risques pour la fertilité à long terme des filles selon les traitements reçus, d'après Sudour-Bonnange et al (2013). **38**

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AJA	Adolescents et jeunes adultes
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains
CED / DC	Dose équivalente cumulée de cyclophosphamide
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ICT	Irradiation corporelle totale
IOP	Insuffisance ovarienne précoce
LA	Leucémie aigue
LNH	Lymphome non hodgkinien
PF	Préservation de la fertilité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SFCE	Société Française des Cancers et leucémies des Enfants et adolescents
TGM	Tumeur germinale testiculaire
TNE	Tumeur neuro endocrine

I. INTRODUCTION

En France, environ 2 300 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année chez les adolescents et jeunes adultes (AJA) âgés de 15-24 ans. Bien que rare dans cette population, le cancer n'en demeure pas moins la 3e cause de mortalité après les accidents domestiques et les suicides (1, 2). Les tumeurs les plus fréquentes comprennent les lymphomes, les tumeurs germinales, les tumeurs épithéliales (majoritairement les carcinomes thyroïdiens et les mélanomes malins) puis les tumeurs du système nerveux central, les leucémies et les sarcomes (3).

En raison des progrès thérapeutiques, la survie à long terme des AJA s'est améliorée et est désormais supérieure à 70% à 5 ans tout cancer confondu (3, 4). Cependant, la guérison s'obtient souvent au prix d'un traitement intensif responsable de séquelles à long terme notamment sur la fertilité future : usage fréquent de chimiothérapie avec alkylants, radiothérapie ou chirurgie pelvienne (5, 6). Compte tenu du nombre croissant de jeunes adultes survivants d'un cancer, l'importance de la qualité de vie post traitement augmente. Ainsi, la préservation de la fertilité chez les AJA diagnostiqués pour un cancer est devenue une préoccupation majeure en oncologie.

Les AJA présentent des caractéristiques psycho sociales distinctes et des défis uniques de prise en charge par rapport aux cancers des enfants et des adultes plus âgés. Dans cette population, les enjeux de la préservation de la fertilité deviennent multiples : diminuer l'impact psychologique et émotionnel lié à une possible infertilité et surajoutant au stress du diagnostic de cancer, délivrer une information claire et loyale adaptée à l'âge et au sexe, tout en respectant les choix et la confidentialité des patients (en particulier des mineurs), maintenir une qualité de vie à long terme par l'espoir d'une famille au travers d'une santé reproductive (7, 8). De plus, les lois de Bioéthique de 2004 et 2001 rappellent que « toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinal [...] lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée » (9, 10).

La France dispose de plusieurs centres spécialisés en préservation de la fertilité, souvent intégrés dans les hôpitaux universitaires et les centres de lutte contre le cancer. Le Plan Cancer 2014 - 2019 inclut des initiatives pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité (11). Pourtant, des disparités de prise en charge persistent (12, 13, 14) et la préservation de la fertilité reste souvent inférieure au potentiel maximal.

L'objectif de notre étude est d'établir un état des lieux des pratiques de préservation au sein du CHU d'Amiens afin de déterminer les obstacles et freins persistant à sa réalisation ainsi que définir les perspectives d'amélioration.

II. **METHODES** :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive dont l'objectif est de réaliser un état des lieux de l'activité de préservation de la fertilité au Centre Hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens, lors d'un parcours de cancer. Les patients inclus dans notre étude sont des AJA de 15 à 25 ans au moment du diagnostic et dont la prise en charge thérapeutique a été réalisée au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2018 et 1er janvier 2024. Les AJA pris en charge pour une rechute de cancer datant de moins de 2 ans ont été exclus. Tous les patients ont été identifiés par l'intermédiaire du Département de l'Information Médicale. Le point de départ de 2018 a été retenu comme pertinent car cela correspondait à l'année d'utilisation d'un nouveau logiciel médical au centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS) permettant la saisie plus complète des données. Par ailleurs, ce point de départ permettait d'évaluer l'évolution des pratiques professionnelles trois avant et trois après la publication de recommandations « Préservation de la fertilité et cancer » en janvier 2021, par l'Institut National du Cancer (15).

Pour chaque patient, les données sociodémographiques et cliniques suivantes ont été collectées : sexe, âge au diagnostic, type de cancer, état clinique initial, spécialité du praticien référent de la prise en charge thérapeutique, type de traitement reçu (chimiothérapie, radiothérapie et/ou chirurgie), greffe ou non de cellules souches hématopoïétiques (CSH), information donnée sur le risque de gonadotoxicité du traitement et timing de l'information, réalisation ou non d'une consultation au CECOS, réalisation ou non d'une préservation de fertilité et ses modalités, statut vivant ou décédé au 1er janvier 2024, suivi de la fertilité après cancer.

Les données recueillies étaient colligées à partir du dossier médical du patient, des compte rendus de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), ainsi que des données du CECOS du CHU d'Amiens. Une lettre de non-opposition de participation a été adressée à tous les patients de l'étude.

Les patients étaient adressés au CECOS par les onco-hématologues pédiatres, hématologues, oncologues ou chirurgiens. Le CECOS du CHU d'Amiens était le seul centre de préservation de la fertilité impliqué dans la prise en charge de ces patients. Une fois la demande faite par téléphone au CECOS, ils étaient rapidement reçus en consultation.

Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et effectif total et comparées avec le test du khi² et avec le test exact de Fischer pour les petits effectifs. Une valeur de $p<0.05$ était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées par le Docteur Vincent Hautefeuille avec le logiciel EasyMedStat version 3.34.2 (www.easymedstat.com).

III. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Au cours des six années d'étude, 168 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués au CHU d'Amiens chez les AJA de 15 à 25 ans, dont 52 % chez les garçons (sex-ratio 1,1), 25 % chez les 15–18 ans versus 75 % chez les 19–24 ans. L'âge médian au diagnostic était de 21,7 ans. Les cancers les plus fréquemment retrouvés étaient les lymphomes de Hodgkin (22 %), les leucémies (20 %) puis en proportion équivalente les tumeurs germinales, les sarcomes, les tumeurs thyroïdiennes puis les lymphomes non hodgkiniens (entre 8 et 9 % chacun) (Tableau 1).

19 patients (11 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie intensive avant greffe de CSH (allogreffe pour hémopathie n = 16 ; autogreffe n = 3).

Parmi les 42 patients de moins de 19 ans, 34 ont été pris en charge en hématologie-oncologie pédiatrique. Pour les 8 patients restant : 4 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale exclusive en urologie (tumeurs germinales malignes testiculaires n =2), en neurochirurgie (tumeur cérébrale de bas grade n = 1) ou d'IRA thérapie en endocrinologie (carcinome papillaire de la thyroïde n = 1). Les 4 autres ont été pris en charge en hématologie ou en oncologie médicale. L'âge médian de ces 8 patients était de 17,2 ans.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients AJA diagnostiqués pour une tumeur maligne entre 2018 et 2023 et pris en charge au CHU d'Amiens.

	AJA	15 – 18 ans	19 – 25 ans
Nombre de patients	**n = 168**	**n = 42**	**n = 126**
Hémopathies			
Lymphome de Hodgkin	38 (22,5%)	10 (24%)	28 (21%)
Lymphomes non Hodgkiniens	13 (8%)	5 (12%)	8 (7%)
Leucémies	34 (20%)	10 (24%)	24 (19%)
Tumeurs germinales	15 (9%)	3 (7%)	12 (10%)
Sarcomes	**14 (8,5%)**	**7 (17%)**	**7 (6%)**
Osseux	8	5	3
Tissus mous	6	2	4
Tumeurs de la thyroïde	14 (8,5%)	1 (2%)	13 (10%)
Tumeurs cérébrales	11 (6,5%)	5 (12%)	6 (5%)
Tumeurs de l'appareil digestif	9 (5%)	-	9 (7%)
Mélanomes	8 (5%)	-	8 (6%)
Autres	**12 (7%)**	**1 (2%)**	**11 (9%)**
Tumeurs ORL	2	-	2
Tumeurs du sein	2	-	2
Tumeurs embryonnaires	1	1	-
Tumeurs pulmonaires	4	-	4
Tumeurs rénales	3	-	3

AJA : adolescents et jeunes adultes (15 – 25 ans).

