



**HAL**  
open science

# Préservation de la fertilité : évaluation des connaissances et des pratiques des médecins ayant une activité oncologique en territoire d'Aquitaine

Mohamed Zizi

► **To cite this version:**

Mohamed Zizi. Préservation de la fertilité : évaluation des connaissances et des pratiques des médecins ayant une activité oncologique en territoire d'Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01676736

**HAL Id: dumas-01676736**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676736v1>**

Submitted on 6 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 3172

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Biologie médicale

Présentée et soutenue publiquement par

**Mohamed ZIZI**

Né le 06 septembre 1986 à Casablanca (MAROC)

**Le 17 octobre 2017**

---

**PRESERVATION DE LA FERTILITE**

**EVALUATION DES CONNAISSANCES ET DES PRATIQUES  
DES MEDECINS AYANT UNE ACTIVITE ONCOLOGIQUE  
EN TERRITOIRE D'AQUITAINE**

---

Directeur de thèse :  
Dr Aline PAPAXANTHOS

**Jury**

Pr Clément JIMENEZ  
Pr Jean PARINAUD  
Pr Yves PEREL  
Dr Vanessa CONRI  
Dr Laurence DIGUE  
Dr Aline PAPAXANTHOS

Président  
Membre  
Membre  
Membre  
Membre  
Membre

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>I - MISE AU POINT SUR LA PRESERVATION DE LA FERTILITE.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Les différentes techniques de préservation de la fertilité.....</b>	<b>9</b>
1.1 Chez la femme.....	9
1.1.1 Injection d'agonistes de la GnRH.....	9
1.1.2 Cryopréservation embryonnaire.....	10
1.1.3 Congélation ovocytaire après stimulation.....	11
1.1.4 Cryopréservation de cortex ovarien .....	13
1.1.5 Congélation ovocytaire après maturation in vitro (MIV).....	14
1.1.6 Transposition ovarienne .....	15
1.2 Chez l'homme .....	16
1.2.1 Congélation de sperme.....	16
1.2.2 Congélation de tissu testiculaire chez le garçon prépubère.....	17
<b>2. La préservation de la fertilité au sein du centre de PF d'Aquitaine .....</b>	<b>20</b>
2.1 Généralités.....	20
2.2 Population cible CPFA .....	20
2.3 Etat des lieux en Aquitaine.....	21
2.3.1 Cancérologie en Aquitaine.....	21
2.3.2 Préservation de la fertilité masculine .....	22
2.3.3 Préservation de la fertilité féminine.....	22
2.4 Prise en charge de la préservation de la fertilité.....	23
2.4.1 Fonctionnement du CPFA.....	23
2.4.2 Moyen d'évaluation de la réserve ovarienne.....	24
2.4.3 Moyen d'évaluation du sperme .....	25
2.4.4 Stratégie de préservation de la fertilité au CPFA .....	25
<b>3. Objectif de l'étude .....</b>	<b>28</b>
3.1 Principal .....	28
3.2 Secondaire .....	28
<b>II - ETUDE .....</b>	<b>29</b>
<b>1. Matériels et méthodes .....</b>	<b>29</b>
1.1 Schéma de l'étude.....	29
1.2 Questionnaires.....	29
1.3 Récupération des données et analyse.....	30
<b>2. Résultats .....</b>	<b>30</b>
2.1 Population .....	30
2.2 Questionnaire pour patients adultes.....	30
2.2.1 Caractéristique de la population.....	30
2.2.2 Pratiques courantes.....	31
2.2.3 Connaissances .....	36
2.2.4 Information .....	37

2.3 Questionnaires pédiatriques .....	37
2.3.1 Caractéristique de la population .....	37
2.3.2 Pratiques courantes.....	37
2.3.3 Connaissances .....	47
2.3.4 Information .....	48
<b>3. Discussion .....</b>	<b>49</b>
3.1 Questionnaires.....	49
3.1.1 Questionnaire pour patients adultes.....	49
3.1.2 Questionnaires pédiatriques.....	53
3.2 Axes d'améliorations et perspectives .....	57
3.3 Limites de l'étude .....	59
3.3.1 Adultes.....	59
3.3.2 Enfants.....	60
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>61</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>68</b>
<b>Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>97</b>

# LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Méthode de préservation de la fertilité des patientes à risque d'insuffisance ovarienne précoce.....	9
<b>Figure 2</b> : Folliculogénèse et vagues de recrutement durant le cycle menstruel.....	12
<b>Figure 3</b> : Procédure de Maturation in Vitro.....	14
<b>Figure 4</b> : Echographie endovaginale pour réalisation d'un compte de follicules antraux. ....	25
<b>Figure 5</b> : Information délivrée aux patients sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements du cancer.....	32
<b>Figure 6</b> : Facteurs influençant la discussion à propos de la fertilité avec les patients atteints d'un cancer. ....	32
<b>Figure 7</b> : Causes des difficultés à adresser les patients en consultation d'oncofertilité par les praticiens. ....	33
<b>Figure 8</b> : Estimation des praticiens concernant la volonté spontanée des patients à consulter un spécialiste d'oncofertilité après diagnostic d'un cancer. ....	33
<b>Figure 9</b> : Estimation des praticiens du délai entre leur consultation et la consultation en oncofertilité.....	34
<b>Figure 10</b> : Evaluation des médecins concernant le contrôle de la fonction reproductrice à distance des traitements gonadotoxique. ....	34
<b>Figure 11</b> : Estimation des praticiens sur le nombre de leurs patients pouvant bénéficier d'une préservation de la fertilité avant traitement gonadotoxique. ....	35
<b>Figure 12</b> : Répartition des praticiens n'ayant pas d'interlocuteur référent. ....	35
<b>Figure 13</b> : Evaluation des connaissances du bilan à réaliser avant d'adresser la patiente en consultation d'oncofertilité. ....	36
<b>Figure 14</b> : Autoévaluation des connaissances sur les techniques en oncofertilité des répondants. ....	36
<b>Figure 15</b> : Attentes des praticiens concernant les formations pouvant être proposées par le CPFA. ....	37
<b>Figure 16</b> : Estimation de l'âge des patient(e)s prépubères à partir duquel la PF devient une préoccupation selon les oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR. ....	38
<b>Figure 17</b> : Evaluation des oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR à propos de la préoccupation par les patient(e)s pubères concernant leur fertilité après traitement. ....	38
<b>Figure 18</b> : Evaluation des pédiatres des CHR concernant l'information des patient(e)s sur les conséquences des traitements sur la fertilité. ....	39
<b>Figure 19</b> : Evaluation des pédiatres des CHR concernant l'information des parents des patient(e)s sur les conséquences des traitements sur la fertilité. ....	39
<b>Figure 20</b> : Evaluation des oncopédiatres concernant l'information des patient(e)s sur les conséquences des traitements sur la fertilité. ....	40
<b>Figure 21</b> : Evaluation des oncopédiatres concernant l'information des parents des patient(e)s sur les conséquences des traitements sur la fertilité. ....	40
<b>Figure 22</b> : Evaluation des pédiatres CHR sur l'information donnée aux patients concernant les risques des traitements anticancéreux. ....	41

<b>Figure 23</b> : Facteurs influençant la discussion des pédiatres des CHR et oncopédiatres du CHU à propos de la fertilité avec les patients atteints d'un cancer et/ou avec leur famille. ....	41
<b>Figure 24</b> : Evaluation des oncopédiatres sur la nécessité d'une consultation de préservation de la fertilité avant traitement anticancéreux de leurs patient(e)s. ....	42
<b>Figure 25</b> : Evaluation des pédiatres des CHR sur le fait que les familles et/ou patient(e)s abordent plus facilement la question de la fertilité avec eux plutôt qu'avec les oncopédiatres de Bordeaux .....	43
<b>Figure 26</b> : Evaluation des oncopédiatres sur le risque de retard systématique de la mise en place du traitement anticancéreux dû à la PF. ....	43
<b>Figure 27</b> : Estimation du nombre d'oncopédiatres ayant rencontré des difficultés à adresser leurs patient(e)s en consultation d'oncofertilité. ....	43
<b>Figure 28</b> : Estimation du nombre d'oncopédiatres ayant déjà adressé des patient(e)s pour préservation de la fertilité. ....	44
<b>Figure 29</b> : Evaluation des oncopédiatres sur la nécessité d'une consultation en oncofertilité pour les traitements responsables d'un risque entre 50 et 80% d'hypofertilité.....	44
<b>Figure 30</b> : Evaluation des oncopédiatres sur l'origine de la demande des patients ayant bénéficié d'une PF. ....	45
<b>Figure 31</b> : Evaluation des oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR concernant la cryopréservation du tissu gonadique. ....	45
<b>Figure 32</b> : Evaluation des oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR sur l'intérêt d'évaluer la fertilité des adolescent(e)s à distance des traitements gonadotoxiques. ....	46
<b>Figure 33</b> : Autoévaluation des pédiatres des CHR et oncopédiatres CHU à propos de leurs connaissances générales sur la PF avant traitement gonadotoxique. ....	47
<b>Figure 34</b> : Autoévaluation des pédiatres des CHR et oncopédiatres du CHU à propos des techniques de la PF avant traitement gonadotoxique. ....	48
<b>Figure 35</b> : Attentes des oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR concernant les formations pouvant être proposées par le CPFA. ....	48

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Répartition des femmes présentées en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon l'âge (lors de la 1 <sup>ère</sup> présentation de l'année). .....	21
<b>Tableau 2</b> : Répartition des hommes présentés en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon l'âge (lors de la 1 <sup>ère</sup> présentation de l'année). .....	22
<b>Tableau 3</b> : Activité d'oncofertilité dans le cadre de la préservation de la fertilité au CPFA en 2013, 2014, 2015 et 2016. ....	23
<b>Tableau 4</b> : Risque d'aménorrhée chimio-induite à long terme, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie. ....	26
<b>Tableau 5</b> : Répartition des spécialités des médecins interrogés. ....	31
<b>Tableau 6</b> : Différentiel entre le nombre de patientes $\leq 40$ ans présentées en RCP pour cancer et nombre de PF réalisées au CPFA des 3 dernières années.. ....	52
<b>Tableau 7</b> : Nombre de femmes $\leq 40$ ans présentées en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon le type de RCP (lors de la 1 <sup>ère</sup> présentation de l'année). ....	52
<b>Tableau 8</b> : Activité d'oncofertilité dans le cadre de la préservation de la fertilité au CPFA . ....	55

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABM : Agence de la BioMedecine

AMH : Hormone antimüllérienne.

