

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen
CHU - Hôpitaux de Rouen

**Information et connaissances des praticiens
prescripteurs de traitements gonadotoxiques
sur les techniques de préservation de la
fertilité dans le champ du cancer**

Dr Maria Letailleur

Service Gynécologie-Obstétrique

Unité d'Assistance Médicale à la Procréation

CHU - Hôpitaux de Rouen

Sous la direction du Pr Nathalie RIVES

Avec la participation du Réseau Onco-Normand

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMH : hormone antimüllérienne
AMP : assistance médicale à la procréation
CECOS : centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme
CFA : compte des follicules antraux
CHU : centre hospitalier universitaire
CLCC : centre de lutte contre le cancer
FIV : fécondation *in vitro*
FSH : hormone folliculostimulante
ICSI : intra-cytoplasmic sperm injection
INCA : institut national du cancer
INSEE : institut national de la statistique et des études économiques
IOP : insuffisance ovarienne prématurée
LH : hormone lutéinisante
MIV : maturation *in vitro*

INTRODUCTION

En France, plus de 6 % des cancers surviennent chez des personnes âgées de 15 à 44 ans, selon les données de l'Institut National du Cancer de 2012. Pour ces personnes en âge de procréer, la possibilité de mener à bien un projet parental est un élément essentiel de la qualité de vie à distance du cancer. L'âge auquel on devient parent est de plus en plus tardif, les personnes n'ayant pas commencé ou terminé de constituer leur famille lors de la survenue d'un cancer sont ainsi plus nombreuses. L'association de ce phénomène à l'amélioration du pronostic des cancers au cours des dernières décennies, rend primordiale la problématique de la préservation de la fertilité des personnes ayant un cancer.

Lors de la prise en charge du cancer, de nombreux traitements gonadotoxiques sont utilisés comme les chimiothérapies à base d'agents alkylants, les traitements de conditionnement ou d'intensification avant greffe de cellules souches hématopoïétiques, la radiothérapie pelvienne ou abdominale... (1-5). L'information sur les risques éventuels d'hypofertilité et sur les possibilités de préservation des gamètes ou des tissus germinaux, avant le début des traitements gonadotoxiques est devenue une obligation médico-légale depuis le décret d'application en 2006 de l'article L. 2141-11 de la loi de bioéthique de 2004 stipulant qu' « en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale (...), lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité (...) ». En 2006, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a établi des recommandations claires à ce sujet (6). En France, le Plan Cancer 2009-2013 prévoyait également de « reconnaître, en lien avec l'Agence de la Biomédecine, des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes et embryons) associées aux CECOS pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer ». Parmi les objectifs du dernier Plan Cancer 2014-2019 (action 8.1), on retrouve la nécessité « d'assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité » mais aussi 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 ».

La congélation de spermatozoïdes est proposée aux hommes afin de préserver leur fertilité avant le début de la chimiothérapie, cette technique appartient à la pratique médicale courante (7-9). En revanche, les stratégies de préservation de la fertilité chez la femme et l'enfant sont plus récentes et pour certaines, encore expérimentales (10-12). Différentes méthodes pour préserver la fertilité féminine sont envisageables, selon le contexte médical ou thérapeutique, comme la transposition ovarienne, la conservation du tissu ovarien et la conservation d'ovocytes matures obtenus après stimulation ovarienne ou après maturation *in vitro* voire la congélation embryonnaire (13). Ces techniques de préservation de la fertilité sont souvent mal connues des oncologues. Il apparaît essentiel d'informer les praticiens prescripteurs de traitements gonadotoxiques de l'évolution des méthodes de préservation de la fertilité et de leurs indications, afin qu'ils soient en mesure de donner cette information, ou d'orienter leurs patients vers les centres spécialistes en oncofertilité. Une collaboration pluridisciplinaire entre les oncologues et les équipes de médecine et biologie de la reproduction est donc recommandée (6).

Etant donné l'urgence des prises en charge thérapeutiques dès le diagnostic de cancer, l'accès des patients à une préservation de leur fertilité future repose sur l'optimisation de l'organisation au niveau des centres autorisés pour ces méthodes mais aussi sur un circuit d'orientation du patient formalisé et connu de l'ensemble des professionnels.

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer, au niveau de l'ancienne région Haute-Normandie (Eure et Seine-Maritime), les pratiques et les connaissances des gynécologues et médecins prescripteurs de traitements gonadotoxiques, en matière de préservation de la fertilité dans le champ du cancer. L'objectif secondaire sera de mettre en place, si nécessaire, des actions régionales de formation avec l'aide du Réseau Régional de Cancérologie de « Haute-Normandie » (Réseau OncoNormand) et de proposer un circuit de prise en charge adapté des patients jeunes atteints de cancer désirant préserver leur fertilité.

PATIENTS ET METHODES

Entre le 9 mai et le 9 août 2016, nous avons mené une étude prospective par un auto-questionnaire auprès de médecins concernés par la thématique de la préservation de la fertilité chez les patients atteints de cancer.

Le questionnaire se remplissait directement en ligne sur internet grâce à un lien qui était envoyé par e-mail, il était anonyme avec toutefois la possibilité de préciser son identité afin de recevoir les résultats de l'étude. Le questionnaire a ainsi été diffusé par e-mail à l'ensemble des médecins participant aux réunions de concertation pluridisciplinaire de l'Eure et de la Seine Maritime *via* le Réseau Régional de Cancérologie de Haute-Normandie (Réseau Onco-Normand). Il a également été transmis aux membres de la fédération de cancérologie du CHU de Rouen. Enfin, l'auto-questionnaire a été envoyé aux médecins membres du réseau de périnatalité de Normandie, du collège des gynécologues de Normandie et de l'association Rouendométriose. Le questionnaire a été ré-adressé plusieurs fois afin d'augmenter le taux de participation.

Les caractéristiques étudiées chez les médecins participants étaient leur profession, leur tranche d'âge, leur sexe, leur département et leur lieu d'exercice. Les médecins étaient interrogés sur leurs pratiques d'information des patients concernant les risques d'hypofertilité après traitement du cancer ; les possibilités de préservation de la fertilité avant instauration de ces traitements et l'intérêt d'une évaluation de la fertilité à distance des traitements gonadotoxiques. Ils étaient aussi questionnés sur le nombre de patients orientés vers le CECOS du CHU de Rouen en vue de préserver leur fertilité, ainsi que les difficultés rencontrées. Ils devaient répondre à ces questions selon qu'il s'agisse de patients de sexe féminin ou de sexe masculin.

Les différents facteurs pouvant influencer les praticiens à aborder les effets du traitement du cancer sur la fertilité future, étaient étudiés. Les facteurs analysés étaient le sexe et l'âge du patient, la présence d'une maternité ou paternité préexistante, l'existence d'un projet parental actuel ou futur, le

pronostic très péjoratif du cancer, le manque de temps lors de la consultation et le manque de connaissances vis-à-vis des méthodes de préservation de la fertilité.

Les médecins devaient enfin autoévaluer leurs connaissances en oncofertilité. Ils devaient se mettre une note entre 1 (niveau minimal) et 5 (niveau maximal) concernant leurs connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité en oncologie puis sur les différentes techniques de préservation de la fertilité pour chaque sexe : transposition ovarienne, congélation d'embryons, congélation d'ovocytes matures ou maturés *in vitro*, congélation de fragments d'ovaire pour la femme et congélation de spermatozoïdes ou congélation de fragments de testicule pour l'homme. Il leur était aussi demandé d'évaluer leurs connaissances à propos des différents moyens d'exploration de la réserve ovarienne.

Deux questionnaires différents ont été réalisés : l'un destiné aux médecins prenant en charge les adultes et l'autre destiné aux médecins prenant en charge les enfants et adolescents atteints de cancer.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel. Les données qualitatives sont décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages, les données quantitatives par leurs moyennes et écart-types.