2. Information spécialisée d'onco fertilité :

a. *Information du risque de toxicité gonadique par le médecin référent*

Sur les 168 patients inclus, 42 patients (38 patients âgés de 19 – 25 ans, 4 patients âgés de 15 – 18 ans) ne relevaient d'aucune prise en charge au CECOS en l'absence de traitement gonado-toxique : chirurgie exclusive non pelvienne (mélanome, tumeurs de l'appareil digestif, rénale, osseuse, TNE pulmonaire et appendiculaire, astrocytome de bas grade, lymphome de Popemma localisé), IRA thérapie (tumeur thyroïdienne), radiothérapie cérébrale stéréotaxique (méningiome), thérapie ciblée exclusive (lymphome post transplantation, tumeur rénale, adénocarcinome colique) (Annexe 1). L'ensemble des patients étaient pubères.

Une information sur le risque de toxicité gonadique était retrouvée pour seulement 75 patients sur les 126 éligibles à une préservation de la fertilité (59,5 %) : soit par une information détaillée retranscrite dans le dossier médical (n = 31) soit par la mention « CECOS proposé » (n = 44) laissant supposer que le risque d'impacter la fertilité avait été évoqué. L'information avait lieu pour 98,5 % des patients lors de l'annonce du diagnostic ou de l'annonce du traitement.

b. *Consultation spécialisée d'onco fertilité au CECOS*

87 patients (69 %) ont bénéficié d'une consultation spécialisée du service de médecine de reproduction. Il y avait une différence significative en terme de consultation au CECOS concernant le sexe et l'âge des patients, avec 59,3 % des filles contre 77,6 % des garçons (p=0,043) ; et 55,3 % des 15 – 18 ans contre 75 % des 19 – 25 ans (p=0,047), (Figure 1a et 1b).

Le lymphome de Hodgkin représentait le cancer le plus fréquent chez les patients éligibles à une préservation de la fertilité (22 % des cas). Parmi ces derniers, seulement 50 % des 15 – 18 ans contre 85,7 % des 19 – 25 ans (p =0,036) ont été adressés au CECOS (Figure 2). Aucune des femmes de 15 – 18 ans pris en charge en hématologie pédiatrie n'a été adressée au CECOS alors que la totalité des femmes de 19 – 25 ans l'a été. Les hommes n'ayant pas consulté avaient

tous bénéficié d'une information détaillée sur le risque d'hypofertilité mais ont refusé la prise en charge (n =4).

Figure 1 : Pourcentage de patients adressés en consultation d'Onco fertilité chez les AJA au diagnostic de cancers en fonction du sexe (a) et de la catégorie d'âge (b).

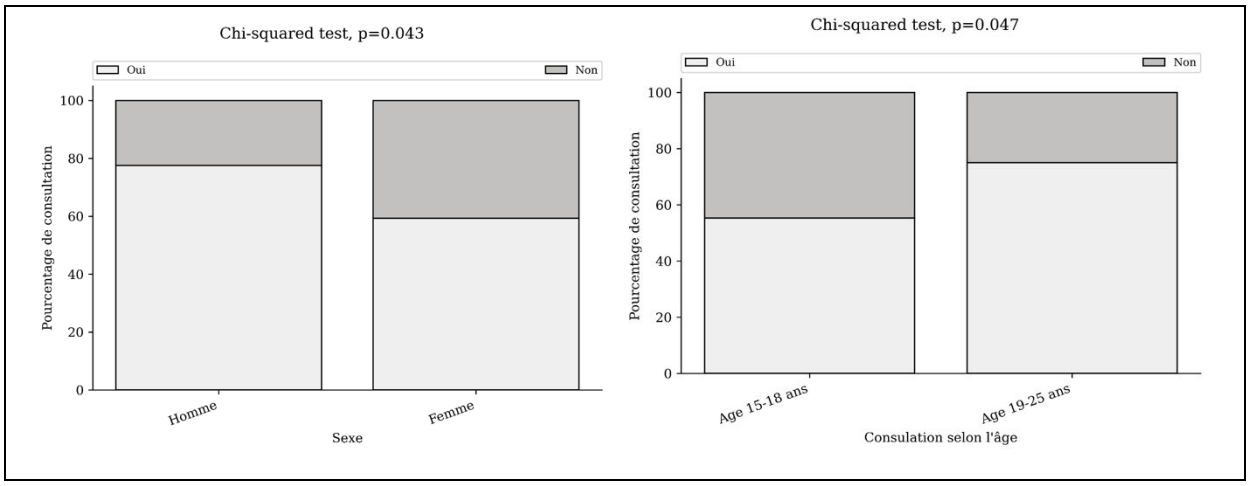
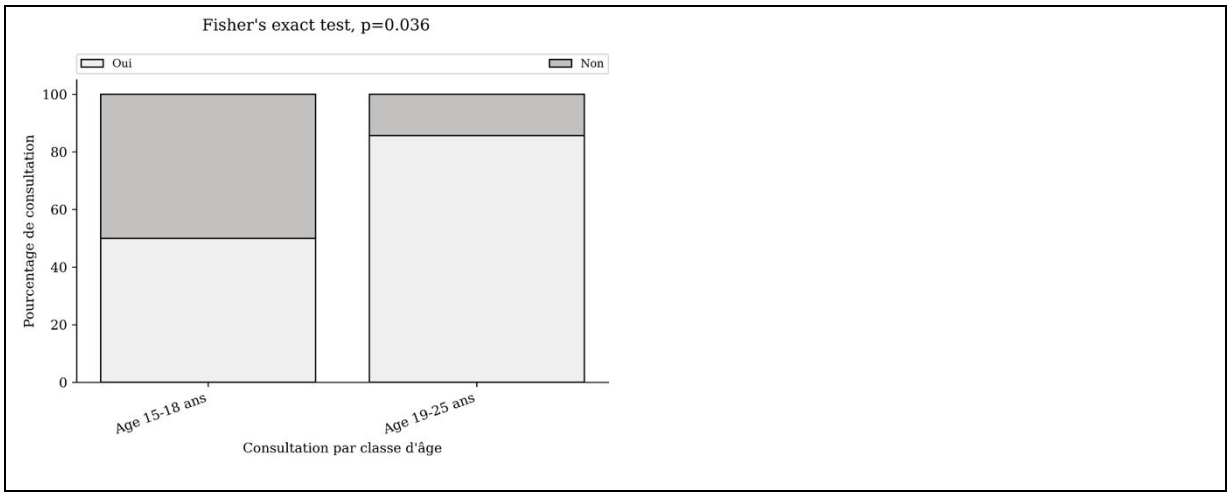


Figure 2 : Pourcentage de patients adressés en consultation d'Onco fertilité chez les AJA atteints de lymphome de Hodgkin en fonction de la catégorie d'âge.



Concernant les patients atteints de leucémie, 100 % des hommes âgés de 15 à 18 ans contre 82 % des 19 à 25 ans ont bénéficié d'une consultation spécialisée. Les femmes étaient adressées en consultation majoritairement lorsqu'une allogreffe était envisagée avec conditionnement myélo-ablatif ou irradiation corporelle totale. Aucune des femmes âgées de 15 à 18 ans n'était concernée, 62 % des 19 – 24 ans ont bénéficié d'une consultation au CECOS.