AMP : Assistance Médical à la Procréation.

CECOS : Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme.

CFA : Compte des Follicules Antraux.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CHR : Centre hospitalier régional.

CPFA : Centre de Préservation de la Fertilité d'Aquitaine.

CTO : Congélation du Tissu Ovarien.

FIV : Fécondation *In Vitro*.

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante.

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone.

ICSI : Intra Cytoplasmique Spermatozoid Injection.

IOP : Insuffisance Ovarienne Prématuurée.

LH : Hormone Lutéinisante.

MARADJA : Maison Aquitaine Ressources pour Adolescents et Jeunes Adultes .

MIV : Maturation *in vitro*.

RESILIAENCE : Recherche, Enseignement, Soins, Information, Lutte et Initiatives pour les  
Adolescents et les Enfants atteints de CancER.

SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques.

PF : Préservation de la Fertilité.

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

TESE : Testicular Sperm Extraction.



## **INTRODUCTION**

Le nombre de cas de cancers diagnostiqués en France n'a cessé d'augmenter ces dernières années selon les données de l'Institut national du Cancer (1) et les conséquences des traitements associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, peuvent avoir un impact irréversible sur la fonction reproductive des patients.

La possibilité de mener à bien un projet parental à l'âge adulte est un élément essentiel de la qualité de vie des patients après une éventuelle guérison et fait partie des enjeux majeurs du troisième plan cancer 2014-2019(2)

Cependant, un grand nombre de patients ne bénéficient pas de préservation de fertilité malgré un diagnostic de cancer, par manque d'information avant l'instauration du traitement.

L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux, en territoire d'Aquitaine (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques) des pratiques et connaissances des médecins prescripteurs de traitements gonadotoxiques dans la prise en charge des patient(e)s pédiatriques et adultes atteints de cancer, après cinq années d'activité de préservation de la fertilité au centre de préservation de la fertilité d'Aquitaine (CPFA).

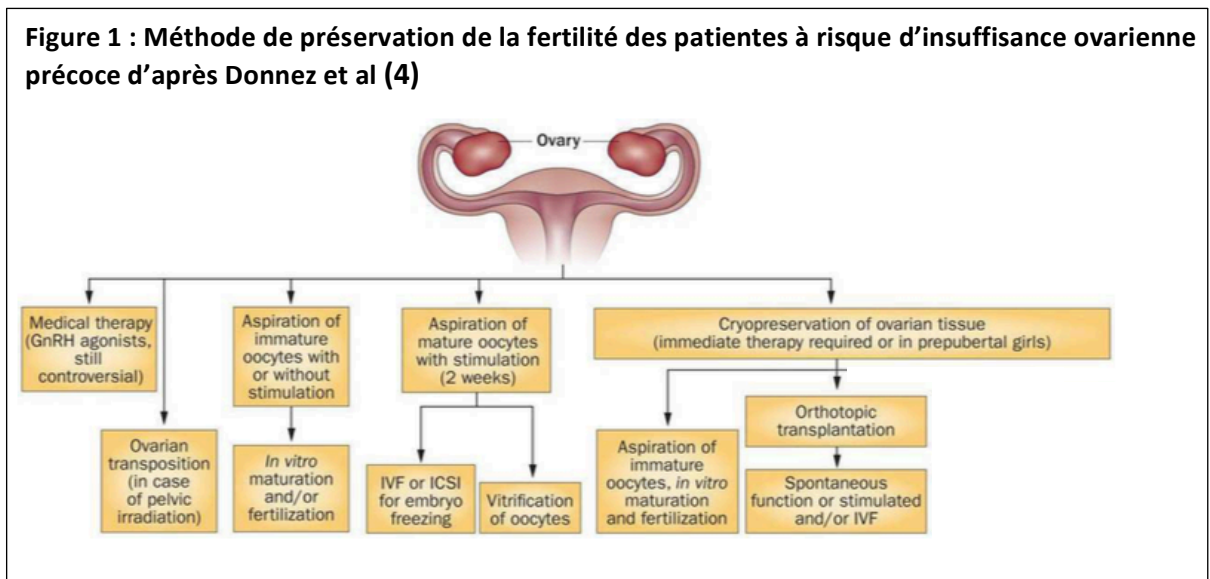
## **I - MISE AU POINT SUR LA PRESERVATION DE LA FERTILITE**

Les traitements actuels des cancers comprenant différentes chimiothérapies, associées parfois à de la radiothérapie peuvent avoir de nombreux effets secondaires au long cours parmi lesquels une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) chez la femme et des lésions parfois irréversibles sur l'épithélium germinale du testicule chez l'homme.

Or, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 mentionne que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une

assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité »(3).

Ainsi, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancers et de leur permettre de se projeter dans une future parentalité, différentes techniques de préservation de la fertilité (PF) ont été mises en place (figure 1) et ne cessent de se développer avec le temps.



## 1. Les différentes techniques de préservation de la fertilité

### 1.1 Chez la femme

#### 1.1.1 Injection d'agonistes de la GnRH

Le principe de cette technique est d'inhiber l'axe gonadotrope et par conséquent la sécrétion ovarienne des estrogènes et de la progestérone. Théoriquement, cette technique réduirait la sensibilité des cellules germinales aux antiméitotiques. Plusieurs mécanismes ont été évoqués dont la diminution de l'exposition des ovaires aux produits toxiques de par l'hypo-estrogénie et l'hypo-perfusion utéro-ovarienne qui en découle (4) ou encore la diminution d'entrée des follicules primordiaux dans les stades ultérieurs de différenciation. Cependant, les follicules primordiaux n'expriment pas de récepteurs à l'hormone folliculostimulante (FSH) à leur surface et une diminution du taux de FSH circulant par l'agoniste à la GnRH ne devrait pas avoir de conséquences sur ces mêmes follicules (5).

Aussi, il a été démontré que les patientes prépubères ayant un taux hormonal similaire aux patientes traitées par agonistes à la GnRH, ne sont pas épargnées par l'IOP après traitement gonadotoxique (6).

Ainsi, les résultats contradictoires des études ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité de ces traitements (7), d'ailleurs les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) soulignent l'absence de preuves suffisantes de l'efficacité de l'utilisation des a-GnRH en tant que méthode de PF (8).

A l'heure actuelle, il n'existe donc pas de recommandations pour préserver la fertilité avec des agonistes à la GnRH.

### **1.1.2 Cryopréservation embryonnaire**

Pour les patientes atteintes de cancer et vivant en couple, il est possible de réaliser une fécondation *in vitro* en vue de concevoir et de congeler les embryons obtenus.

Pour ce faire, il est nécessaire de stimuler les ovaires par gonadotrophines pendant environ 2 semaines, afin de recueillir après ponction ovarienne, des ovocytes matures caractérisés par la présence du premier globule polaire dans l'espace périvitellin (entre la surface de l'ovocyte et la zone pellucide).

Ces ovocytes seront fécondés *in vitro* et les zygotes ou embryons obtenus seront alors cryoconservés.

Les taux de grossesses par transfert d'embryons congelés sont similaires à ceux obtenus après transfert d'embryons frais (9), soit entre 25 et 35%.

L'avantage de la congélation embryonnaire tient du fait qu'elle est utilisée depuis de nombreuses années (10) et par conséquent bien maîtrisée.

Toutefois, certains inconvénients sont à prendre en considération, comme l'obligation de la patiente à être en couple au moment de la préservation de la fertilité. Il s'agit en effet d'une technique de préservation de couple et non de la patiente. Il faut donc s'assurer de la stabilité du couple et du désir commun de grossesse avant de cryoconserver les embryons car en cas de séparation du couple ou du décès d'un des membres du couple, les embryons conservés ne seront plus utilisables.

Les femmes n'ayant pas encore débuté leur puberté ou n'ayant pas le temps de débiter une stimulation ovarienne avant traitement gonadotoxique ne pourront pas bénéficier de cette technique.

Enfin, il est à noter que cette technique est rattrapée par la vitrification ovocytaire qui présente moins d'inconvénients et qui est de plus en plus maîtrisée.

### **1.1.3 Congélation ovocytaire après stimulation**

Suite à une stimulation hormonale ovarienne par gonadotrophines exogènes, les ovocytes sont recueillis après ponction ovarienne puis les ovocytes matures sont congelés par technique de vitrification. La vitrification, autorisée en France depuis juillet 2011, est une technique qui consiste en une descente très rapide en température avec adjonction de fortes doses d'agents cryoprotecteurs, sans formation de cristaux de glace contrairement à la congélation lente.