RESULTATS

1/ Données socio-démographiques

Avec l'aide des différents réseaux, 540 mails ont pu être envoyés et 107 questionnaires ont été remplis en ligne. Quatre questionnaires ont été complétés par des infirmières et ont donc été exclus de l'analyse car l'étude était destinée uniquement aux médecins. Le questionnaire spécifique destiné aux médecins prenant en charge les enfants et adolescents atteints de cancer a été complété par seulement 7 médecins, nous avons décidé de ne pas analyser ces résultats compte tenu de l'effectif trop réduit. Un total de 96 questionnaires destinés aux médecins s'occupant d'adultes a donc été analysé. Il est difficile d'estimer le taux de participation car certaines personnes pouvaient appartenir à plusieurs réseaux de diffusion et recevoir le questionnaire plusieurs fois. Soixante-six pourcents des médecins ont répondu de façon complète aux questions.

Les médecins ayant répondu au questionnaire en ligne exerçaient en Seine Maritime pour la majorité d'entre eux (89 % des cas), 54 % étaient des hommes et 46 % des femmes. Ils étaient âgés de 30 à 39 ans dans 45 % des cas, de 40 à 49 ans dans 18 % des cas et de 50 à 59 ans dans 22 % des cas ; les autres médecins avaient moins de 30 ans ou plus de 60 ans.

Concernant leur lieu d'exercice, 29 % des médecins travaillaient en CHU, 21% en centre de lutte contre le cancer (CLCC), 31 % en centre hospitalier général, 15 % en établissement privé et 4 % en cabinet.

La population de l'étude était composée de 30 gynécologues-obstétriciens (31 %), de 13 oncologues médicaux (14 %), de 5 hématologues (5 %), de 11 urologues (11 %), de 14 chirurgiens (15 %) dont 6 n'ayant pas détaillé leur spécialité et de 11 spécialistes médicaux (11 %). Douze participants (13 %) n'ont pas précisé leur spécialité médicale (figure 1).

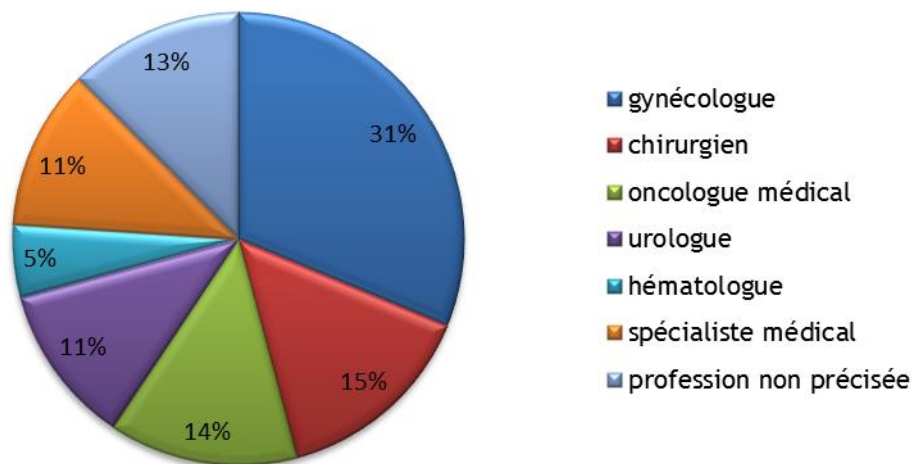


Figure 1 : Répartition des spécialités des médecins interrogés.

2/ Information du patient

Parmi les 54 médecins prenant en charge des *hommes adultes* atteints de cancer et ayant répondu à la question, 37 % ($n = 20$) informaient toujours leurs patients des risques d'hypofertilité liés aux traitements, 26 % ($n = 14$) le faisaient souvent, 26 % ($n = 14$) rarement et 11 % ($n = 6$) jamais. Pour les 82 praticiens prenant en charge des *femmes adultes* ayant un cancer, 41 % ($n = 34$) informaient toujours les patientes de la gonadotoxicité des traitements, 30 % ($n = 25$) le faisaient souvent, 20 % ($n = 16$) rarement et 9 % ($n = 7$) jamais (figure 2).

L'information concernant les risques d'hypofertilité liés aux traitements gonadotoxiques était délivrée lors de la consultation d'annonce du cancer (48%) ou avant l'instauration du traitement (51%).

Concernant les possibilités de préservation de la fertilité avant traitement chez les *hommes adultes*, 38 % ($n = 21$) des médecins informaient toujours leurs patients, 29 % informaient souvent ($n = 12$), 27 % rarement ($n = 15$), et 13 % jamais ($n = 7$). A propos de la même information chez les *femmes adultes*, 41 % des médecins ($n = 32$) en parlaient toujours aux patientes, 29 % ($n = 23$) souvent, 22 % ($n = 17$) rarement et 9 % ($n = 7$) jamais (figure 2).

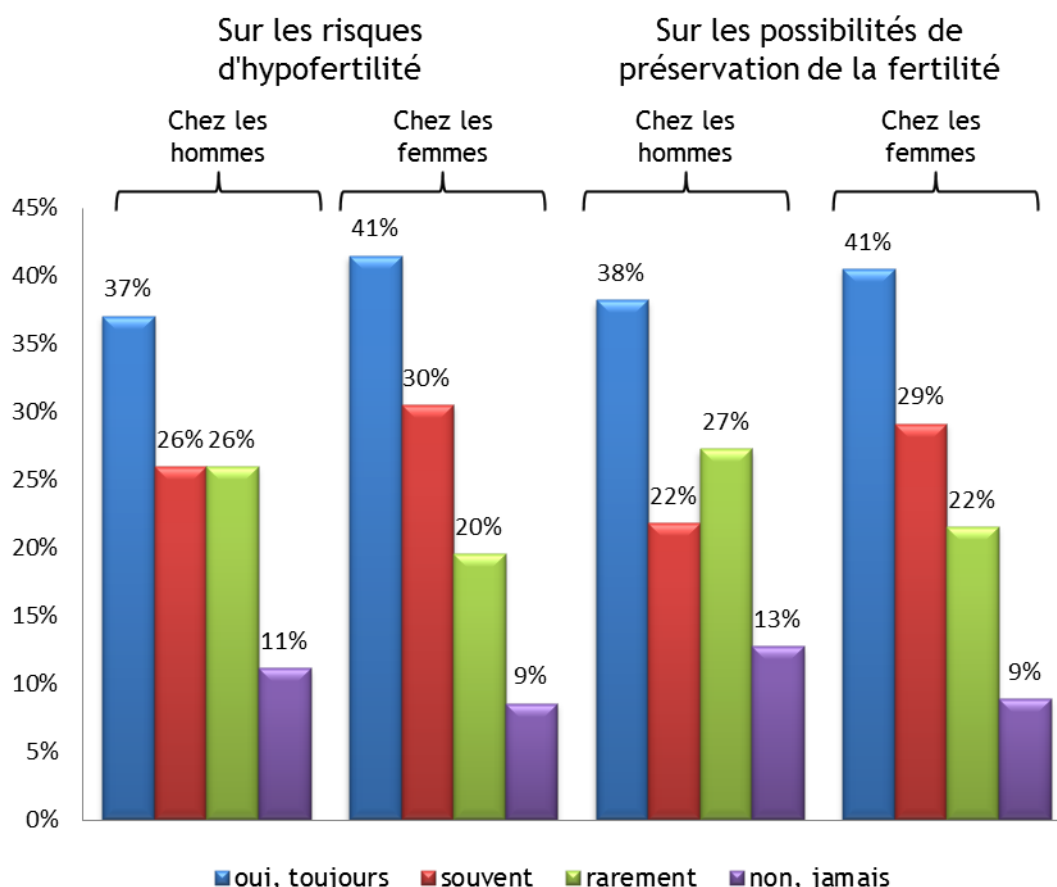


Figure 2 : *Evaluation des médecins concernant l'information délivrée aux patients (hommes ou femmes) sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements du cancer et sur les possibilités de préservation de leur fertilité.*

Au total, 88 % des médecins interrogés n'avaient pas à leur disposition en consultation de support d'information sur la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer destiné au patient. Seuls 12 % possédaient une plaquette d'information ou une adresse de site internet à fournir à leurs patients.