La quasi-totalité des patients atteints de tumeurs testiculaires (n = 10/11) a été adressé au CECOS après orchidectomie unilatérale et avant chimiothérapie adjuvante quand celle-ci était indiquée. Seulement 46% des patients présentant un sarcome ont bénéficié d'une consultation au CECOS (n = 6/13), 1 patients ayant exprimé son refus, 2 patient ayant été récusés l'un pour encéphalopathie sévère et l'autre pour charge virale positive au VIH, 1 pour urgence thérapeutique.

Enfin, 14 patients (11 %) n'ont pas été adressés au CECOS en raison du contexte médical : 3 pour encéphalopathie sévère, 1 pour charge virale positive au VIH, 3 pour situation palliative, 1 pour tumeur germinale ovarienne bilatérale, 2 patientes étaient enceintes au moment du traitement, 1 patient perdu de vue avant début du traitement, 3 pour urgence thérapeutique ne permettant pas la réalisation technique d'une préservation (Annexe 1).

Les patients ont été regroupés selon le risque théorique de toxicité gonadique du traitement reçu, défini par Soudour et al. en 2013 dans les recommandations de préservation de la fertilité publiées par le comité de suivi à long terme de la Société Française des Cancers et leucémies des Enfants et adolescents (SFCE) (16) (Annexe 1). Une dose équivalente cumulée de cyclophosphamide (CED) > 5 g/m² chez les hommes et > 6 g/m² chez les femmes était également retenue comme au moins à risque modéré (11). Au total, 89,5 % (n = 17/19) des patients ayant un risque élevé et 75,7 % des patients ayant un risque modéré (n = 28/37) d'infertilité ont été adressés en consultation (Tableau 2).

Tableau 2 : Patients adressés au CECOS et ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité selon le risque théorique « élevé » ou « modéré » de toxicité gonadique du traitement reçu.

Types de pathologies ou traitement	Patients adressés au CECOS (n) / population concernée (n)	Préservation PF (n) / population concernée (n)
Risque élevé	**17/19 (89,5 %)**	**15/19 (79 %)**
Irradiation corporelle totale Chimiothérapie de conditionnement myéloablatif pour greffe de CSH (Busulfan, Thiotepa, Melphalan)		
- Allogreffe pour hémopathie (LA, LNH)	14 /16	12 / 16
- Autogreffe pour hémopathie (Maladie de Hodgkin)	1 / 1	1 / 1
- Autogreffe pour tumeurs solides (neuroblastome ou sarcome de stade IV)	2 / 2	2 / 2
Risque modéré	**28/37 (75,7 %)**	**18/37 (48,7 %)**
Sarcome osseux (Ewing, Ostéosarcome)	3 / 6	3 / 6
Sarcome des tissus mous > Stade II	1 / 3	0 / 3
Lymphome NH	4 / 5	4 /5
Hodgkin avec alkylants DC >3,5 g/m2 (H) ou > 6 g/m2 (F)	10 / 13	5 / 13
LA avec alkylants DC >3,5 g/m2 (H) ou > 6 g/m2 (F)	-	-
TGM testiculaire (orchidectomie)	10 / 11	6 / 11

CECOS : Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme ; PF : préservation de la fertilité ; CSH : Cellules souches hématopoïétiques ; LA : Leucémie aiguë ; LNH : Lymphome non Hodgkinien ; CED : Dose équivalente cumulée de cyclophosphamide ; TGM : tumeur germinale maligne

c. *Effet de la spécialité du médecin référent et du temps sur l'adressage en consultation d'onco fertilité*

La proportion de patients adressés en consultation spécialisée de fertilité selon la spécialité de l'oncologue référent est présentée dans la figure 3. Au total, parmi les spécialités les plus fréquentes, seulement 45,7 % (n = 16/35) des patients pris en charge en oncologie et hématologie pédiatrique ont bénéficié d'une consultation au CECOS contre 69,2 % en oncologie médicale (n = 9/13), 80,6 % en hématologie (n = 50/62) et 100 % en urologie (n = 7/7) (p<0,001).

Ces taux étaient similaires sur les périodes « années 2018 à 2020 » comparativement aux « années 2021 à 2023 », malgré la parution de nouvelles recommandations spécifiques « fertilité et cancer » par l'Institut national du cancer (Figure 4).

Figure 3 : Patients adressés au CECOS selon la spécialité du médecin référent chez les AJA diagnostiqués pour un cancer entre 2018 et 2023 au CHU d'Amiens.

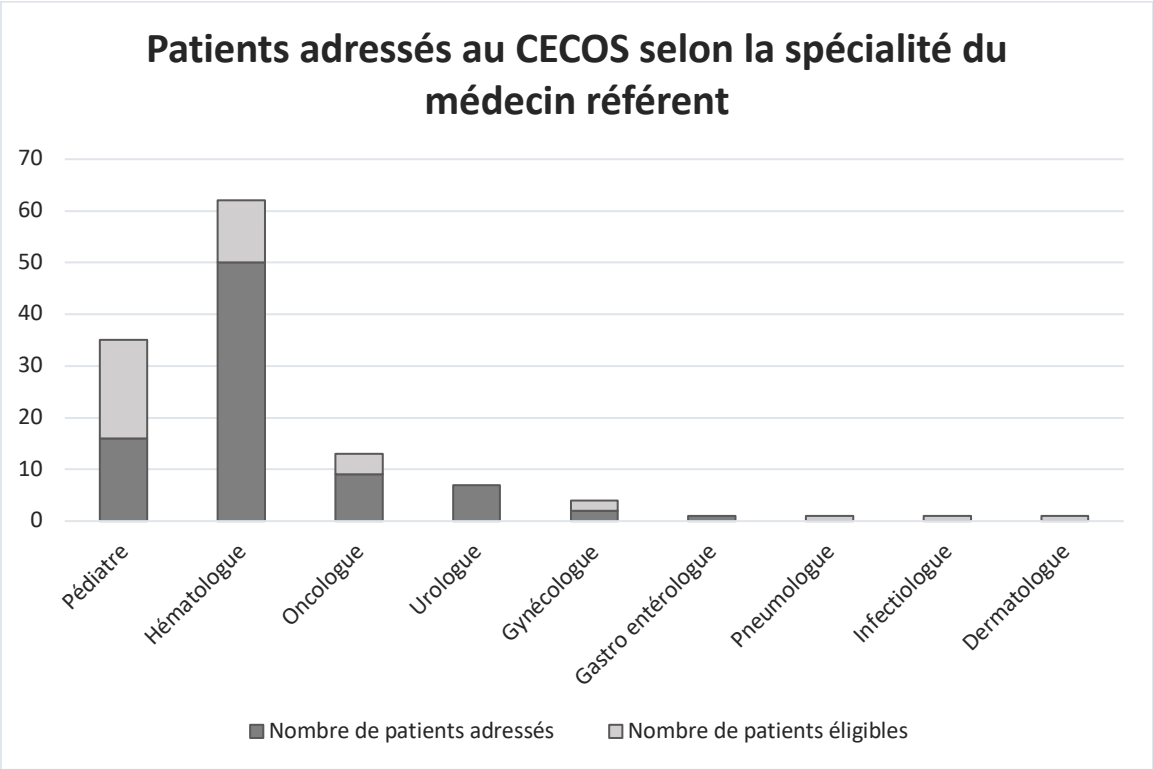
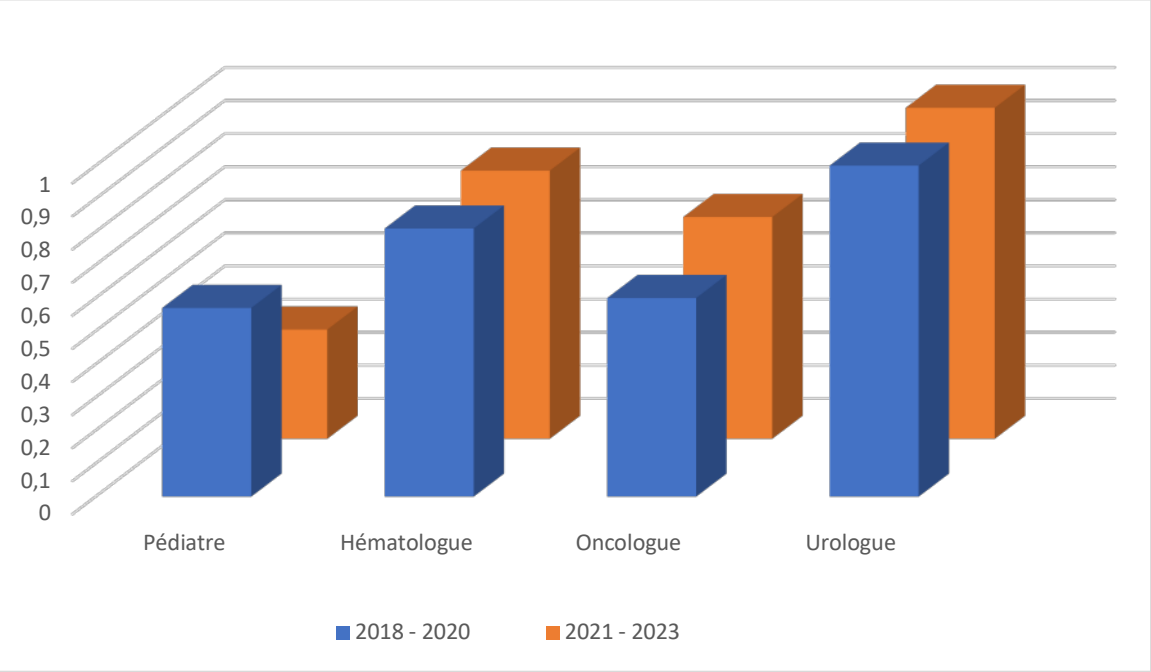