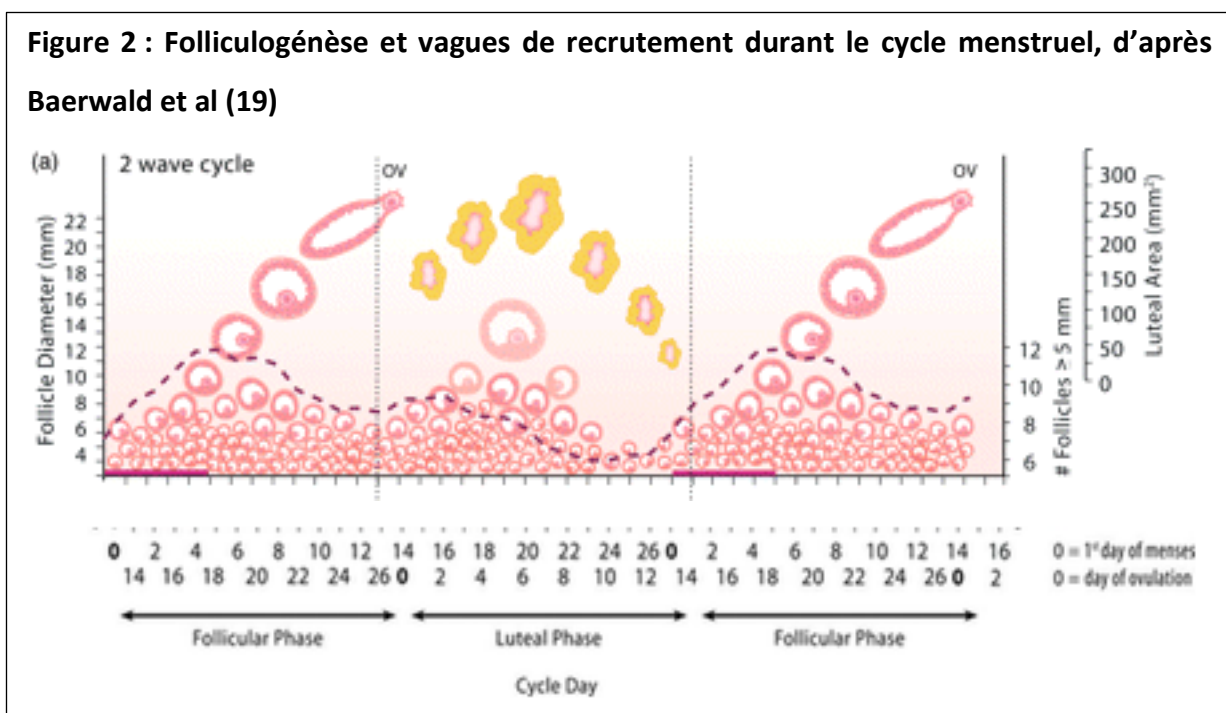
D'après de nombreuses études, la vitrification ovocytaire s'est montrée supérieure à la congélation lente en terme de survie ovocytaire au moment de la décongélation (11). Cette technique est utilisée depuis de nombreuses années par plusieurs équipes. La méta-analyse réalisée par l'équipe de Potdar en Grande Bretagne ne montre aucune différence entre les ovocytes frais et vitrifiés en termes de taux de fécondation, taux de clivage et taux de grossesses cliniques (12).

En dehors du contexte d'oncofertilité, le taux de naissance par ovocyte vitrifié est rapporté entre 4,47% (13) et 6,8% (14) avec une moyenne de 22,5 ovocytes matures pour obtenir une naissance vivante (13). Dans l'étude de Rienzi et al, le taux de naissances vivantes est de 46,4% à partir de 8 ovocytes vitrifiés chez des patientes de moins de 38 ans (15) et l'équipe d'Ana Cobo estime que 8 à 10 ovocytes matures vitrifiés sont suffisants pour assurer un succès raisonnable (16).

La cryoconservation ovocytaire ne nécessite pas que la patiente soit en couple et répond donc mieux à la problématique de préservation de la fertilité de la femme.

Cette technique présente toutefois un certain nombre d'inconvénients. En effet, comme pour la cryoconservation embryonnaire, elle n'est proposée qu'aux patientes pubères et un délai de stimulation ovarienne de 2 semaines est nécessaire, pouvant retarder le début du traitement anticancéreux. Cette technique ne peut donc pas être proposée en cas de chimiothérapie urgente (17). Toutefois, afin de pouvoir débiter le traitement oncologique le plus rapidement possible et d'éviter d'attendre le début du cycle menstruel pour commencer la stimulation ovarienne, une nouvelle approche a été développée ces dernières années : c'est le principe des stimulations dites de type « random-start ». La stimulation démarre indépendamment du cycle, évitant de devoir attendre les règles suivantes pour commencer le traitement, permettant par conséquent d'effectuer un cycle complet de stimulation en 2 à 3 semaines après la consultation initiale. En effet, il existe plusieurs vagues de recrutement folliculaire (figure 2) au cours d'un cycle menstruel avec apparition régulière de nouveaux follicules antraux sensibles à la FSH (18)(19).

**Figure 2 : Folliculogénèse et vagues de recrutement durant le cycle menstruel, d'après Baerwald et al (19)**



De récentes études prouvent que le rendement de la stimulation ovarienne de type « random-start » est similaire à celui de la stimulation classique, avec un nombre d'ovocytes recueillis comparables quelque soit la phase initiale de stimulation (20)(21)(22).

Enfin, les informations données aux patientes sur les chances de grossesses en cas de vitrification ovocytaire reposent sur les résultats des programmes de don d'ovocytes(23). Il faut donc être prudent quant à l'extrapolation des résultats à la population de femmes atteintes de cancer. A ce jour une dizaine de grossesses issues du réchauffement d'ovocytes vitrifiés dans un contexte d'oncofertilité ont été rapportées.

#### **1.1.4 Cryopréservation de cortex ovarien**

L'ovaire est prélevé au bloc opératoire et acheminé au laboratoire d'assistance médicale à la procréation (AMP) dans un milieu de transport. Une dissection de l'ovaire est réalisée avec retrait de la médullaire sous hotte. Plusieurs fragments de cortex ovarien contenant les follicules primordiaux, de taille adaptée à l'âge du patient et à la pathologie sont placés dans des cryotubes contenant un cryoprotecteur. Ils sont ensuite placés dans un appareil de congélation permettant une descente programmée en température. Ils seront conservés dans de l'azote liquide à -196°C. Afin de préserver le potentiel reproductif du tissu ovarien, une autogreffe orthotopique (dans la fossette ovarienne ou sur l'ovaire restant) ou hétérotopique (en dehors de la cavité péritonéale) peut être réalisée.

La première greffe orthotopique a été décrite en 2000 par Oktay et al (24) et la naissance du premier enfant a été annoncée en 2004 par l'équipe de Donnez suite à une greffe orthotopique (25). Depuis, plusieurs naissances dans le monde d'enfants vivants et en bonne santé ont été obtenues après la greffe. Les grossesses étaient obtenues de manière spontanée ou après stimulation hormonale suivie d'une ponction ovarienne sur greffon et fécondation in vitro (26).

Cette technique est réalisable sans délai, ne nécessite pas de traitements préalables et peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle. Cela ne retarde donc pas la mise en route du traitement du cancer.

La cryopréservation ovarienne permet en outre de restituer, après la greffe, une activité endocrine et exocrine ovarienne et se présente comme la seule technique disponible pour les patientes n'ayant pas encore débuté leur puberté.

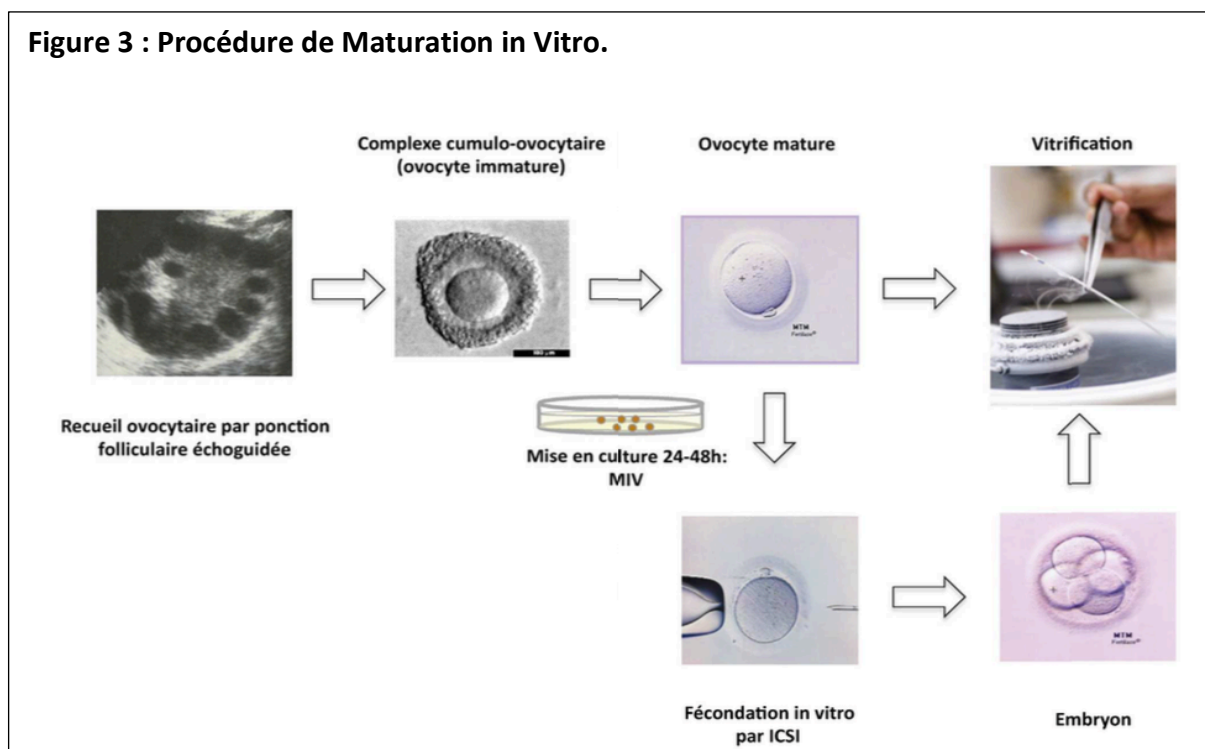
Il existe cependant certaines limites à la congélation du tissu ovarien tel que le risque de réintroduire des cellules malignes résiduelles (27) ou encore le fait que cette technique

nécessite un geste chirurgical sous anesthésie générale sur des patientes fragiles atteintes de cancer avec les potentielles complications qui peuvent en découler.