3/ Facteurs influençant les médecins à aborder les effets du traitement sur la fertilité future

Pour 43 % des médecins prenant en charge des hommes et des femmes atteints de cancer, le sexe du patient n'influçait pas du tout l'information qu'ils donnaient aux patients sur les conséquences des traitements sur la fertilité future, le sexe les influçait peu dans 22 %, moyennement dans 18 % et beaucoup dans 18% des cas (figure 3).

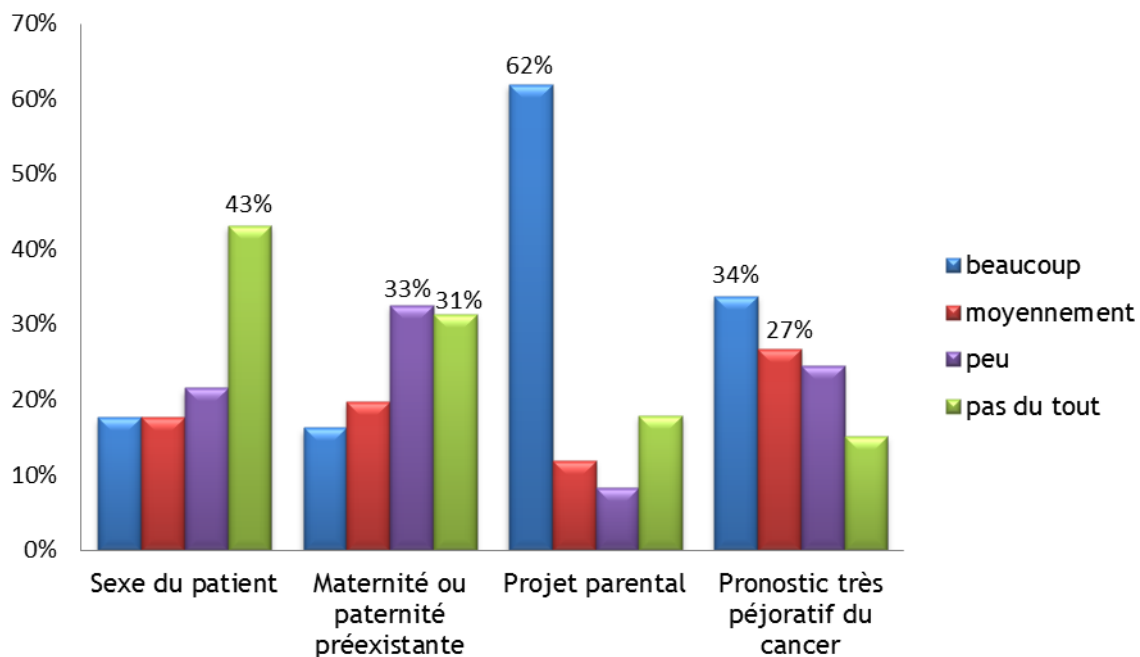


Figure 3 : *Influence de certains facteurs pour aborder avec les patients les effets gonadotoxiques des traitements du cancer*

L'âge de la femme modifiait l'information délivrée par le médecin sur les effets gonadotoxiques des traitements dans 98% des cas ; la limite supérieure d'âge au-dessus de laquelle les médecins n'informaient pas les patientes était de 45 ans en moyenne. L'âge de l'homme modifiait également l'information délivrée par le médecin dans 80 % des cas avec une limite supérieure d'âge à 55 ans en moyenne.

Pour les patients ayant des enfants, 64 % des médecins disaient ne pas du tout ou peu modifier leur information sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements. En revanche, chez les patients présentant un projet parental actuel ou futur, 62 % des praticiens changeaient beaucoup leur information sur ces risques (figure 3).

Trente-quatre pourcents des médecins trouvaient que le pronostic très péjoratif du cancer les influençait beaucoup dans leur information sur la gonadotoxicité des traitements et 27 % que cela les influençait moyennement (figure 3).

Pour 41 % des médecins, le manque de temps en consultation ne conduit pas du tout à diminuer l'information sur les conséquences des traitements sur la fertilité et pour 30 %, il conduit légèrement à la diminuer. Enfin, le manque de connaissances en oncofertilité n'entraîne pas du tout de diminution de l'information pour 43 % des praticiens et entraîne une légère diminution chez 29 % des médecins (figure 4).

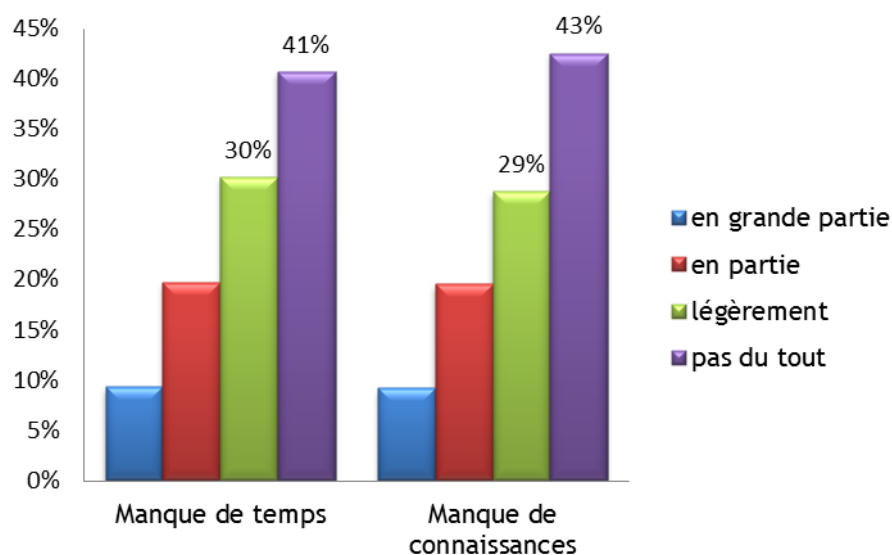


Figure 4 : *Influence de certains facteurs pour aborder avec les patients les effets gonadotoxiques des traitements du cancer*

4/ Parcours du patient

Parmi les médecins ayant répondu à la question, 65 % avaient déjà adressé des patients hommes au CECOS du CHU de Rouen afin d'envisager une préservation de fertilité avant traitement du cancer et 47 % avaient déjà envoyé des patientes femmes. Les praticiens n'ayant jamais adressé de patients au CECOS l'expliquaient par un manque d'informations sur la faisabilité de la préservation de la fertilité dans 23 % des cas ($n = 7$), par l'absence d'indication de préservation de la fertilité dans 49 % des cas ($n = 15$), parce qu'ils estimaient que le sujet devait être abordé par les oncologues dans 16 % des cas ($n = 5$), par refus du patient dans 10 % des cas ($n = 3$) et par difficultés de prise de rendez-vous dans 3 % des cas ($n = 1$).

Respectivement 6 % et 9 % des médecins avaient déjà adressé des patients hommes et des patients femmes pour une préservation de la fertilité dans le champ du cancer dans une autre structure que le CECOS du CHU de Rouen.

À distance des traitements gonadotoxiques, 6 % des médecins ($n = 3$) déclaraient toujours informer leurs *patients hommes* de l'intérêt d'une évaluation de la fertilité via un spermogramme de contrôle, 20 % ($n = 10$) les informaient souvent, 33 % ($n = 16$) rarement, et 41 % ($n = 20$) jamais (figure 5). Concernant les *patientes femmes*, 10 % des médecins ($n = 7$) les informaient toujours de l'intérêt d'une évaluation de leur fonction ovarienne, 19 % ($n = 14$) les informaient souvent, 29 % ($n = 21$) rarement, et 42 % ($n = 30$) jamais (figure 5).