Figure 4 : Pourcentage de patients AJA adressés au CECOS selon la spécialité du médecin référent avant et après 2021



.

3. Modalités de préservation de la fertilité

Parmi les patients ayant consulté au CECOS, le nombre de cas n'ayant pas abouti à une préservation de la fertilité était à peu près équivalente chez les garçons et chez les filles : respectivement 16/52 (31 %) versus 10/35 (29 %) (p=0,96). Ce taux était plus important chez les patients de 15 - 18 ans (32 %, n = 21/66) que chez les 19 - 25 ans (24 %, n = 5/21) sans que cette différence ne soit significative (p=0,59) (Tableau 3). Les principales raisons de non préservation étaient le refus (n = 5), l'échec de recueil de sperme malgré plusieurs tentatives (n= 8), l'urgence thérapeutique (n = 4). Neuf patients n'ont pas été préservé sans que la raison ne soit expliquée dans le dossier médical.

La préservation de la fertilité des 25 jeunes femmes a été réalisée par cryoconservation d'ovocytes (n = 12) ou par cryoconservation de tissu ovarien (n = 9). Il s'agissait majoritairement d'une cryoconservation d'ovocytes chez les 19 – 25 ans (65 % des préservations) et autant de d'ovocytes que de tissus ovariens chez les 15 – 18 ans (50 % des préservations). La plupart des tissus ovariens étaient prélevés pour des patientes atteintes de leucémie aiguë en cours de traitement, après l'induction en cas de rémission ou juste avant allogreffe quand celle-ci était indiquée. Aucun échec de préservation n'a été identifié, 2 ont refusé et 4 ont présenté une urgence thérapeutique ne permettant pas sa réalisation.

Chez le jeune homme, la préservation de la fertilité a consisté majoritairement en une cryoconservation de sperme tant chez les 15 – 18 ans que chez les 19 – 25 ans (respectivement 60 % et 65 % des préservations) (Tableau 3). Un seul patient a bénéficié d'une cryoconservation de tissu testiculaire pour échec de recueil de sperme, 8 échecs de préservation ont été identifié et 3 ont refusé.

Au total, 42 % (n = 25/59) des femmes recevant un traitement potentiellement gonadotoxique ont reçu une préservation de la fertilité contre 53% chez les hommes (n = 36/67) (p=0,31). Cette différence se retrouvait quelle que soit la catégorie d'âge sans qu'elle ne soit significative.

Après avoir bénéficié d'une consultation spécialisée avec le service de médecine de reproduction, respectivement 71 % des femmes recevant un traitement potentiellement gonadotoxique (n = 25/35), 69% chez des hommes (n = 36/52) ; 76 % des 15 – 18 ans (n = 16/21) et 67 % des 19 - 25 ans (n = 44/66) adressés au CECOS ont reçu une préservation de leur fertilité.

Considérant le risque d'infertilité du traitement, les patients avec un traitement à risque élevé était significativement plus nombreux à bénéficier d'une préservation de la fertilité (79 %) comparativement aux patients avec un traitement à risque modéré (48,7 %) et ceux avec un traitement à risque faible (40,6 %) (p=0,013) (Tableau 2).

Tableau 3 : Préservation de la fertilité chez les AJA éligibles en fonction du sexe et de l'âge

	AJA	15 – 18 ans	19 – 25 ans
Filles	**n = 59**	**n = 18**	**n = 41**
Consultation au CECOS	**35/59 (59%)**	**6/18 (33%)**	**29/41 (70%)**
Préservation d'ovocytes	12/35 (34%)	3/6 (50%)	9/29 (31%)
Préservation du tissu ovarien	9/35 (26%)	3/6 (50%)	6/29 (21%)
Technique non identifiée	4/35 (11%)	0	4/29 (14%)
Pas de préservation	10/35 (29%)	0	10/29 (34%)
Total PF/patients éligibles	**25/59 (42%)**	**6/18 (33%)**	**19/41 (46%)**
Garçons	**n = 67**	**n = 20**	**n = 47**
Consultation au CECOS	**52/67 (78%)**	**15/20 (75%)**	**37/47 (79%)**
Préservation de sperme	33/52 (63%)	9/15 (60%)	24/37 (65%)
Préservation du tissu testiculaire	1/52 (2%)	1/15 (7%)	0
Technique non identifiée	2/52 (4%)	0	2/37 (5%)
Pas de préservation	16/52 (31%)	5/15 (33%)	11/37 (30%)
Total PF/patients éligibles	**36/67 (54%)**	**10/20 (50%)**	**26/47 (55%)**

AJA : adolescents et jeunes adultes (15 – 25 ans) ; CECOS : centre d'étude de conservation des œufs et du sperme humains ; PF : préservation de la fertilité

4. Suivi de la fertilité après cancer

a. Suivi de la fertilité féminine

Concernant les femmes de cette étude, 54% (n = 33/61) avaient un suivi d'au moins un an après la fin des traitements : 10 patientes sont décédées ou ont rechuté, 4 sont perdues de vue et 14 avaient un suivi de moins d'un an.

39% (n = 13/33) de ces patientes ont bénéficié d'un suivi en médecine de la reproduction (dont 3 anciens patients mineurs). Un suivi biologique de la fonction gonadique était retrouvé pour seulement 9 patientes dont 7 avaient une AMH effondrée < 0,5 ng/ml après 2 ans de suivi (insuffisance ovarienne précoce IOP).