Enfin, la technique de greffe de tissu ovarien rentre dans le cadre d'un protocole de recherche clinique et reste donc expérimental bien que la congélation de tissu ovarien soit autorisée.

### 1.1.5 Congélation ovocytaire après maturation *in vitro* (MIV)

Il s'agit d'une technique de préservation de la fertilité permettant de faire maturer au laboratoire en 24-48h des ovocytes obtenus lors d'une ponction transvaginale échoguidée des petits follicules antraux (figure 3).



La cryopréservation d'ovocytes matures (ou des embryons obtenus après fécondation *in vitro* si la patiente est en couple) est alors réalisable.

L'avantage de cette technique, ne nécessitant pas de stimulation ovarienne, est qu'elle est réalisable en urgence à tout moment pendant le cycle. En effet, *Creux et al* ont montré que la MIV pouvait être réalisée en phase folliculaire précoce, en phase folliculaire tardive ou

en phase lutéale sans différence significative sur le nombre moyen d'ovocytes obtenus ni sur le pourcentage d'ovocytes matures obtenus à 48h (28).

Il est également possible de faire maturer *in vitro* des ovocytes obtenus lors de la cryoconservation des ovaires en ponctionnant les follicules antraux avant le prélèvement ovarien ou en recueillant au laboratoire les ovocytes immatures dans le milieu ayant servi à la dissection du tissu ovarien (29). En effet, une grossesse avec naissance d'un enfant vivant et en bonne santé a été obtenue après transfert d'un embryon congelé, suite à une maturation *in vitro* d'ovocyte. Le prélèvement des ovocytes immatures avait été réalisé sur l'ovaire retiré (30).

Cependant, la principale limite de cette technique reste le nombre de follicules antraux dont dépendra le nombre final d'ovocytes conservés à l'issue de la MIV.

Un autre inconvénient de cette technique est à ce jour, le manque de recul et l'absence de statistiques sur les chances de grossesses après MIV dans le cadre d'une préservation de la fertilité après diagnostic d'un cancer.

Toutefois, les résultats chez les patientes OPK sont encourageants ce qui est prometteur pour la préservation de la fertilité.

#### **1.1.6 Transposition ovarienne**

Facilement réalisable par coelioscopie, elle permet de placer l'ovaire hors champs d'irradiation, réduisant la dose irradiante reçue dans les ovaires.

Les tumeurs relevant le plus fréquemment d'une transposition sont les tumeurs pelviennes comme le cancer du col utérin ou encore le cancer du rectum. La technique ne peut être réalisée que si le tissu ovarien est indemne de toute métastase.

La transposition ovarienne permet de préserver la fonction endocrine de l'ovaire (31) mais reste une technique de préservation de la fertilité à indications limitées de par le faible recul existant sur son efficacité ainsi que du fait de ses risques d'échecs, observés dans 30 % des cas(32).



## 1.2 Chez l'homme

### 1.2.1 Congélation de sperme

La congélation de spermatozoïdes est pratiquée sans délai et n'entraîne pas de retard à l'initiation du traitement du cancer. Elle doit être proposée systématiquement chez les hommes adultes avant le début des traitements.

Le recueil des spermatozoïdes se fait par masturbation après avoir expliqué aux patients les conditions pré-analytiques du recueil de sperme pour traiter de façon optimale ce dernier. Il a été montré qu'une congélation de spermatozoïdes était possible chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans (33) (34). Cette technique est tout de même plus difficile à proposer aux garçons en peripuberté ou aux adolescents. En effet, après l'annonce du diagnostic de cancer, il est délicat de discuter de leur fertilité future et de leur demander de réussir un recueil de sperme. Un langage approprié est nécessaire pour que le jeune patient puisse comprendre.

D'autres techniques de recueil peuvent être proposées si l'éjaculation par masturbation n'est pas possible comme la recherche de spermatozoïdes dans les urines, la stimulation vibratoire du pénis ou l'électrostimulation rectale sous anesthésie générale. En cas d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat), le recueil peut alors se faire par prélèvement chirurgical de spermatozoïdes lors d'une biopsie testiculaire ou d'une aspiration épидидymaire (35).

Les spermatozoïdes recueillis (par éjaculation, sur urine ou chirurgicalement) sont alors congelés pour pouvoir être utilisés ultérieurement en AMP soit lors d'inséminations intra-utérines soit lors de techniques de fécondation *in vitro* avec ou sans micromanipulation.

Dans le cadre de la préservation de la fertilité, il n'y a pas d'exigences quant à la qualité du sperme avant la cryoconservation. Il est nécessaire d'avoir des spermatozoïdes vivants, même à faible concentration, car leur utilisation en intracytoplasmic sperm injection (ICSI) permet d'obtenir dans la majorité des cas des embryons puis des enfants en bonne santé. En effet, l'utilisation de sperme congelé dans le cadre d'une AMP n'a actuellement montré aucun effet délétère sur la santé des enfants par rapport à une prise en charge AMP avec sperme frais.

Seul l'homme dont les spermatozoïdes sont conservés peut en demander la décongélation pour une utilisation en AMP au sein de son couple.

### **1.2.2 Congélation de tissu testiculaire chez le garçon prépubère**

Le testicule du garçon prépubère est immature et ne contient pas de spermatozoïdes. Il contient avant 4 ans des spermatogonies souches, entre 4 et 9 ans des spermatogonies B, entre 9 et 12 ans des spermatocytes. Ce n'est, en général, qu'à partir de 12 ans, que l'on peut retrouver des spermatozoïdes dans le sperme éjaculé.

Chez l'enfant prépubère, la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent engendrer des effets néfastes irréversibles sur l'épithélium germinale du testicule et plus particulièrement sur les cellules souches germinales. Ainsi, pour ces patients qui ne produisent pas encore de spermatozoïdes et chez qui le recueil de sperme est impossible, un prélèvement de tissu testiculaire contenant ces cellules souches germinales peut être proposé au cours d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale (36).

En pratique, les fragments de tissu testiculaire prélevés sont adressés immédiatement au laboratoire de biologie de la reproduction et placés dans des cryotubes en présence d'un cryoprotecteur, puis progressivement refroidis dans un appareil de congélation permettant une descente programmée de la température. Ils sont finalement plongés dans l'azote liquide pour leur conservation (37). Plusieurs aspects pratiques sont encore en cours d'évaluation comme la quantité de tissu testiculaire à prélever, le prélèvement d'un seul ou des deux testicules ou encore le mode de conservation des spermatogonies.

Selon les données fournies par l'ABM, au 31 décembre 2014, 319 conservations de tissus testiculaires ont été réalisées au sein des 12 centres concernés par cette technique (38).

A terme, ces prélèvements pourront être décongelés lorsque le patient souhaitera des enfants. Actuellement, trois techniques d'utilisation des cellules souches après cryoconservation de spermatogonies font l'objet de recherche, à savoir l'injection directe de cellules souches en suspension dans les tubes séminifères ou dans le rete testis, la greffe de fragments de tissu testiculaire et la maturation *in vitro* des cellules souches spermatogoniales jusqu'à l'obtention de cellules haploïdes utilisables en ICSI (spermatogénèse *In Vitro*) (37).

### *Injection de cellules souches en suspension :*

La première injection de spermatogonies dans les tubes séminifères a été décrite par l'équipe de Brinster et Zimmermann en 1994 et a abouti à une spermatogénèse complète et une restauration de la fertilité chez des souris mâles rendues stériles (39). Aussi, dans une étude portant sur les singes rhésus, il a été montré que l'injection de spermatogonies dans le rete testis des singes adultes ou des singes prépubères a permis le rétablissement de la spermatogénèse et l'obtention d'embryons après ICSI à partir de spermatozoïdes éjaculés (40). Toutefois, bien que cette étude ait été faite sur une espèce proche de l'homme, aucun succès n'a pour le moment été obtenu chez ce dernier.

### *Grefe de fragments de tissu testiculaire :*

La greffe de tissu testiculaire au niveau du site de prélèvement (greffe orthotopique), ou en dehors du site de prélèvement (greffe hétérotopique) permettrait en théorie de restituer une double fonction endocrine et exocrine aux testicules. Les spermatogonies restent dans leur environnement et les liens entre les cellules germinales et les cellules somatiques sont maintenus. Des cycles complets de spermatogénèse ont été obtenus après xénogreffe de tissus testiculaires frais issus de nombreuses espèces animales comme le cochon, le mouton, le singe ou encore le bovin (41)(42). Une xénogreffe de tissu humain immature (congelé/décongelé) chez la souris a été étudiée par une équipe belge. Cette xénogreffe a abouti à une prolifération de cellules de Sertoli et des spermatogonies restantes mais aucune spermatogénèse complète n'a été observée (43).