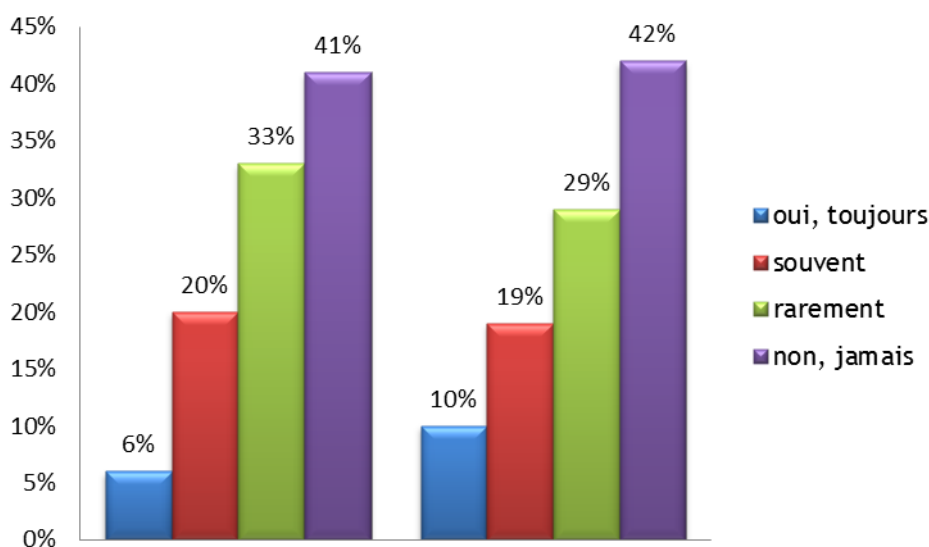


Figure 5 : *Evaluation des médecins concernant l'information délivrée aux patients (hommes ou femmes) sur l'intérêt d'une évaluation de leur fertilité à distance des traitements gonadotoxiques.*

5/ Connaissances des médecins en oncofertilité

Les médecins devaient ensuite s'attribuer une note entre 1 et 5 concernant leurs connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité en oncologie ; leur note moyenne était de $2,7 \pm 1,3$ pour les *patients hommes* et de $2,7 \pm 1,2$ pour les *patientes femmes*.

Ils étaient ensuite interrogés sur leurs connaissances à propos des techniques de préservation de la fertilité féminine ; les notes moyennes (entre 1 et 5) étaient de $2,6 \pm 1,3$ pour la transposition ovarienne, de $2,7 \pm 1,3$ pour la congélation embryonnaire, de $2,8 \pm 1,3$ pour la congélation d'ovocytes matures, de $2,4 \pm 1,3$ pour la congélation d'ovocytes maturés *in vitro* et de $2,5 \pm 1,3$ pour la congélation de fragments d'ovaire. Concernant les méthodes de préservation de la fertilité masculine, les notes moyennes étaient de $3,2 \pm 1,3$ pour la congélation de spermatozoïdes et de $2,3 \pm 1,2$ pour la congélation de fragments de testicule.

A propos de l'évaluation de la fonction ovarienne, 44 % des praticiens estimaient ne pas du tout connaître l'hormone anti mullerienne, 35 % ne connaissaient pas du tout l'exploration hormonale comprenant FSH, LH et 17 β œstradiol à J2-J3 du cycle et 40 % ne connaissaient pas le compte des follicules antraux à J4-J5 du cycle.

DISCUSSION

Information délivrée aux patients sur les risques d'hypofertilité et les possibilités de préservation de leur fertilité

L'hypofertilité doit être abordée et discutée comme les autres effets secondaires potentiels des traitements du cancer. Le praticien a une obligation d'information sur le risque d'infertilité définitive. Cela est rappelé dans le Plan Cancer 2014-2019 dans son action 8.1, il souligne l'importance de « systématiser l'information des patients (...) sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité ». Dans notre étude, 37% des médecins disaient n'informer que rarement voire jamais leurs patients hommes du risque d'hypofertilité après le traitement du cancer et 29% ne le faisaient que rarement ou jamais pour les patientes femmes. Dans une enquête similaire réalisée en 2012 en région PACA-Corse (14), les résultats étaient encore plus inquiétants avec 46 % des médecins qui disaient n'informer que rarement voire jamais du risque d'hypofertilité et plus de la moitié des praticiens n'avaient pas adressé de patients en consultation d'oncofertilité dans les 6 derniers mois. Dans une autre étude française (15), les risques sur la fertilité n'étaient abordés en consultation avec les patientes de moins de 37 ans atteintes de cancer du sein que dans 11,5% des cas.

Des études ont été menées directement auprès des patients atteints de cancer, elles mettent en évidence un défaut d'information ressenti par les patients concernant leur fertilité après traitement (16-21). Ainsi, Mancini et al. (18) ont évalué l'information des patients deux ans après le traitement du cancer, 30 % des femmes et 13 % des hommes déclaraient ne pas avoir été informés du tout sur les risques d'hypofertilité avant le début du traitement gonadotoxique. Quand l'information était fournie, les patientes atteintes de cancer du sein n'en étaient pas satisfaites en termes de qualité et de quantité (22,23). Il faut tout de même noter que la plupart des études sont des reports rétrospectifs par les oncologues ou par les patientes guéries.

En ce qui concerne les possibilités de préservation de la fertilité avant traitement gonadotoxique, seulement 18% des médecins informaient toujours les patients (14) contre 38% pour les patients hommes et 41% pour les patientes femmes dans notre enquête. Il est difficile de dire si cette différence est liée à une amélioration des pratiques d'information avec le temps ou s'il s'agit d'un biais dans les réponses des participants de notre étude. Néanmoins, le recours aux techniques de préservation de la fertilité est encore très faible en France. Lors de la deuxième enquête nationale menée par l'INCa en 2012 (24), seuls 15,8% des hommes ont effectué une conservation de spermatozoïdes avant la réalisation du traitement de leur cancer. Chez les femmes, les taux sont encore plus faibles avec 2,2% ayant bénéficié d'une conservation de tissu ovarien, d'ovocytes ou d'embryons avant de débiter leur traitement.

Intérêt porté par les patients sur leur fertilité

Les évolutions de la société mènent à un recul de l'âge de la première grossesse. Ainsi, selon les données de l'INSEE concernant la France, l'âge moyen à l'accouchement est de 30,4 ans en 2015 et les femmes avaient, en moyenne en 2010, leur premier enfant à 28 ans, soit quatre ans plus tard qu'à la fin des années 1960. Cela augmente le nombre de femmes souhaitant des grossesses à un âge plus avancé ; les personnes n'ayant pas commencé ou terminé leur projet parental lors de la survenue d'un cancer seront donc plus nombreuses. Dans un auto-questionnaire adressé aux personnes de moins de 45 ans deux ans après le diagnostic de cancer (24), 36,9 % des hommes et 31,9 % des femmes déclaraient qu'ils avaient un désir d'enfant au moment du diagnostic de cancer. Ces projets étaient plus fréquents chez les sujets les plus jeunes atteignant 75,1 % chez les moins de 35 ans vivant en couple, mais n'ayant pas encore d'enfant.

Les jeunes patients atteints de cancer sont donc en demande d'informations sur les conséquences des traitements sur leur fonction gonadique et sur leur capacité à procréer. Cependant, les études interrogeant les patients rapportent la plainte de ceux-ci face à un manque d'information sur le caractère gonadotoxique des traitements du cancer et sur les moyens de préserver la fertilité (18,20,21,23,25). Selon Huyghe et al. (26), 20 à 30 % des femmes souhaiteraient

disposer de plus d'informations sur le risque d'insuffisance ovarienne prématurée et sur les conséquences possibles sur la santé des enfants.