Les patientes en IOP avaient toutes reçu un traitement à risque modéré à élevé de toxicité gonadique selon la classification de Sudour et al. (16) ainsi qu'une CED > 6,5 g/m², à l'exception d'une patiente n'ayant ni reçu d'alkylant ni d'autre traitement impactant la fertilité.

Parmi les 7 patientes en IOP, 4 avaient bénéficié d'une préservation de la fertilité au préalable :
- au début du traitement par cryoconservation ovocytaire n = 2 (carcinome ORL, Maladie de Hodgkin)
- après induction et avant intensification thérapeutique par cryoconservation du tissu ovarien (neuroblatome stade IV)
- à la fin du traitement par cryoconservation du tissu ovarien (LA allogreffée).

3 patientes n'ont bénéficié d'aucune préservation.

Nous ne disposons d'aucune donnée sur le nombre de grossesses obtenues spontanément ou par procréation médicalement assistée.

Nombre de patientes avec un suivi disponible à 1 an de la fin de traitement	33/61 (54%)
Nombre de patientes avec suivi en médecine de la reproduction	13/33 (40%)
Nombre de patientes avec un suivi biologique de la fonction gonadique	9/33 (27%)
Nombre de patientes avec AMH effondrée (0,5 ng/ml)	7/33 (21%)

b. *Suivi de la fertilité masculine*

48 % (n = 31/64) des hommes à l'étude avaient un suivi d'au moins un an après la fin des traitements : 12 patients sont décédés ou ont rechuté, 9 sont perdus de vue et 13 avaient un suivi de moins d'un an.

6,5 % (n = 2/31) de ces patients ont bénéficié d'un suivi en médecine de la reproduction. Un suivi biologique de la fertilité était retrouvé pour seulement 5 patients et 3 avait réalisé un spermogramme à l'issue du traitement.

c. *Suivi de la fertilité post cancer*

Le suivi en médecine de la reproduction était plus élevé en post cancer chez les femmes (30,8 % ; n = 2/39) que chez les hommes (5,4 % ; n = 2/37), (p =0,006), sans impact de l'âge.

Le suivi de la fertilité était plus fréquent lors d'une prise en charge pédiatrique (36 % ; n = 9/25) que pour les autres patients (19,2% : n = 10/52) sans que cela soit significatif.

IV. DISCUSSION

Nous avons recensé 168 patients, âgés de 15 à 25 ans, atteints de pathologies cancéreuses au cours de la période étudiée (six ans) et pris en charge au CHU d'Amiens. Cette cohorte monocentrique est représentative de la population générale avec une répartition des diagnostics concordante avec les données de Raze et al. (3). Cependant, on note une plus forte prévalence de leucémies dans notre population (20 %) comparativement aux registres nationaux : 11,7 % à 13,7 % chez les 15-19 ans et 7 à 8 % chez les 20 – 24 ans) (1, 3, 17).

La majorité des patients âgés de 15 à 18 ans (81 %) ont été pris en charge en secteur pédiatrique, conformément aux recommandations relatives à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique (18). L'âge médian des 8 patients restant était de 17,2 ans et seulement 4 patients relevaient d'une prise en charge médicale prolongée en hématologie adulte ou oncologie. Il est intéressant de noter que 3 patients âgés de 19 ans ou plus ont été pris en charge en secteur pédiatrique à la demande des services adultes après des difficultés initiales. Cette dernière donnée met en exergue la nécessité de prendre en compte les caractéristiques socio psychologiques distinctes des AJA par rapport aux autres patients, afin de leur proposer la structure la plus adaptée à leurs besoins.

Soixante-neuf pourcents de nos patients ont eu accès à une consultation spécialisée de préservation de la fertilité. Au total, 21% des patients n'ont pas été adressés : 15% car la consultation ne leur a pas été proposée, 11% pour raison médicale et 5% ont refusé de s'y rendre. Nos résultats sont supérieurs à ceux constatés dans une étude similaire menée en région Auvergne (19) et aux données nationales de 2013 de l'INCa bien qu'anciennes : seulement 40 % des patients AJA avaient été informés des risques et environ 50 % ont été orientés vers une consultation spécialisée pour la préservation de la fertilité (20). En région Rhône Alpes, 89,13% des AJA interrogés avaient été informés au moins une fois sur les possibilités de préservation de la fertilité mais il n'était pas précisé le taux de patients ayant bénéficié d'une consultation dédiée (21).

Nous avons observé des disparités de prise en charge selon le sexe et l'âge des patients. En effet, les AJA pris en charge par une équipe pédiatrique étaient moins souvent adressés au CECOS que ceux traités par des spécialistes adultes. Toutefois, dès lors qu'ils recevaient une information spécialisée par un médecin de la reproduction, la préservation était obtenue sans différence au regard de la classe d'âge et du sexe. Cela implique que le principal obstacle dans la préservation de la fertilité était l'adressage des AJA plus jeunes (22).

De plus, les hommes étaient plus souvent orientés vers des consultations que les femmes (77,6 % et 59,3 % respectivement). Cette différence de prise en charge est bien documentée dans la littérature (23). D'après Kohler et al., les oncologues déclaraient adresser plus fréquemment les patients de sexe masculin à un spécialiste de la fertilité (46 % des oncologues déclaraient adresser plus d'un garçon sur deux et seulement 12 % déclaraient adresser plus d'une fille sur deux) (24). La raison principale est due à la complexité et aux délais nécessaires pour la stimulation ovarienne et la collecte d'ovocytes comparé à la relative simplicité et rapidité de la cryoconservation de sperme (24, 25, 26).

Néanmoins, plusieurs facteurs peuvent expliquer ces disparités dans notre étude. D'une part, les pathologies majoritaires de notre population (lymphome de Hodgkin et leucémie) comportent des biais de prise en charge selon le secteur de traitement. Par exemple pour le lymphome de Hodgkin, le comité pédiatrique « lymphome » de la SFCE recommandait une préservation chez les filles seulement en cas de radiothérapie abdominale complémentaire. Chez les AJA plus âgées, la préservation était au contraire systématiquement proposée quel que soit le traitement. Par ailleurs, les femmes atteintes de leucémie ne bénéficient théoriquement pas d'une cryoconservation ovocytaire au diagnostic afin d'éviter de préserver du matériel qui pourrait être porteur de maladie résiduelle (27). En pédiatrie, la cryoconservation de tissu ovarien est proposée à la rémission en cas d'intensification thérapeutique par une allogreffe de CSH, au regard de la faible dose d'alkylants dans les protocoles usuels. Or, aucune patiente d'âge pédiatrique n'a reçu d'allogreffe dans cette étude. En comparaison, près de 100% des hommes âgés 15 à 18 ans atteints de leucémie et lymphome se sont vus proposer une consultation au CECOS. Cette dernière donnée souligne bien l'intérêt des pédiatres sur la l'importance de préserver la fertilité.

Enfin, les taux de consultation sont restés relativement stables de 2018 à 2023 quel que soit le secteur de traitement, et ce malgré la publication en 2021 d'un référentiel français sur les stratégies de préservation de fertilité au diagnostic de cancer (15). L'absence d'impact de nouvelles recommandations traduit le manque de connaissance des praticiens sur cette question. Une enquête nationale américaine avait notamment révélé que seuls 35% des membres du COG admettaient avoir lu les recommandations ASCO 2013 sur la préservation de la fertilité (28).

L'information initiale par le médecin sur les risques gonadotoxiques est le préalable indispensable pour qu'une consultation au CECOS soit programmée. Certains obstacles à sa programmation sont bien connus : urgence du traitement, disponibilité des services de préservation, délais pour les procédures, absence de recommandations récentes (29). Mais les freins à la discussion émanent parfois du corps médical et de la perception négative sur les options disponibles (30) : patient célibataire, mauvais pronostic, perception d'un faible taux de succès des méthodes de préservation ou le manque de connaissance (31,32). De ce fait, un manque d'information ou de sensibilisation peut conduire à une sous-utilisation des options de préservation de la fertilité disponibles.