Ainsi, des greffes de fragments testiculaires ont été effectuées avec succès chez l'animal mais pas encore chez l'homme chez qui cette technique fait l'objet de plusieurs études. En France, seul certains centres conservent du tissu testiculaire prépubère. La greffe de ce tissu est encore d'ordre expérimental.

### Spermatogenèse in vitro

Cette technique consiste à cultiver en laboratoire les spermatogonies et les faire différencier en spermatozoïdes. Ces derniers seraient ensuite utilisés en ICSI afin d'obtenir des embryons à transférer. La spermatogenèse *in vitro* permettrait ainsi d'éviter la réintroduction d'une pathologie à risque de localisation testiculaire en isolant les spermatogonies des cellules malignes.

Certaines équipes comme celle de Sato et al ont réussi à réaliser une spermatogenèse complète et obtenir des spermatozoïdes fécondant chez la souris (44). Ils ont obtenu la différenciation de spermatogonies en spermatozoïdes après 57 jours de culture en système organotypique de fragments de tissus testiculaires.

En 2015 une équipe lyonnaise a réussi, grâce à un dispositif de culture composé d'hydrogel, à isoler des cellules germinales, des cellules de Sertoli et des tubes séminifères entiers, à partir de tissus testiculaires sans altérer leurs caractéristiques et leurs agencements afin d'aboutir à des spermatozoïdes (45).

Cependant d'autres études sont nécessaires afin d'améliorer le rendement de cette technique et d'évaluer le pouvoir fécondant des spermatozoïdes obtenus *in vitro*. Par ailleurs, les modifications génétiques et épigénétiques secondaires à cette culture dans un environnement artificiel ainsi que leurs conséquences sur la descendance ne sont pas encore connues et devront faire l'objet d'études.

La spermatogenèse *in vitro* de spermatogonies issu de tissu testiculaire, prélevé chez des patients prépubères avant traitement fortement gonadotoxique, fait à ce jour toujours partie du domaine de la recherche.

## **2. La préservation de la fertilité au sein du centre de PF d'Aquitaine**

### **2.1 Généralités**

Le centre de préservation de la fertilité en Aquitaine (CPFA) a été créé en début d'année 2012. Le CHU de Bordeaux réalisait la préservation de la fertilité avec cryoconservation du tissu ovarien dans le cadre du protocole de recherche de Limoges depuis les années 2000.

Le CPFA a été structuré autour du centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) où sont congelés et conservés les spermatozoïdes depuis 1976. Le CECOS constitue le plateau de cryobiologie où sont conservés les gamètes, embryons et tissus germinaux.

Le CPFA a pour rôle de gérer tous les aspects de la préservation de la fertilité masculine et féminine, de l'enfant à l'adulte en situation cancérologique et hors cancérologie.

Il s'agit d'un centre d'expertise pouvant donner un avis au niveau de l'ensemble du territoire d'Aquitaine en matière de préservation de la fertilité. Il permet aussi de proposer lors de consultations spécifiques d'oncofertilité, les différentes techniques de cryopréservation de tissus ou de gamètes en fonction du degré d'urgence thérapeutique et du risque de gonadotoxicité.

L'objectif du CPFA est donc de répondre aux demandes de préservation de la fertilité et d'en assurer sa mise en œuvre au niveau du territoire Aquitaine.

### **2.2 Population cible CPFA**

Dans le cadre de la pathologie cancéreuse, le centre prend en charge tous les patients de sexe masculin et les patientes de sexe féminin de moins de 41 ans en raisons de l'efficacité attendu des techniques. Les techniques de PF dépendront de l'âge et du contexte de la préservation de la fertilité.

## 2.3 Etat des lieux en Aquitaine

### 2.3.1 Cancérologie en Aquitaine

Selon les données mises à jour en 2016, environ 37900 cas annuels de cancers (enfants et adultes) sont présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en Aquitaine (tableaux 1-2).

Ainsi en 2016, 17565 dossiers de patientes de sexe féminin ont été présentés en RCP en Aquitaine et parmi ces dossiers, 1094 (6%) concernaient des femmes de moins de 40 ans dont 131 patientes pédiatriques entre 0 et 18 ans ayant été présentées pour la 1<sup>ère</sup> fois dans l'année (tableau 1).

Concernant les hommes, 20335 dossiers ont été présentés en RCP en 2016 avec 4476 hommes de moins de 60 ans dont 131 patients pédiatriques entre 0 et 18 ans (tableau 2).

En 2015, 1034 dossiers de cancer ont été présentés pour les femmes de moins de 40 ans dont 120 pédiatriques (tableau 1), 4446 pour les hommes de moins de 60 ans dont 129 pédiatriques (tableau 2).

En 2014, 980 dossiers de cancer ont été présentés pour les femmes de moins de 40 ans dont 101 pédiatriques (tableau 1) et 4553 pour les hommes de moins de 60 ans dont 131 pédiatriques (tableau 2).

Il est à souligner que ces chiffres, récupérés grâce au réseau de cancérologie d'Aquitaine (RCA), sont fournis à titre indicatif et qu'il ne s'agit pas de données d'incidence. Il s'agit de la première présentation de l'année en RCP du patient concerné pouvant inclure certains patients ayant rechuté.

**Tableau 1 – Répartition des femmes présentées en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon l'âge (lors de la 1<sup>ère</sup> présentation de l'année).**

	Année 2014		Année 2015		Année 2016	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
0 - 11 ans	52	(0)	68	(0)	59	(0)
12 - 18 ans	49	(0)	52	(0)	72	(0)
19 - 40 ans	879	(6)	914	(6)	963	(6)
> 40 ans	15 019	(94)	15 826	(94)	16 471	(94)
<b>Total</b>	<b>15 999</b>		<b>16 860</b>		<b>17 565</b>	

**Tableau 2 – Répartition des hommes présentés en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon l'âge (lors de la 1<sup>ère</sup> présentation de l'année).**

	Année 2014		Année 2015		Année 2016	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
0 - 12 ans	79	(0)	77	(0)	83	(0)
13 - 18 ans	52	(0)	52	(0)	48	(0)
19 - 60 ans	4 422	(24)	4 317	(22)	4 345	(22)
> 60 ans	14 011	(76)	14 973	(77)	15 859	(78)
<b>Total</b>	<b>18 564</b>		<b>19 419</b>		<b>20 335</b>	

### 2.3.2 Préservation de la fertilité masculine

Le CECOS de Bordeaux congèle et conserve des spermatozoïdes depuis plus de quarante ans. Pour l'année 2014, 294 patients ont consulté au CECOS pour préservation de leur fertilité avant traitement gonadotoxique et 231 d'entre eux ont pu congeler des spermatozoïdes. En 2015, ils étaient 245 à préserver leur fertilité, alors qu'en 2016, 227 patients ont conservé des paillettes pour préservation de la fertilité.

Au total, à la fin de l'année 2016, 95000 paillettes pour préservation de la fertilité sont conservées au CECOS de Bordeaux. Cela représente environ 90% du stock de paillettes d'autoconservation de sperme au CECOS de Bordeaux.

Concernant le garçon prépubère, actuellement, bien que le CHU de Bordeaux dispose de la technique, aucune congélation de tissu testiculaire n'a été réalisée.

### 2.3.3 Préservation de la fertilité féminine

Au sein du centre d'AMP de Bordeaux, toutes les techniques de préservation de la fertilité (PF) féminine sont pratiquées : Vitrification d'embryons, d'ovocytes matures et maturés *in vitro*, cryopréservation du tissu ovarien et transposition ovarienne.

Le nombre de préservation de la fertilité dans le cadre d'un traitement gonadotoxique ne cesse d'augmenter au fil des années. En effet, en 2013, 9 patientes ont bénéficié d'une PF dont 6 congélations de tissu ovarien (CTO). En 2014, 15 patientes ont bénéficié d'une PF dont 8 congélations de tissu ovarien (CTO). En 2015, 17 patientes ont préservés leur fertilité dont 11 cryoconservations de tissu ovarien. En 2016, il a été effectué dans le centre 43 préservations de la fertilité dont 10 conservations de tissu ovarien (tableau 3).

**Tableau 3 : Activité d'oncofertilité dans le cadre de la préservation de la fertilité au CPFA en 2013, 2014, 2015 et 2016.**

	2013	2014	2015	2016
Nombre de PF réalisées au CPFA	9	15	17	43
Nombre total de CTO réalisées au CPFA	6	8	11	10
Dont CTO ≤ 18 ans	2	2	4	6

## 2.4 Prise en charge de la préservation de la fertilité

### 2.4.1 Fonctionnement du CPFA

Concernant les patients de sexe masculin, les demandes de préservation de la fertilité sont gérées par le CECOS. Le médecin correspondant s'adresse directement au CECOS (par téléphone, mail ou fax) qui est réactif et qui permet de répondre aux demandes territoriales.

Ces autoconservations s'adressent aux patients jusqu'à, à priori, l'âge de 60 ans. Toutefois, aucune cryoconservation de spermatozoïdes ne peut être refusée aux patients qui le demandent. Ils sont informés que la plupart des centres d'AMP ne les prendront pas en charge après cet âge. Cela nécessite une gestion administrative rigoureuse des dossiers car pour certains patients une cryoconservation peut durer jusqu'à 40 ans.

Lors d'une autoconservation de sperme avant traitement potentiellement stérilisant, chaque patient est reçu en consultation avec un biologiste du CECOS. Il bénéficie si besoin d'un entretien avec le psychologue du CECOS. Dans la mesure du possible, trois recueils sont effectués dans le cadre de la préservation de la fertilité.