La question de la fertilité va jusqu'à influencer le choix des patients dans les décisions thérapeutiques (22,27). Aux États-Unis, l'étude de Ruddy et al., en 2014 (27), rapporte que sur les 620 patientes interrogées, du fait du risque d'infertilité, 4 (1 %) ont refusé le traitement par chimiothérapie, 12 (2 %) ont préféré un protocole de chimiothérapie adapté à leur désir de maternité, 19 (3 %) ont refusé le traitement par hormonothérapie et 71 (11 %) ont souhaité réduire la durée du traitement par hormonothérapie à moins de 5 ans.

Partridge et al. estiment que 70% des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteront un enfant après la fin de leur traitement (28). Une autre étude (24) rapporte que 33,5 % des hommes et 19,6 % des femmes interrogés deux ans après le diagnostic de cancer, désirent avoir un enfant dans le futur. Lorsqu'on leur demande si la maladie a eu un impact sur leur projet d'enfants, une majorité (76,5 % des hommes et 63,4 % des femmes) déclare que non. Les facteurs associés à un projet parental sont les mêmes chez les hommes et chez les femmes, à savoir un âge plus jeune et un nombre d'enfants inférieur à 2. Aucune des variables caractérisant le cancer (localisation, gravité) n'influençait le projet parental (29). En regroupant hommes et femmes, le seul autre facteur prédictif du projet d'enfant est un désir d'enfant déjà présent au moment du diagnostic.

Lorsque des techniques de préservation de la fertilité ont pu être réalisées avant les traitements gonadotoxiques, la décision de concevoir un enfant reste un choix familial. En cas d'hypofertilité liée aux traitements, celle-ci sera responsable de difficultés psychosociales majeures. Les femmes ayant été traitées pour un cancer sont très attachées à l'idée d'avoir un enfant biologique. Même si elles savent qu'elles pourraient avoir recours à l'adoption (30), à un don de gamète et selon leur nationalité à une gestation pour autrui, la majorité privilégie bien plus l'option d'une descendance naturelle (31).

Pour les praticiens, il est difficile, voire impossible, d'apprécier l'importance que portent les patients à la préservation de la fertilité tant que la question ne leur est pas ouvertement posée car beaucoup de patients ne prennent pas l'initiative d'aborder le sujet. Après information, il convient alors de discuter avec le patient et son conjoint s'il est en couple, des possibilités de préservation de sa fertilité et des techniques à mettre en œuvre.

Connaissances des médecins en oncofertilité

Nous avons vu que l'information délivrée aux patients sur les risques d'hypofertilité liée aux traitements était insuffisante, cela peut être expliqué par un manque de connaissances des praticiens prescripteurs de traitements gonadotoxiques. Ainsi, dans l'étude britannique de King et al. (32), 27 % des oncologues interrogés déclaraient ignorer que le système de santé anglais proposait une filière de préservation de la fertilité et 21 % se jugeaient insuffisamment informés dans ce domaine, ce qui les gênait à aborder le sujet de la fertilité. Dans notre étude, le manque de connaissances vis-à-vis des indications et techniques de préservation de la fertilité conduisait 29% des médecins à diminuer ou à omettre l'information sur les effets du traitement sur la fertilité future. Dans une autre étude française (14), 58% des médecins déclarant rencontrer des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité, l'étaient par manque de connaissances dans le domaine.

Ce manque de connaissances des praticiens se traduit également dans notre étude par la note moyenne de 2,7 (sur une échelle entre 1 et 5) qu'ils se sont attribués concernant leurs connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité en oncologie, cette note moyenne était identique pour les patients hommes et femmes. Préaubert et al. (14) retrouvaient une différence concernant les connaissances des praticiens sur les techniques proposées chez l'homme ou la femme ($5 \pm 2,8$ sur 10 pour les techniques proposées chez l'homme versus $3,7 \pm 2,4$ sur 10 pour celles proposées chez la femme). Cette différence en fonction du sexe se retrouve indirectement dans nos résultats. En effet, la technique de congélation des spermatozoïdes est la plus connue des médecins interrogés (note de 3,2 sur une échelle de 1 à 5 contre 2,3 à 2,8 pour les

autres techniques). Des oncologues britanniques (33) pensent être au courant des techniques de conservation de spermatozoïdes mais ils savent peu de choses concernant les autres techniques plus récentes telles que la conservation de tissu testiculaire ou ovarien. Cette différence de connaissances entre les techniques de préservation de la fertilité féminine et masculine est peu étonnante. En effet, la conservation de spermatozoïdes est une technique simple, non invasive, et utilisée de manière courante depuis de nombreuses années (7-9,34), tandis que la préservation de la fertilité chez la femme fait appel à des techniques invasives récentes et appartenant encore pour certaines au domaine de la recherche : conservation d'ovocytes par vitrification, FIV en urgence et congélation d'embryons, conservation de cortex ovarien, maturation ovocytaire *in vitro* (10,11,13,35,36). La conservation de tissu ovarien s'effectue dans le but d'une éventuelle autogreffe ultérieure, en cas d'insuffisance ovarienne installée. Cette technique n'est appliquée à l'humain que depuis une quinzaine d'années (37,38). Les deux premières naissances après greffe en position orthotopique ont été publiées en 2004 et 2005 (39,40). Plus de soixante naissances ont depuis été obtenues dans le monde, naturellement ou après stimulation hormonale. Cette technique de congélation de cortex ovarien peut s'organiser rapidement sans différer le traitement du cancer et peut s'effectuer alors qu'une chimiothérapie a déjà eu lieu. C'est surtout la seule technique pouvant être proposée chez la jeune fille pré-pubère (41-44).

Protéger la fertilité des enfants atteints de cancer doit être un enjeu majeur de leur prise en charge. En effet, en France, 80 % des enfants qui vont développer un cancer avant l'âge de 15 ans survivront (45). Chez la fille pré-pubère, on peut donc proposer une congélation de tissu ovarien. Un des inconvénients est que les ovocytes congelés sont immatures, il faudra donc une maturation *in vivo* (en passant par l'autogreffe) ou bien *in vitro* des ovocytes immatures. Ces deux techniques relèvent encore du domaine de la recherche (12,46).

Chez le garçon pré-pubère, la préservation de la fertilité implique le prélèvement et la conservation de pulpe testiculaire pour prélever des spermatogonies souches (42). Trois techniques d'utilisation des cellules souches

après cryoconservation de spermatogonies font toujours l'objet de recherche : l'injection directe de cellules souches en suspension dans les tubes séminifères ou dans le *rete testis*, la greffe de fragments de pulpe testiculaire et la maturation *in vitro* des spermatogonies jusqu'à l'obtention de cellules haploïdes pouvant être utilisées en ICSI (47,48).

Comme nous l'avons vu, la démarche de préservation de la fertilité chez l'enfant fait encore partie du domaine de la recherche. Les connaissances des médecins en oncofertilité pédiatrique sont donc souvent insuffisantes, comme en témoigne l'étude de Préaubert et al. (14) avec une note moyenne à $1,3 \pm 2$ sur 10 fixée par les médecins eux-mêmes, sur leurs connaissances sur les techniques et indications de préservation de la fertilité chez l'enfant. Dans notre étude, nous avons prévu un questionnaire spécifique destiné aux médecins oncopédiatres, seules 7 réponses ont été obtenues, ce nombre étant trop faible, nous n'avons pas analysé les résultats. Une préservation de leur fertilité n'est pas souvent proposée aux enfants, de même qu'aux adolescents (49-51). Pourtant, la demande des parents est réelle (48,52). Il est important de proposer une préservation de tissus gonadiques aux enfants traités pour un cancer car ils seront demandeurs d'une Assistance Médicale à la Procréation dans 20 ou 30 ans, laps de temps permettant d'espérer de nombreux progrès dans l'utilisation des tissus germinaux prélevés.