Pourtant, les adolescents et jeunes adultes éprouvent le besoin d'être convenablement informés (33). L'entretien avec un spécialiste de la reproduction leur procure plus de satisfaction grâce à une information précise et exhaustive (34) et améliore les taux de préservation. De plus, les adolescents ont une forte tendance à minimiser le risque d'infertilité alors que celle-ci peut être une source de détresse psychologique plus tard (35). Or, ils étaient 3 fois plus nombreux dans l'étude de Klosky et al, à réaliser une préservation après une consultation spécialisée, ce qui permettait de mieux contenir leur anxiété (36). Ces données devraient inciter les praticiens à donner accès aux AJA à une information de qualité.

Après avoir été adressés au CECOS, 69% des hommes et 71% des femmes ont réalisé une préservation de la fertilité. Le risque d'infertilité du traitement était associé à une plus forte prise en charge, comme cela a déjà été démontré (23). Les taux de préservation étaient légèrement plus élevés dans la cohorte auvergnate (19), mais les patients étaient moins nombreux à être adressés au CECOS. Comme attendu, les cryopréservations d'ovocytes et de sperme constituaient les principales stratégies de préservation (37). Les principales raisons de non réalisation étaient l'urgence thérapeutique chez la femme, incompatible avec la complexité et le délai de stimulation ovarienne, et l'échec de recueil de sperme de qualité chez l'homme. En effet, les patients atteints de cancer présentent fréquemment une altération des paramètres spermatiques (quantitative et qualitative) au moment du diagnostic par rapport à un groupe contrôle d'hommes fertiles et de donneurs de sperme (38). Une atteinte testiculaire, une maladie disséminée, la présence de signes B (sueurs nocturnes et fièvre augmentant la température scrotale) sont des facteurs associés à un risque d'échec de cryopréservation de sperme (38, 39, 40).

Une minorité de patients a bénéficié d'un suivi de la fertilité après la fin du traitement (39 % chez les femmes et 6,5 % chez les hommes). Cette donnée peut être sous-estimée car le suivi a pu être assuré par les médecins généralistes ou des gynécologues en dehors du CHU. Néanmoins, l'absence de notification dans le dossier médical traduit le manque de prise en compte de cette dimension dans le suivi post cancer, qui se limite souvent à la récidive ou non de la maladie cancéreuse. Pourtant, malgré le peu de femmes bénéficiant d'un suivi, 7 patientes ont été identifiées avec insuffisance ovarienne précoce. Une femme en IOP n'avait d'ailleurs reçu aucun traitement à toxicité gonadique, en théorie, ce qui souligne l'importance d'intégrer le potentiel de fertilité intrinsèque en plus de l'intensité du traitement. En comparaison, les équipes pédiatriques tendent à adopter une approche plus holistique en tenant compte des aspects psychosociaux, éducatifs et de développement des patients et sont plus souvent attentifs aux préoccupations à long terme comme la fertilité (41, 42). Cette tendance n'a pu être confirmée compte tenu du faible effectif. Enfin, les femmes étaient plus nombreuses à bénéficier d'un suivi spécialisé en médecine de la reproduction. Les effets directs des traitements sur les ovaires et la réserve ovarienne induiraient une plus forte préoccupation sur leur fertilité que chez les hommes (23).

Les AJA ayant survécu à un cancer ont un risque accru de dysfonction gonadique en fonction du traitement reçu (6, 4). Pourtant, peu de patients bénéficient d'un suivi de leur fonction reproductive alors que cette incertitude impacte directement leur qualité de vie (44, 45, 46, 47). De même, peu de patients reçoivent une information sur les ressources d'aide à la procréation disponibles (48), alors que la nécessité de renseignement est le besoin le plus exprimé (8). En conclusion, les professionnels de santé doivent accorder une attention particulière également lors du suivi, à travers une information détaillée, répétée et la mise en lien avec les ressources humaines et logistiques disponibles.

En France, l'INCa a émis récemment des recommandations précises sur le suivi minimal après cancer. Ce suivi doit être pluridisciplinaire intégrant un spécialiste en médecine de la reproduction. Chez les AJA de sexe féminin, il est recommandé un suivi régulier de la fonction ovarienne avec notamment un dosage de l'AMH avant traitement, à 1 an et 2 ans après la fin, de façon à évaluer le degré de perte régulière de la fonction ovarienne. La patiente sera adressée en consultation spécialisée de médecine de la reproduction en cas d'anomalie biologique ou plus tôt, selon sa demande. Pour les patients mineures au moment de leur traitement, une consultation spécialisée est préconisée à la majorité afin d'évaluer l'impact des traitements sur la fonction ovarienne et sur l'utérus. Chez l'AJA de sexe masculin, il est recommandé d'évaluer la reprise de la spermatogenèse et de la fonction endocrine testiculaire à l'issue des traitements (spermogramme, taux plasmatiques de LH, FSH, testostérone, inhibine B) dans l'année suivant la fin des traitements. En cas d'altération d'un de ces paramètres, une consultation avec un spécialiste en médecine de la reproduction est recommandée afin d'adapter le suivi et préciser les options de prise en charge. Une consultation spécialisée est recommandée à la majorité des patients et est obligatoire pour les mineurs ayant bénéficié d'une cryoconservation de matériel (tissu testiculaire ou spermatozoïdes) (15).

Limites et perspectives

Notre étude porte sur une cohorte monocentrique rétrospective de patients ayant été suivis au sein du CHU de Picardie sur une période de 6 ans. Les taux d'information et de préservation de fertilité ne traduisent donc que les habitudes de ses praticiens et sont le reflet des politiques et du réseau d'information local. Une étude de plus grande envergure, nationale, impliquant les centres des CHU mais aussi les hôpitaux généraux, permettraient d'apporter des informations plus robustes sur la question de la fertilité en France tout en éclairant sur les disparités régionales et logistiques.

La mise en place de consultation de fertilité systématiques au diagnostic associée à une plus large communication sur les recommandations de 2021 devraient permettre une meilleure sensibilisation des patients et des professionnels de santé et réduire les disparités hommes/femmes et entre les secteurs de traitement.

Conclusion

Les cancers chez les adolescents et les jeunes adultes présentent des défis uniques, mais grâce aux avancées médicales et à une prise en charge holistique, les perspectives de survie continuent de s'améliorer. La préservation de la fertilité est une priorité croissante et complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire.

Le principal obstacle à sa réalisation demeure le manque d'information délivrée par le médecin oncologue, par manque de sensibilisation voir de conviction, qui n'adresse pas systématiquement le patient au CECOS. De ce fait, le pourcentage de préservation de la fertilité chez les AJA atteints de cancer varie, mais il reste souvent inférieur au potentiel maximal et ce malgré l'existence de recommandations françaises récentes (15). Il est essentiel de fournir des informations complètes et claires, d'offrir un soutien psychologique adéquat et d'assurer l'accès équitable aux technologies de préservation de la fertilité. Ainsi, tout AJA recevant un traitement potentiellement gonado toxique devrait recevoir une consultation spécialisée avec un professionnel de médecine de la reproduction dès le diagnostic de cancer posé.