Concernant les femmes (adultes et enfants), les dossiers sont adressés à l'aide d'une fiche de renseignements disponible sur le site du CHU de Bordeaux, par mail à l'adresse suivante : [preservation.fertilite@chu-bordeaux.fr](mailto:preservation.fertilite@chu-bordeaux.fr).

L'équipe du CPFA demande si nécessaire des éléments complémentaires et présente le dossier en e-RCP composé d'un groupe d'experts (hématologue, oncologue et oncopédiatre, interniste, chirurgien gynécologue, radiothérapeute, biologiste et médecin de la reproduction).

En cas de décision de prise en charge, une consultation systématique doit avoir lieu avec un biologiste de la reproduction.



## **2.4.2 Moyen d'évaluation de la réserve ovarienne**

### **2.4.2.1 Evaluation biologique : l'AMH**

L'AMH (hormone antimüllérienne) est une glycoprotéine produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces. Chez la femme, 60 % de l'AMH circulante provient des follicules entre 5 et 8 mm alors qu'au contraire, les follicules de plus de 10mm n'en expriment pratiquement plus (46).

La réserve ovarienne d'une femme correspond à son stock de follicules primordiaux qu'on ne peut mesurer directement. L'AMH permet de refléter le nombre de follicules en croissance, corrélés au capital folliculaire primordial et par conséquent à la réserve ovarienne. Son taux plasmatique est stable au cours du cycle et indépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Son dosage est utile pour prédire les réponses ovariennes lors d'un parcours en AMP mais est également utile pour évaluer la baisse de réserve ovarienne dans les situations à risques et notamment après traitements gonadotoxiques.

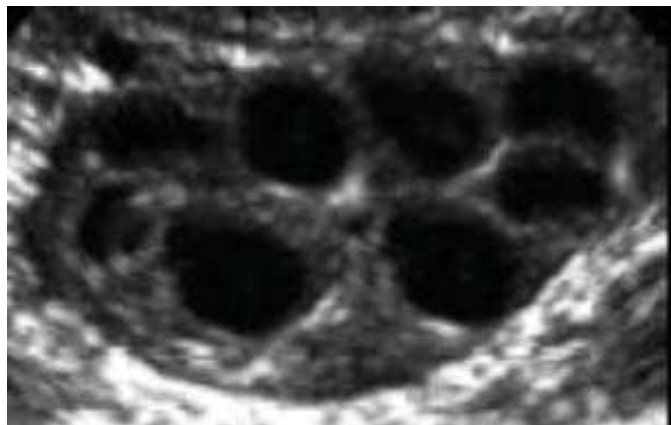
En effet, la valeur prédictive de l'AMH sur la fonction ovarienne post-chimiothérapie est reconnu (47). Il apparaît actuellement que l'AMH pré-thérapeutique permet de prédire l'activité ovarienne après traitement, de manière plus fiable que la FSH ou l'inhibine B (48). Les valeurs normales d'AMH se situent entre 1.0 et 4.5 ng/mL chez une femme en âge de procréer (49).

### **2.4.2.2 Evaluation échographique**

Réalisée en début de cycle (J3), l'échographie par voie endovaginale (figure 4) permet de compter les follicules antraux (2-10mm) et ainsi d'évaluer la réserve ovarienne.

Essentielle lors du bilan de la fertilité, elle permet, combinée au dosage de l'AMH, de conditionner la stratégie de l'AMP envisagée et d'évaluer l'impact d'un traitement gonadotoxique sur la réserve ovarienne.

**Figure 4 : Echographie endovaginale pour réalisation d'un compte de follicules antraux.**



### **2.4.3 Moyen d'évaluation du sperme**

Afin d'évaluer le sperme des patients pris en charge dans le cadre d'une préservation de la fertilité, un spermogramme est réalisé avant la congélation du sperme pour déterminer les caractéristiques spermatiques de départ tel que la concentration et la mobilité des spermatozoïdes. Le sperme est ensuite conditionné dans des paillettes haute sécurité avec un milieu cryoprotecteur et conservé pour une utilisation ultérieure. Une évaluation du sperme par un test de décongélation est réalisée immédiatement après la congélation pour évaluer notamment la mobilité et pouvoir orienter la technique d'AMP qui sera proposée lors de l'utilisation ultérieure des paillettes.

### **2.4.4 Stratégie de préservation de la fertilité au CPFA**

#### **Chez la femme :**

Plusieurs éléments sont à prendre en considération afin de définir une stratégie de PF adéquate pour les femmes pouvant en bénéficier.

Tout d'abord, le type de pathologie tumorale avec les éventuels traitements prévus (le type, la dose et l'association de chimiothérapie ainsi qu'une éventuelle radiothérapie) permet d'avoir une idée sur la toxicité gonadique et le risque d'IOP post traitement.

L'indication et la stratégie de préservation de la fertilité seront discutées en fonction du risque d'IOP chimio-induite et de l'âge de la patiente (tableau 4).

**Tableau 4 –Risque d'aménorrhée chimio-induite à long terme, selon l'âge de la patiente et le type de chimiothérapie, d'après Lambertini et al (50)**

Niveau de risque	Type de traitement anticancéreux chez la femme
Risque élevé (> 80%) Insufisance ovarienne prématurée (IOP)	- HSC transplantation avec cyclophosphamide/TBI ou cyclophosphamide/busulfan - Rayonnement de faisceau externe sur un champ qui comprend les ovaires - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez la femme ≥ 40 ans
Risque intermédiaire (40 - 60%) Insufisance ovarienne prématurée (IOP)	- BEACOPP - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez la femme entre 30 et 39 ans - AC x 4 cycles chez la femme ≥ 40 ans - AC ou EC x 4 (Taxanes)
Risque faible (< 20%) Insufisance ovarienne prématurée (IOP)	- ABVD chez les femmes ≥ 32 ans - CHOP x 4-6 cycles - CVP - AML thérapie (antracycline/cytarabine) - ALL thérapie (multi agents) - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles chez les femmes ≤ 30 ans - AC x 4 cycles chez les femmes ≤ 40 ans
Risque très faible Insufisance ovarienne prématurée (IOP)	-ABVD chez les femmes < 32 ans - Methotrexate - Fluorouracil - Vincristine - Tamoxifen
Risque inconnu	- Anticorps monoclonaux (Trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) - Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)

*HSC : hematopoietic stem cell, TBI : total body irradiation, CMF : cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, CEF :cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, CAF : cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, TAC : docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide, BEACOPP : doxorubicin, belomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine, BCNU : carmustine, CCNU : lomustine, AC : doxorubicin, cyclophosphamide, EC : epirubicin, cyclophosphamide, ABVD : doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine, CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone, AML : acute myeloid leukemia, ALL : acute lymphocytic leukemia*

Chez les femmes ≤ 35 ans et dont le risque d'IOP post traitement est élevé (≥ 80%), une cryoconservation du tissu ovarien est indiquée, associée ou pas à une MIV *ex vivo* c'est à dire à partir d'ovocytes immatures récupérés lors de la préparation de l'ovaire à congeler, ou *in vivo*, à savoir les ovocytes ponctionnés dans les petits follicules antraux par voie endovaginale avant de retirer l'ovaire à cryoconserver. Pour les femmes ayant plus de 35 ans et un risque d'IOP ≥ 80%, l'indication d'une CTO n'est pas retenue. En revanche pourront être discutées une cryoconservation d'ovocytes matures si le délai le permet, voire une MIV à condition que la patiente ait moins de 41 ans, n'ait pas reçu préalablement une chimiothérapie dans les 6 mois précédents et que la réserve ovarienne soit correcte (AMH> 1,5 et CFA>10).

Dans les cas où le risque d'IOP est inférieur à 80%, en fonction du degré d'urgence du traitement gonadotoxique, de l'âge de la patiente, de la réserve ovarienne et du choix de la

patiente, une vitrification ovocytaire/embryonnaire après MIV, une stimulation ovarienne en vue d'une cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire pourront être envisagées si là aussi, il n'y a pas eu de chimiothérapie pendant les 6 mois ayant précédés la préservation de la fertilité.

Pour définir une stratégie de PF individualisée, il est donc important de prendre en compte la réserve ovarienne de la patiente évaluée par le compte des follicules antraux et le dosage de l'AMH sérique.

En effet, à âge égal, une chimiothérapie à faible risque d'IOP n'aura pas le même impact chez une femme dont la réserve ovarienne est déjà altérée contrairement à une femme dont la réserve ovarienne est tout à fait correcte. La réalisation d'une PF pourra être envisagée chez la première mais pas chez la seconde.

Ainsi, en prenant en compte le choix de la patiente, plusieurs éléments sont à considérer lors de la préservation de la fertilité d'une femme en âge de procréer pour établir la stratégie la mieux adaptée dans le cadre d'un traitement gonadotoxique.

#### **Chez l'homme :**

Dès lors qu'un traitement potentiellement gonadotoxique est envisagé chez un homme pubère, une conservation de spermatozoïdes éjaculés est proposée. En cas d'azoospermie une onco-TESE (TEsticular Sperm Extraction) est discutée.

#### **Patients prépubères :**

Concernant les patient(e)s prépubères, en cas de gonadotoxicité élevée ( $\geq 80\%$ ) des traitements instaurés, une congélation du tissu ovarien pour les filles et du tissu testiculaire pour les garçons est discutée.

### **3. Objectif de l'étude**

#### **3.1 Principal**

L'objectif principal de cette étude est de réaliser un état des lieux, en territoire d'Aquitaine, des pratiques et connaissances des médecins prescripteurs de traitements gonadotoxiques dans la prise en charge des patient(e)s pédiatriques et adultes atteints de cancer, après cinq années d'activité de préservation de la fertilité au centre de préservation de la fertilité d'Aquitaine (CPFA).