L'information des équipes prenant en charge les jeunes patients atteints de cancer, sur l'évolution des méthodes de préservation de la fertilité et leurs indications, est essentielle afin que les médecins soient en mesure de donner cette information, ou d'orienter leurs patients vers les médecins spécialistes de la reproduction.

Facteurs influençant les médecins à aborder les effets du traitement sur la fertilité future

De façon assez logique, le manque de connaissances du médecin vis-à-vis des moyens de préservation de la fertilité va le conduire à moins aborder le sujet de la fertilité (14,32). Les données concernant le risque d'hypofertilité selon les

différents protocoles de chimiothérapie ne sont pas toujours disponibles ou concordantes, ce qui rend l'information plus difficile pour le médecin.

D'autres facteurs vont influencer le médecin. Parmi des soignants interrogés et s'occupant de patientes ayant un cancer du sein, 78 % étaient influencés dans leur information par l'âge de la patiente, 37,9 % par l'extension tumorale, 37,3 % par le retard à démarrer la chimiothérapie du fait des techniques de préservation, 33,5 % par une maternité préexistante, 24,7 % par le statut marital et 22,6 % par le caractère hormonosensible de la tumeur (32). Dans notre étude, nous retrouvons des résultats similaires concernant l'âge des patients et l'existence d'une maternité ou paternité chez le patient.

Dans l'étude de Chirol et al. (15), le seul facteur influençant le médecin à aborder le sujet de la fertilité avec des patientes atteintes de cancer du sein était le désir de grossesse exprimé par la patiente ($p = 0,026$) ; cependant, ni l'âge ($p = 0,85$), ni le fait que la patiente soit accompagnée ($p = 0,25$), ni le statut conjugal ($p = 0,35$), ni le nombre d'enfants ($p = 0,84$) n'influençaient le médecin. Dans notre étude, 62 % des praticiens modifiaient beaucoup leur information sur les risques d'hypofertilité chez les patients présentant un projet parental actuel ou futur.

Dans une autre étude, *via* un auto-questionnaire adressé aux personnes de moins de 45 ans deux ans après le diagnostic de cancer (24), les caractéristiques d'un groupe de patients à qui avait été proposé une technique de préservation de la fertilité ont été analysées. Seuls les hommes atteints de lymphome malin non hodgkinien se voyaient proposer de façon plus importante une conservation de spermatozoïdes. Cela peut indiquer une plus grande sensibilisation des hématologues à ces procédures mais cela souligne également le risque d'infertilité fréquent chez ces patients qui, contrairement aux patients atteints de tumeurs solides, ne peuvent jamais bénéficier d'un traitement chirurgical isolé. Ni le sexe, ni les principales caractéristiques démographiques (âge, enfants préalables, vie en couple et projet d'enfant avant diagnostic), ni les caractéristiques du lieu de résidence (région, index de désavantage du lieu de résidence) n'influençaient la fréquence des propositions de préservation de la fertilité.

Dans notre étude, une assez faible différence de genre a été mise en évidence concernant l'information aux patients puisque 65 % des médecins se disaient pas du tout ou peu influencer par le sexe du patient. Cette comparaison hommes / femmes est de toute manière difficile à interpréter du fait de cancers de localisations différentes pouvant entraîner des risques d'infertilité très hétérogènes. On aurait pu s'attendre à une influence plus importante du sexe du patient avec une information moindre chez la femme du fait du caractère plus récent et innovant des techniques de préservation de la fertilité féminine.

Face à un patient au pronostic très péjoratif, la question de la fertilité peut également être difficile à aborder et ne pas sembler être la priorité. Ainsi, 61% des médecins de notre étude étaient beaucoup ou moyennement influencer par le pronostic très péjoratif du cancer.

Enfin, dans notre étude, le manque de temps en consultation ne semble pas être un facteur limitant dans les explications sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements du cancer.

Intérêt d'un suivi de la fertilité des patients

Chez la femme, la chimiothérapie et la radiothérapie vont avoir une toxicité directe sur les follicules en cours de croissance, expliquant la survenue rapidement après le début des traitements du cancer, d'une aménorrhée chimio-induite initiale. En parallèle, ces traitements entraînent une atrophie des follicules primordiaux responsable d'une perte folliculaire pouvant conduire à une insuffisance ovarienne prématurée ultérieure avec un arrêt complet et définitif des règles (53). La plupart du temps, l'aménorrhée chimio-induite est transitoire et une reprise d'activité ovarienne est observée dans un délai de plusieurs mois après la fin des traitements. Si l'aménorrhée persiste plus de 2 ans après la fin des traitements, les chances de récupération deviennent faibles (54).

Le retour des cycles après chimiothérapie est un marqueur très insuffisant d'évaluation de la fertilité féminine après chimiothérapie. Le compte des follicules

antraux et les marqueurs biologiques que sont la FSH, l'œstradiol et l'AMH semblent bien plus performants pour dépister une insuffisance ovarienne débutante après traitement gonadotoxique (3,4,55-57). Par exemple, chez 20 patientes ayant eu un cancer du sein et récupéré des cycles 1 an après la fin de leur chimiothérapie, le CFA médian et l'AMH sérique étaient significativement diminués comparativement à des femmes contrôles n'ayant pas reçu de chimiothérapie (6 *versus* 9,5 follicules, $p = 0,004$; 0,43 *versus* 1,35 ng/mL, $p = 0,0004$, respectivement) (58). Le dosage d'AMH a l'avantage de pouvoir être réalisé à tout moment du cycle contrairement aux dosages de la FSH et de l'œstradiol qui doivent être effectués en début de cycle (J2-J3), sa sensibilité est également meilleure pour diagnostiquer une baisse de la réserve ovarienne (59,60).

La gonadotoxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie dépendent de la molécule utilisée, des doses administrées, du nombre de cures, du site d'irradiation mais aussi de l'âge des patientes (11). Elle varie aussi avec la réserve folliculaire initiale de la patiente avant le début du traitement (61,62). Concernant les types de chimiothérapie, les agents alkylants tels que le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le busulfan, le melphalan et la procarbazine sont maintenant bien connus pour leur forte gonadotoxicité mais le témozolomide, qui appartient aussi à la classe des alkylants, n'aurait pas une gonadotoxicité aussi importante (63). La toxicité ovarienne de la plupart des thérapies ciblées (anti-angiogéniques, inhibiteurs de tyrosine kinase, etc.) reste aussi à évaluer. Il existe enfin différentes associations de molécules qui n'ont pas toujours été étudiées. Compte tenu de tous ces paramètres, il est donc encore souvent difficile de prédire la gonadotoxicité exacte d'un traitement, de poser les indications de préservation de la fertilité et de renseigner la patiente sur sa fertilité future. Il apparaît nécessaire d'améliorer encore nos connaissances dans ce domaine, cela devra passer par de grandes études prospectives avec évaluation de la réserve ovarienne de base avant l'instauration des traitements gonadotoxiques puis à différentes échéances au cours et à distance des traitements. Cette évaluation devra passer par l'analyse des marqueurs biologiques (FSH, œstradiol et AMH principalement) et du compte des follicules antraux. Ces examens qui sont très importants, étaient pourtant peu connus des médecins de notre étude puisque 44 % estimaient ne pas du tout

connaître l'AMH, 35 % le bilan hormonal comprenant FSH, LH et œstradiol à J2-J3 du cycle et 40 % le compte des follicules antraux.