Enfin, une attention toute particulière devrait aussi être portée sur la santé reproductive lors du parcours après cancer. En intégrant ces aspects dans la prise en charge globale, les professionnels de santé peuvent aider les jeunes patients à surmonter les défis immédiats et à préserver leur qualité de vie future.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Desandes E, Lacour B, Clavel J; le Réseau français des registres de cancers. Les cancers des adolescents et des jeunes patients : vision épidémiologique et organisations des soins en France [Cancer in adolescents and young adults in France: Epidemiology and pathways of care]. Bull Cancer. 2016 Dec;103(12):957-965.
2. Desandes E, Lacour B, Belot A, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. Pediatr Hematol Oncol. 2013 May;30(4):291-306.
3. Raze T, Lacour B, Cowppli-Bony A, et al. Cancer Among Adolescents and Young Adults Between 2000 and 2016 in France: Incidence and Improved Survival. J Adolesc Young Adult Oncol. 2021 Feb;10(1):29-45.
4. Poulalhon C, Goujon S, Marquant F, et al. Factors associated with 5- and 10-year survival among a recent cohort of childhood cancer survivors (France, 2000-2015). Cancer Epidemiol. 2021 Aug;73:101950.
5. Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, et al. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. Life (Basel). 2023 May 18;13(5):1209.
6. Van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, et al. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. J Clin Oncol. 2018 Jul 20;36(21):2169-2180.
7. Crawshaw M, Glaser A, Hale J, et at. "Male and female experiences of having fertility matters raised alongside a cancer diagnosis during the teenage and young adult years." European Journal of Cancer Care. 2009 Mar;18(4):381-90.
8. Baudry V, Girodet M, Lochmann M, et al. Supportive care needs of adolescents and young adults 5 years after cancer: a qualitative study. Front Psychol. 2024 Apr 30;15:1268113.
9. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique**.** Journal officiel de la République française.
10. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique**.** Journal officiel de la République française
11. "Plan Cancer 2014-2019"**.** Institut National du Cancer (INCa). Disponible en ligne: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019

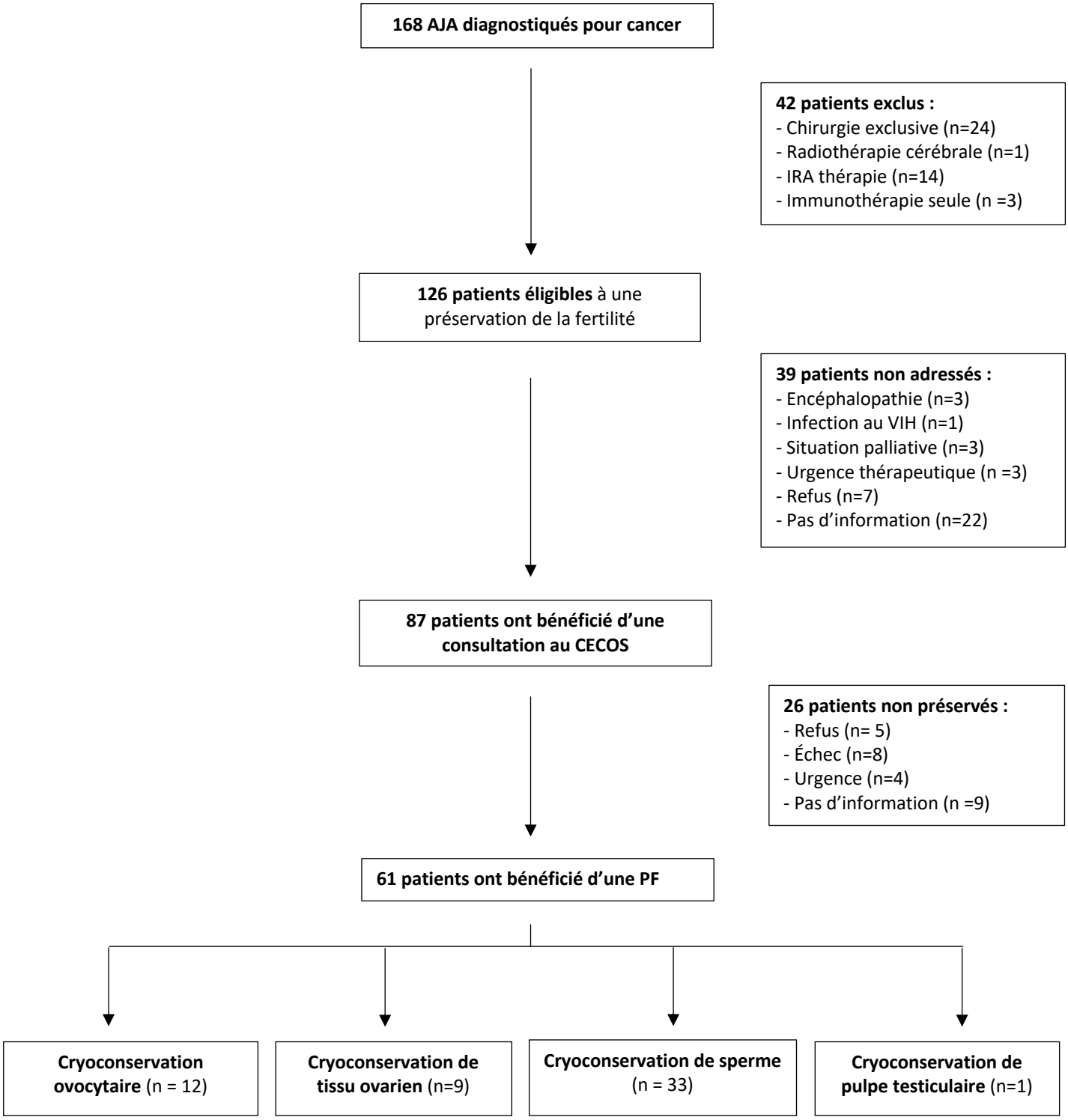
12. Preaubert L, Pibarot M, Courbiere B. Can we improve referrals for fertility preservation? Evolution of practices after the creation of a fertility network. Future Oncol. 2016 Oct;12(19):2175-7.
13. Jones GL, Hughes J, Mahmoodi N, et al. (On behalf of the Cancer, Fertility and Me research team). Observational study of the development and evaluation of a fertility preservation patient decision aid for teenage and adult women diagnosed with cancer: the Cancer, Fertility and Me research protocol. BMJ Open. 2017 Mar 13;7(3):e013219.
14. Louwé LA, Stiggelbout AM, Overbeek A, et al. Factors associated with frequency of discussion of or referral for counselling about fertility issues in female cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl). 2018 Jan;27(1).
15. Préservation de la fertilité et cancer / Synthèse, janvier 2021 – Thésaurus. En ligne : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Thesaurus
16. Sudour-Bonnange H, Tabone MD, Thomas-Teinturier C, et al. Préservation de la fertilité chez les enfants et adolescents traités pour un cancer [Fertility preservation in children and teenagers with cancer]. Bull Cancer. 2013 Jul-Aug;100(7-8):727-35. French.
17. Desandes E, Brugières L, Molinié F, et al. Adolescent and young adult oncology patients in France: Heterogeneity in pathways of care. Pediatr Blood Cancer. 2018 Sep;65(9):e27235.
18. Circulaire DHOS/O no 2004/161 du 29 mars 2004, relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique. Bulletin Officiel no 2004-19. https://solidarites-sante.gouv. fr/fichiers/bo/2004/04-19/a0191391.htm.
19. Grèze V, Mechdoud S, Vorilhon S, et al. Accès à la préservation de la fertilité des adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans atteints de cancers en Auvergne, France. Bull Cancer. 2020 Jul-Aug;107(7-8):773-778. French.
20. Institut National du Cancer (INCa) et Agence de la biomédecine**.** Conséquence des traitements des cancers et préservation de la fertilité. État des connaissances et propositions. Rapport 2013.
21. Bertrand A, Aho S, Rousset-Jablonski C, et al. Dedicated Program for Adolescent and Young Adults With Cancer: A Better Way to Inform About Sexual and Fertility Issues. JCO Oncol Pract. 2021 Oct;17(10):642.