#### **3.2 Secondaire**

L'objectif secondaire sera de dégager des pistes d'amélioration des pratiques.

## **II - ETUDE**

### **1. Matériels et méthodes**

#### **1.1 Schéma de l'étude**

Nous avons mené une étude prospective en réalisant un questionnaire anonyme envoyé par e-mail entre février et juin 2017, à des médecins ayant une activité d'oncologie, aux oncopédiatres et aux pédiatres participant au diagnostic et suivi des enfants atteints d'un cancer, du territoire d'Aquitaine (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées Atlantiques). Trois relances ont été faites en mars, avril et mai 2017.

#### **1.2 Questionnaires**

Un questionnaire pour patients adultes (annexe1) et deux questionnaires pédiatriques (annexes 2 et 3) ont été réalisés. En effet, des questions ont été adaptées pour les pédiatres des centres hospitaliers régionaux (CHR) qui ne prescrivent pas de traitements gonadotoxiques mais qui sont aptes à suivre les enfants traités au centre hospitalier universitaire (CHU). Cette étude a été diffusée aux praticiens à l'aide du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (RCA).

Les médecins participant à l'étude ont renseigné leur l'âge, le sexe, la spécialité, le département d'exercice, le nombre d'années d'exercice et le type d'établissement.

Les praticiens ayant participé à l'étude sont des pédiatres, gynécologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, hématologues, urologues, dermatologues, pneumologues, hépato-gastro-entérologues et otorhinolaryngologistes amenés à prendre en charge en territoire d'Aquitaine, des enfants ou des patients en âge de procréer pour la mise en place d'un traitement potentiellement gonadotoxique suite à un diagnostic de cancer. Certaines questions générales sur les pratiques des médecins ont été évaluées en répondant par oui/non et d'autres par toujours/souvent/rarement/jamais/ ne sais pas. Les questions portant sur l'évaluation des connaissances des techniques et indications de la préservation de la fertilité avant traitement gonadotoxique ont été évaluées par une note de 0 (niveau minimal) à 5 (niveau maximal).

### **1.3 Récupération des données et analyse**

L'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel Microsoft Excel. Les résultats ont été exprimés en nombre, moyenne et pourcentage.

## **2. Résultats**

### **2.1 Population**

L'étude a été proposée à 450 praticiens du territoire d'Aquitaine ne prenant en charge que les patients adultes, à 9 oncopédiatres du CHU de Bordeaux et à 24 pédiatres exerçant dans les centres hospitaliers régionaux d'Aquitaine.

93 questionnaires ont été renseignés, 70 questionnaires adultes, 8 questionnaires pédiatriques concernant les oncopédiatres du CHU et 15 questionnaires pédiatriques concernant les pédiatres des CHR, soit un taux de réponse de 19,2%.

### **2.2 Questionnaire pour patients adultes**

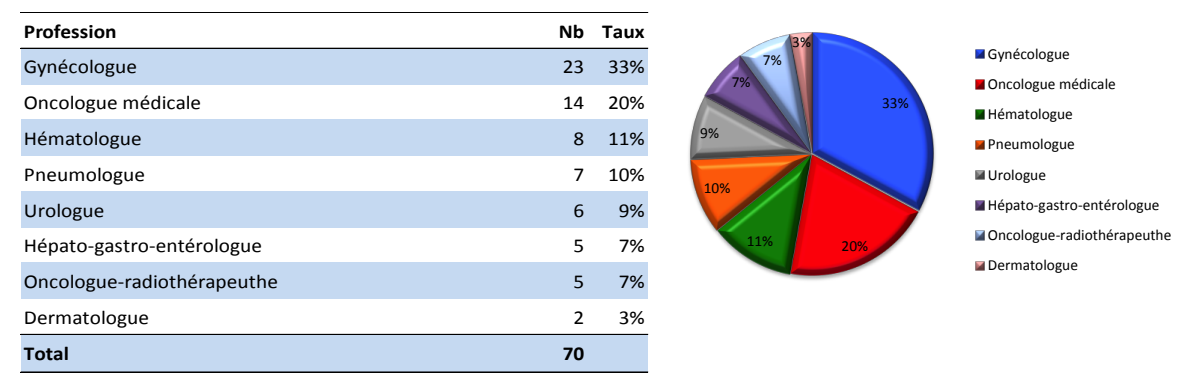
#### **2.2.1 Caractéristique de la population**

Concernant le département d'exercice des praticiens, 62,9% d'entre eux exercent en Gironde, 18,6% dans les Pyrénées-Atlantiques, 8,6% dans les Landes, 7,1% en Dordogne et 2,9% en Lot et Garonne. La population d'étude était constituée de 54,3 % d'hommes ( $n=38$ ) et 45,7 % de femmes ( $n=32$ ).

42,8% ( $n=30$ ) des praticiens ont entre 30 et 49 ans, 40% ( $n=28$ ) ont entre 50 et 59 ans, 14,3% ( $n=10$ ) ont plus de 60 ans et 2,9% ( $n=2$ ) ont moins de 30 ans et 50% ( $n=35$ ) des médecins ont plus de 20 ans d'années d'exercice.

La population d'étude était composée de 23 Gynécologues (33%), 14 oncologues médicaux (20%), 8 hématologues (11%), 7 pneumologues (10%), 6 urologues (9%), 5 hépato-gastro-entérologues (7%), 5 radiothérapeutes (7%) et 2 (3%) dermatologues (tableau 5).

**Tableau 5 – Répartition des spécialités des médecins interrogés.**



En ce qui concerne leur lieu d'exercice, 30 % d'entre eux travaillent en établissement privé, 30% en cabinet médical, 30 % travaillent en CHU, 20 % en centre hospitalier et 2,9 % en centre de lutte contre le cancer (CLCC).

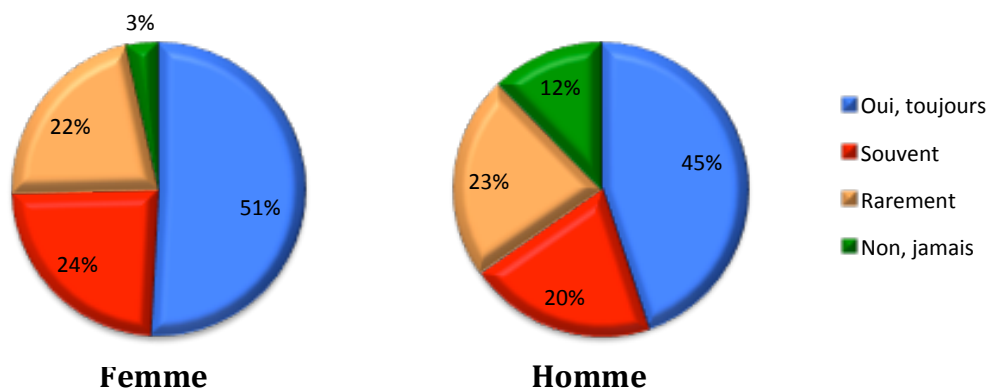
### 2.2.2 Pratiques courantes

88,6%(n=62) des médecins estiment que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les personnes atteintes d'un cancer.

Parmi les 59 médecins ayant répondu à la question et prenant en charge les femmes, la majorité d'entre eux 51 % (n=30) informent toujours leurs patientes sur les risques d'infertilité après traitement anticancéreux, 24 % (n=14) le font souvent, 22% (n=13) rarement, et 3% (n=2) jamais. Parmi les 49 médecins ayant répondu à la question et prenant en charge les hommes, 45 % (n=22) informent toujours leurs patients sur les risques de stérilité après traitement anticancéreux, 20 % (n=10) le font souvent, 23% (n=11) rarement, et 12% (n=6) jamais (figure 5).



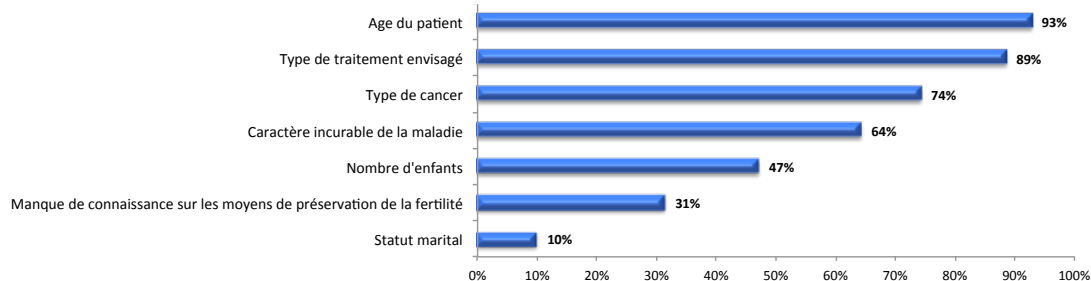
**Figure 5 : Information délivrée aux patients sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements du cancer.**



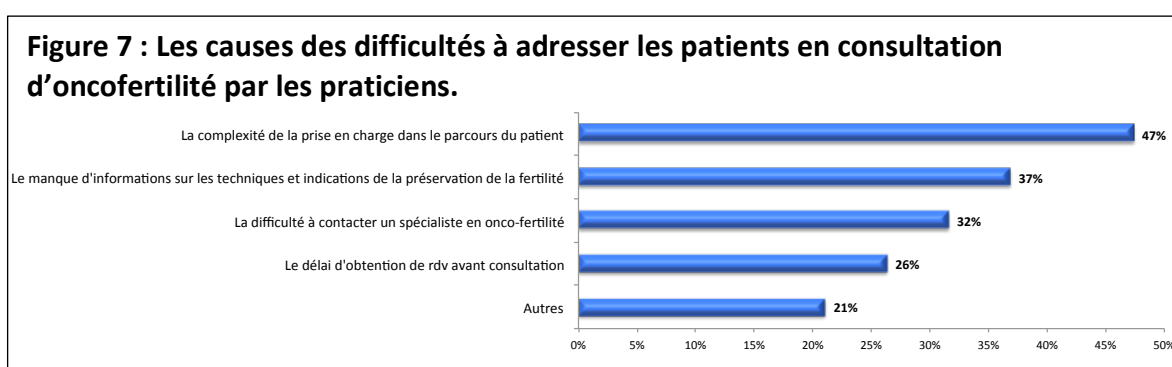
52% (n=36) des médecins préfèrent délivrer l'information sur les risques d'hypofertilité liés au traitement lors de la consultation d'annonce et 48% (n=34) d'entre eux avant l'instauration du traitement.