Le suivi de la fonction ovarienne des patientes permettra de les informer d'une éventuelle insuffisance ovarienne au décours des traitements : (i) Si la patiente n'a pas de projet de grossesse immédiat, une stimulation ovarienne avec vitrification d'ovocytes matures pourra lui être proposée (64,65). Cette prise en charge est indispensable si la patiente n'a pas bénéficié d'une technique de préservation de la fertilité avant le début des traitements gonadotoxiques. La vitrification ovocytaire post cancer peut aussi être réalisée en complément d'une congélation de tissu ovarien faite initialement ou pour augmenter le nombre d'ovocytes matures déjà conservés. Le délai entre l'arrêt des traitements gonadotoxiques et la mise en route d'une cryopréservation ovocytaire sera discuté pour limiter les potentiels effets mutagènes résiduels sur les ovocytes (65) ; (ii) en revanche, si la patiente présente une insuffisance ovarienne avec un désir de grossesse, le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation via la FIV avec ou sans ICSI, pourra être proposé plus rapidement à la patiente. Lorsqu'une préservation de la fertilité avec congélation d'ovocytes matures a été réalisée initialement, les ovocytes pourront être utilisés après réchauffement, en FIV ICSI, en même temps que les ovocytes « frais ».

Les résultats des techniques d'AMP sont cependant moins bons chez les femmes ayant survécu à un cancer (66), du fait d'une réserve ovarienne plus faible mais aussi à cause d'une fibrose de l'utérus induite par la radiothérapie abdominopelvienne, spinale ou corps entier (67).

Ces consultations avec évaluation de la fonction ovarienne permettraient également un suivi gynécologique spécifique de ces patientes ayant été traitées par radio-chimiothérapie. En effet, d'autres complications que l'hypofertilité peuvent survenir, tels qu'un syndrome climatérique en rapport avec le déficit œstrogénique (68,69) et nécessitant l'instauration d'un traitement hormonal substitutif. En cas d'irradiation pelvienne, les remodelages tissulaires vaginaux à type d'atrophie muqueuse et de sclérose peuvent persister et entraîner sécheresse

vaginale, prurit vulvaire et dyspareunies (67), qu'il est également important de prendre en charge.

Chez l'homme, les cellules germinales en cours de spermatogenèse peuvent subir des altérations plus ou moins profondes voire définitives suite à l'exposition à certains produits de chimiothérapie (70,71). Les agents alkylants sont les plus gonadotoxiques avec une incidence d'azoospermie post-chimiothérapie variant de 70 à 80 % et restant le plus souvent définitive. Là aussi, la gonadotoxicité va dépendre de l'âge du patient et de la dose totale (70). A distance des traitements du cancer, une spermatogenèse peut ainsi subsister de manière partielle (oligozoospermie plus ou moins sévère) voire totale (normospermie). Comme chez la femme, il semble donc important de proposer une évaluation de la fonction gonadique via un spermogramme de contrôle, au minimum 12 mois après la fin des traitements (72,73). Les patients pourront être informés de leur fertilité et en cas de projet de grossesse avec leur partenaire, ils pourront être orientés vers une prise en charge en AMP si cela semble nécessaire : (i) si récupération même partielle de la spermatogenèse, les résultats des techniques d'AMP avec « sperme frais » ne sont a priori pas altérés (74,75) ; si azoospermie persistante, si le patient a pu bénéficier d'une préservation de sa fertilité par congélation de spermatozoïdes avant le début des protocoles gonadotoxiques, les spermatozoïdes conservés pourront être utilisés avec des techniques d'AMP (soit inséminations artificielles, soit FIV assistée d'une ICSI) qui ont de bons résultats (75,76). En l'absence de préservation de la fertilité, une extraction chirurgicale de spermatozoïdes testiculaires suivie d'ICSI peut être proposée avec des taux de succès (spermatozoïdes retrouvés dans 37 % des cas) tout à fait acceptables (77).

Chez la femme comme chez l'homme, l'évaluation de la fertilité après le traitement du cancer, qu'il y ait eu préservation de la fertilité ou non, doit donc être une préoccupation importante des médecins. Dans notre étude, peu de médecins informaient toujours les patients de l'intérêt d'une évaluation de leur fonction gonadique à distance des traitements gonadotoxiques (respectivement 6 % pour les patients hommes et 10 % pour les patientes femmes).

Limites de l'étude

Le questionnaire de notre étude devait être complété par les médecins directement sur internet, après que le lien leur ait été envoyé par mail. Ce mode de réponse au questionnaire a pu freiner certains médecins car peut-être trop complexe pour eux. Ainsi, la classe d'âge de médecins la plus représentée dans notre étude était celle des jeunes médecins âgés de 30 à 39 ans (45 %).

Notre population était constituée par une majorité de gynécologues (31 %), ce qui peut expliquer les résultats similaires en termes de connaissances concernant les indications et techniques de préservation de la fertilité féminine et masculine. Peu d'hématologues (5 %) ont répondu au questionnaire, c'est un facteur limitant dans l'interprétation de nos résultats car les leucémies aiguës ainsi que les lymphomes, hodgkiniens ou non hodgkiniens, représentent environ 30 à 40% du recrutement d'un centre de préservation de la fertilité (54,78).

L'information aux patients concernant les risques d'hypofertilité liés aux traitements du cancer et les possibilités de préservation de la fertilité était délivrée plus fréquemment par les médecins de notre étude, en comparaison à d'autres études (14,15,18). Cela peut s'expliquer par une amélioration des pratiques d'information avec le temps mais aussi par un biais d'autosélection c'est dire que les médecins ayant pris le temps de répondre au questionnaire sur internet étaient certainement déjà sensibilisés et intéressés par cette thématique et avaient donc de « meilleures » pratiques d'information dans le domaine.

Enfin, il faut souligner que l'effectif de notre étude était faible avec 96 médecins ayant répondu au questionnaire mais seulement 63 l'ont fait de façon complète.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de faire un état des lieux, au sein de l'ancienne région Haute-Normandie, des pratiques d'information et des connaissances des médecins en matière de préservation de la fertilité dans le champ du cancer.

Des améliorations sont à réaliser. Tout d'abord, de nouvelles démarches de sensibilisation et d'information des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer vont être mises en œuvre dans la région.

Ensuite, il serait intéressant de développer davantage notre plateforme «Cancer et Fertilité » au sein du portail internet du Réseau Régional de Cancérologie de Haute-Normandie. Celle-ci permet déjà de favoriser l'interaction entre oncologues et médecins de la reproduction, notamment grâce à une fiche de liaison destinée aux oncologues. La plateforme ONCO-PACA-Corse Cancer et Fertilité a été la première créée en France en 2012, elle propose de nombreuses informations destinées aux patients et aux professionnels de santé sur son portail internet, des affiches d'information destinées aux patients mais aussi un numéro régional unique pour faciliter la prise de rendez-vous avant l'instauration d'un traitement gonadotoxique. Une récente enquête a montré une amélioration globale des pratiques en oncofertilité parmi des médecins exerçant dans la région PACA, trois ans après la mise en place de la plateforme (14,79). Par ailleurs, une eRCP nationale Cas Complexes Oncofertilité vient d'être créée en 2016, afin de mieux prendre en charge les cas difficiles de préservation de la fertilité.

Enfin, il nous semble important de mettre en place des consultations spécialisées après-cancer de suivi plus systématisées afin d'évaluer la fertilité des patients suite aux traitements oncologiques. Cela permettra d'améliorer les connaissances sur la gonadotoxicité des traitements mais aussi de conseiller au mieux les patientes ayant un désir d'enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meiorow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. déc 2010;53(4):727-39.
2. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J. [Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist]. *Bull Cancer* (Paris). juill 2011;98(7):741-51.
3. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2003;88(11):5307-14.
4. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril*. nov 2008;90(5):1635-9.
5. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. nov 2011;96(11):1692-9.
6. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2917-31.
7. Stahl PJ, Stember DS, Mulhall JP. Options for fertility preservation in men and boys with cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2012;732:29-39.
8. Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril*. août 2011;96(2):286-90.
9. Trost LW, Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. *Curr Treat Options Oncol*. juin 2012;13(2):146-60.
10. Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 2011;75(4):409-19.
11. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2010;28(32):4831-41.
12. Wallace WHB. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer*. 15 mai 2011;117(10 Suppl):2301-10.
13. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. [Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2016;45(5):424-44.
14. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. [Fertility preservation among patients with cancer: report of a French regional practical experience]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2013;42(3):246-51.
15. Chirol A, Debled M, Fournier M, Papaxanthos A, Hoppe S, Brouste V, et al. [Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?]. *Bull Cancer* (Paris). juin 2015;102(6):489-96.
16. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract*. juin 2012;6(2):200-9.