22. Mobley EM, Ryan GL, Sparks AE, et al. Factors Impacting Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults with Cancer: A Retrospective Study. J Adolesc Young Adult Oncol. 2020 Apr;9(2):208-221.
23. Lehmann V, Vlooswijk C, van der Graaf WTA, et al. Pre-treatment fertility preservation and post-treatment reproduction in long-term survivors of adolescent and young adult (AYA) cancer. J Cancer Surviv. 2024 Feb 6.
24. Kohler HP, Behrman JR, Schnittker J. Social science methods for twins data: integrating causality, endowments, and heritability. Biodemography Soc Biol. 2011;57(1):88-141.
25. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. J Clin Oncol 2012;30:2147–53.
26. Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, et al. "Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients." Psycho-Oncology. 2018 Jun;27(6):1387-1396.
27. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, et al. Autotransplantationof cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk ofreintroducing malignancy: a systematic review. Hum Reprod Update.2013;19:483-506
28. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
29. Klosky JL, Simmons JL, Russell KM, et al. Fertility as a priority among at-risk adolescent males newly diagnosed with cancer and their parents. Support Care Cancer. 2015 Feb;23(2):333-41.
30. Besharati M, Woodruff T, Victorson D. Young Adults' Access to Fertility Preservation Services at National Cancer Institute Community Oncology Research Program Minority/Underserved Community Sites: A Qualitative Study. J Adolesc Young Adult Oncol. 2016 Jun;5(2):187-200.
31. Logan S, Perz J, Ussher J, Peate M, et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. Psychooncology. 2018 Mar;27(3):748-756.
32. Campbell JE, Assanasen C, Robinson RD, et al. Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients. J Adolesc Young Adult Oncol. 2016 Mar;5(1):58-63.

33. Huyghe E, Martinetti P, Sui D, et al. Banking on Fatherhood: pilot studies of a computerized educational tool on sperm banking before cancer treatment. Psychooncology. 2009 Sep;18(9):1011-4.
34. Geue K, Richter D, Schmidt R, et al. The desire for children and fertility issues among young German cancer survivors. J Adolesc Health. 2014 May;54(5):527-35.
35. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2016 May;17(5):567-76.
36. Klosky JL, Lehmann V, Flynn JS, et al. Patient factors associated with sperm cryopreservation among at-risk adolescents newly diagnosed with cancer. Cancer. 2018 Sep 1;124(17):3567-3575.
37. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Jul 1;36(19):1994-2001.
38. Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. Basic Clin Androl. 18 févr 2016;26:3. 16.
39. Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R, et al. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. Andrologia. 2016;48(3):333-40.
40. Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, et al. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. Fertil Steril. févr 2017;107(2):341- 350.e5.
41. Quinn GP, Murphy D, Knapp CA, et al. "Fertility preservation in adolescents and young adults: development, feasibility, and efficacy of a web-based decision aid for patients and their parents." Journal of Adolescent Health. 2017 Jan;60(1):90-96
42. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, et al. "Fertility preservation and reproductive health in adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review." Cancer. 2016 Apr 15;122(8):1139-1147.
43. Rousset-Jablonski C, Chevillon F, Dhedin N, et al. Préservation de la fertilité chez les adolescents et jeunes adultes traités pour cancer [Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer]. Bull Cancer. 2016 Dec;103(12):1019-1034. French
44. Gorman JR, Su HI, Roberts SC, et al. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression. Cancer. 2015 Mar 15;121(6):935-42.

45. Benedict C, Thom B, Friedman DN, et al. Fertility information needs and concerns post-treatment contribute to lowered quality of life among young adult female cancer survivors. Support Care Cancer. 2018 Jul;26(7):2209-2215.
46. Tonorezos ES, Cohn RJ, Glaser AW, et al. Long-term care for people treated for cancer during childhood and adolescence. Lancet. 2022 Apr 16;399(10334):1561-1572.
47. Lewin J, Ma JMZ, Mitchell L, et al. The positive effect of a dedicated adolescent and young adult fertility program on the rates of documentation of therapy-associated infertility risk and fertility preservation options. Support Care Cancer. 2017 Jun;25(6):1915-1922.
48. Logan S, Perz J, Ussher JM, et al. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. Psychooncology. 2019 Jan;28(1):22-30.

<u>ANNEXE 1</u> : Diagramme de flux de l'activité de préservation de la fertilité chez les AJA atteints de cancer de du 01/01/2018 au 01/01/2024 au CHU d'Amiens



<u>ANNEXE 2 :</u> Risques pour la fertilité à long terme des garçons selon les traitements reçus, d'après Sudour-Bonnange et al (2013).

Non évalué	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
	Conservation de spermatozoïdes chez le garçon pubère			**- Conservation de spermatozoïdes chez garçon pubère** **- Conservation de tissu testiculaire chez le garçon non pubère**
Taxanes Irinotécan Oxaliplatine Thérapies ciblées Cisplatine Gemcitabine Carboplatine	**Alkylants** - Cyclophosphamide ($< 3,5$ g/m^2) - Ifosfamide (< 36 g/m^2) **Nitrosourés** - Lomustine (1 g/m^2) (toujours donné en association avec alkylant) - Carmustine (500 mg/m^2) (toujours donné en association avec alkylant) **Antimétabolites** - Azathioprine - Fludarabine - Méthotrexate - 6-mercaptopurine - Cytarabine **Vinca-alcaloïdes** - Vincristine - Vinblastine **Antibiotiques** - Bléomycine - Actinomycine D **Anthracyclines** - Doxorubicine - Daunorubicine - Mitoxantrone **Épipodophylotoxines** - Étoposide **Antimétabolites** - Dacarbazine	**Alkylants** - Cyclophosphamide (3,5-9 g/m^2) - Procarbazine (< 4 g/m^2) - Ifosfamide (> 36 g/m^2)	**Alkylants** - Cyclophosphamide (> 9 g/m^2) - Procarbazine (> 4 g/m^2) - Thiotépa (400 mg/m^2)	**Alkylants** - Busulfan (doses myéloablatives) - Melphalan (si association) (140 mg/m^2) - Thiotépa (900 mg/m^2) **Radiothérapie** - Irradiation corporelle totale (12 Gy) - Irradiation testiculaire bilatérale (> 3 Gy)

<u>ANNEXE 3</u> : Risques pour la fertilité à long terme des filles selon les traitements reçus, d'après Sudour-Bonnange et al (2013).

Non évalué	Risque faible	Risque modéré d'infertilité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée	Risque élevé d'insuffisance ovarienne dès l'administration du traitement Discussion d'une conservation de cortex ovarien avant ces traitements
Taxane Oxaliplatine Irinotécan Thérapies ciblées Carboplatine Cisplatine	**Antimétabolites** - Azathioprine - Fludarabine - Méthotrexate - 6-mercaptopurine - Cytarabine **Vinca-alcaloïdes** - Vincristine - Vinblastine **Antibiotiques** - Bléomycine - Actinomycine D **Anthracyclines** - Doxorubicine **Épipodophylotoxines** - Étoposide	**Alkylants** - Cyclophosphamide (> 6 g/m^2) - Ifosfamide (> 60 g/m^2) - Lomustine (360 mg/m^2) - Procarbazine (> 6 g/m^2) - Melphalan (140 mg/m^2)	**Alkylants** - Busulfan (doses myéloablatives) - Thiotépa (> 600 mg/m^2) **Radiothérapie** - Irradiation corporelle totale (12 Gy) - Pelvienne ($\geq$ 4 Gy sur 2 ovaires, sans transposition possible)