17. Penrose R, Beatty L, Mattiske J, Koczwara B. Fertility and cancer--a qualitative study of Australian cancer survivors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juin 2012;20(6):1259-65.
18. Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti J-P. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril*. nov 2008;90(5):1616-25.
19. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*. oct 2004;13(10):689-99.
20. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2005;23(4):766-73.
21. Corney RH, Swinglehurst AJ. Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. *Psychooncology*. janv 2014;23(1):20-6.
22. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 oct 2004;22(20):4174-83.
23. Thewes B, Meiser B, Taylor A, Phillips KA, Pendlebury S, Capp A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):5155-65.
24. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer, chapitre 20 Projets parentaux et préservation de la fertilité. Collection Études et enquêtes, INCa, juin 2014.
25. Kirkman M, Stern C, Neil S, Winship I, Mann GB, Shanahan K, et al. Fertility management after breast cancer diagnosis: a qualitative investigation of women's experiences of and recommendations for professional care. *Health Care Women Int*. 2013;34(1):50-67.
26. Huyghe E, Sui D, Odensky E, Schover LR. Needs assessment survey to justify establishing a reproductive health clinic at a comprehensive cancer center. *J Sex Med*. janv 2009;6(1):149-63.
27. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2014;32(11):1151-6.
28. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. déc 2007;16 Suppl 2:S175-181.
29. Mancini J, Rey D, Préau M, Le Corroller-Soriano AG, Moatti J-P. Barriers to procreational intentions among cancer survivors 2 years after diagnosis: a French national cross-sectional survey. *Psychooncology*. janv 2011;20(1):12-8.
30. Rosen A. Third-party reproduction and adoption in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):91-3.
31. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 15 août 1999;86(4):697-709.
32. King JW, Davies MC, Roche N, Abraham JM, Jones AL. Fertility preservation in women undergoing treatment for breast cancer in the UK: a questionnaire study. *The Oncologist*. 2012;17(7):910-6.

33. Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer*. 30 avr 2013;108(8):1602-15.
34. Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, Sibert L, Vannier JP, Mazurier S, et al. Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2009;24(1):37-44.
35. Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevade S, le Parco S, Fanchin R, Frydman N. Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. *Fertil Steril*. juin 2012;97(6):1260-8.
36. Grynberg M, Hesters L, Bénard J, Trèves R, Fanchin R, Frydman R, et al. [In vitro maturation of oocytes: an option for fertility preservation in women]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2011;40(2):103-8.
37. Oktay K, Newton H, Aubard Y, Salha O, Gosden RG. Cryopreservation of immature human oocytes and ovarian tissue: an emerging technology? *Fertil Steril*. janv 1998;69(1):1-7.
38. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA J Am Med Assoc*. 26 sept 2001;286(12):1490-3.
39. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 16 oct 2004;364(9443):1405-10.
40. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 21 juill 2005;353(3):318-21.
41. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 11 févr 2012;379(9815):588.
42. Poirot C, Schubert B. [Fertility preservation in prepubertal children]. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2011;98(5):489-99.
43. de Lambert G, Poirot C, Guérin F, Brugières L, Martelli H. [Preservation of fertility in children with cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2015;102(5):436-42.
44. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. août 2015;32(8):1167-70.
45. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol*. mai 2013;30(4):291-306.
46. Jadoul P, Dolmans M-M, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*. déc 2010;16(6):617-30.
47. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum Reprod Update*. juin 2010;16(3):312-28.
48. Ginsberg JP, Carlson CA, Lin K, Hobbie WL, Wigo E, Wu X, et al. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2010;25(1):37-41.

49. Glaser AW, Phelan L, Crawshaw M, Jagdev S, Hale J. Fertility preservation in adolescent males with cancer in the United Kingdom: a survey of practice. *Arch Dis Child*. août 2004;89(8):736-7.
50. Heath JA, Stern CJ. Fertility preservation in children newly diagnosed with cancer: existing standards of practice in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 20 nov 2006;185(10):538-41.
51. Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, Chan S, Woodruff TK, Brannigan RE. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet*. mars 2011;28(3):269-77.
52. van den Berg H, Repping S, van der Veen F. Parental desire and acceptability of spermatogonial stem cell cryopreservation in boys with cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2007;22(2):594-7.
53. Rousset-Jablonski C, Giscard d'Estaing S, Bernier V, Lornage J, Thomas-Teinturier C, Aubier F, et al. [Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer]. *Bull Cancer* (Paris). août 2015;102(7-8):602-11.
54. Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T, Ernst E, Loft A, Yding Andersen C. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online*. mars 2013;26(3):272-9.
55. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):4044-6.
56. Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 2003;18(11):2368-74.
57. Anderson RA, Themmen APN, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. oct 2006;21(10):2583-92.
58. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. juill 2010;94(2):638-44.
59. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. juin 2014;20(3):370-85.
60. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Hakvoort-Cammel FG, et al. Anti-Müllerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2007;92(10):3869-74.
61. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. juin 2012;26(3):379-90.
62. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. févr 2010;20(2):280-5.
63. Sitbon Sitruk L, Sanson M, Prades M, Lefebvre G, Schubert B, Poirot C. [Unknown gonadotoxicity chemotherapy and preservation of fertility: example of Temozolomide]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. nov 2010;38(11):660-2.

64. Lunsford AJ, Whelan K, McCormick K, McLaren JF. Antimüllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors. *Fertil Steril.* janv 2014;101(1):227-31.
65. Robin G, Decanter C. [Use of conventional assisted reproductive technologies and history of cancer: what are the results?]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2014;42(1):27-31.
66. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* févr 2012;97(2):381-6.
67. Chargari C, Castadot P, Gillion N, Bauduceau O, Védrine L, Haie-Meder C, et al. [Impact of radiotherapy on fertility in female patients]. *Bull Cancer (Paris).* oct 2009;96(10):1005-11.
68. Wallberg KAR-M, Keros V, Hovatta O. Clinical aspects of fertility preservation in female patients. *Pediatr Blood Cancer.* août 2009;53(2):254-60.
69. Hart R. Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ.* 2008;337:a2045.
70. Gurgan T, Salman C, Demirel A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta.* oct 2008;29 Suppl B:152-9.
71. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;25(2):287-302.
72. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* sept 2013;100(3):673-80.
73. Bujan L, Walschaerts M, Brugnon F, Daudin M, Berthaut I, Auger J, et al. Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* sept 2014;102(3):667-674.e3.
74. Schmidt KLT, Carlsen E, Andersen AN. Fertility treatment in male cancer survivors. *Int J Androl.* août 2007;30(4):413-418-419.
75. Schmidt KLT, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Andersen AN. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2004;19(12):2806-10.
76. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril.* févr 2004;81(2):342-8.
77. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2011;29(12):1607-11.
78. Imbert R, Moffa F, Tsepidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2014;29(9):1931-40.
79. Poster n°P085 aux 21èmes journées de la FFER Plateforme Onco-PACA Corse Cancer et Fertilité : évolution des pratiques 3 ans après sa mise en place L. Preaubert, M Pibarot, J. Saias-Magnan, E. Thibault, P. Bottin, A. Roustau, I. Fatfouta, S. Boukaidi, A. Sespédes, B. Courbière, septembre 2016