Les facteurs majoritairement désignés influençant la discussion à propos de la fertilité sont l'âge du patient (n=65 soit 93%), suivi du type de traitement envisagé (n=62 soit 89%), du type de cancer (n=52 soit 74%) et du caractère incurable de la maladie (n=52 soit 64%) (figure 6).

**Figure 6: Facteurs influençant la discussion à propos de la fertilité avec les patients atteints d'un cancer**

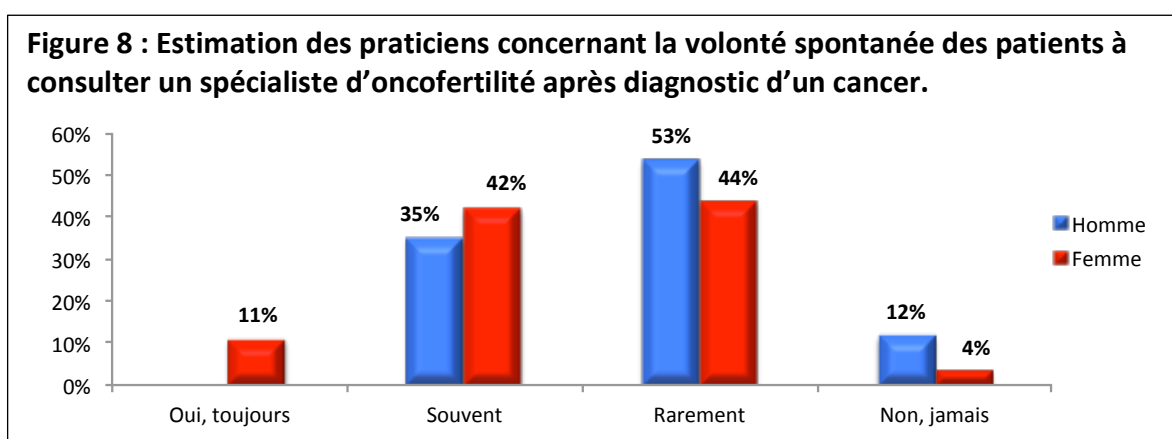


Parmi les 70 médecins ayant répondu au questionnaire, 27% (n =19) déclarent rencontrer des difficultés à adresser leurs patient(e)s en consultation d'oncofertilité, principalement du fait de la complexité de la prise en charge dans le parcours du patient (n=9, soit 47%) mais aussi par manque d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité (n=7, soit 37%), de difficultés à contacter les spécialistes en oncofertilité (n=6, 32%), ou en raison des délais d'obtention de rendez-vous en consultation avant le traitement (n=5, soit 26%) (figure 7)

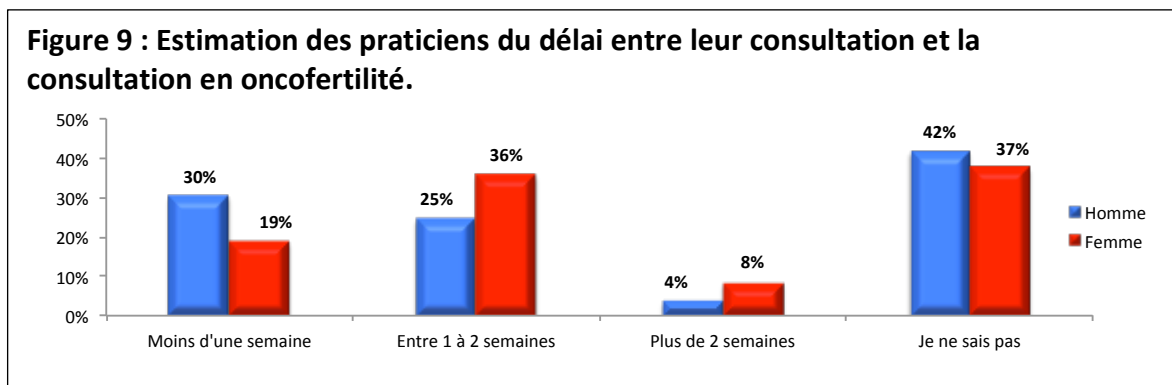


Concernant les patients hommes adressés en consultation spécialisée, 53% (n=23) praticiens estiment qu'il s'agit rarement d'une demande de la part des patients, 35% (n=15) rapportent qu'il s'agit souvent d'une demande de leur part et 12% (n=5) estiment qu'il ne s'agit jamais d'une demande de leur part (figure 8).

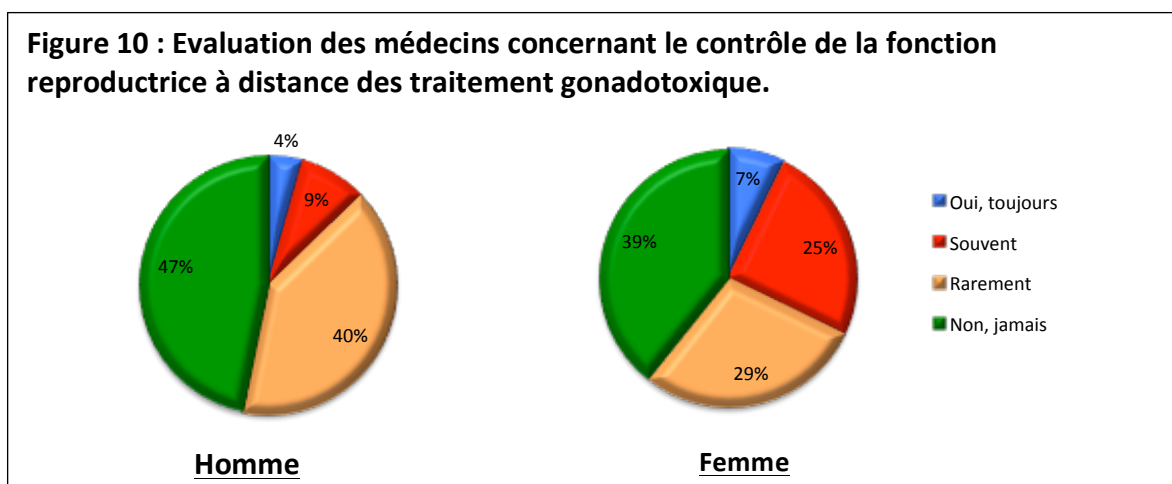
Concernant les patientes femmes, 43% (n=24) des praticiens estiment qu'il s'agit rarement d'une demande de leur part, 42%(n=23) estiment qu'il s'agit souvent d'une demande de leur part, 11%(n=6) pensent qu'il s'agit toujours d'une demande de leur part et 4% (n=2) estiment qu'il ne s'agit jamais d'une demande de leur part (figure 8).



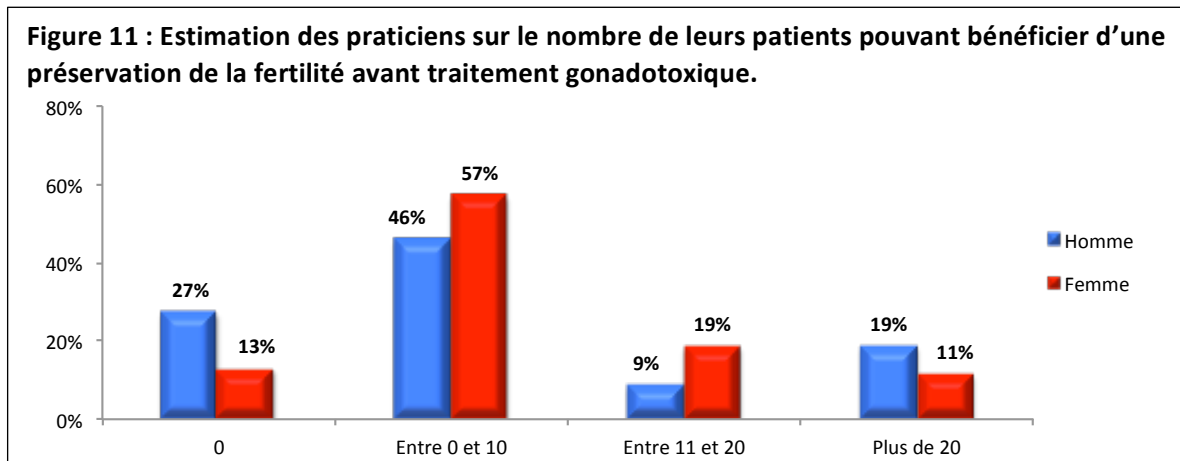
La majorité des médecins n'ont pas connaissance du temps qui s'écoule entre leur consultation et la consultation spécialisée en préservation de la fertilité qu'il s'agisse de patients hommes 46% (n=22) comme de patientes femmes 37% (n=22) (figure 9).



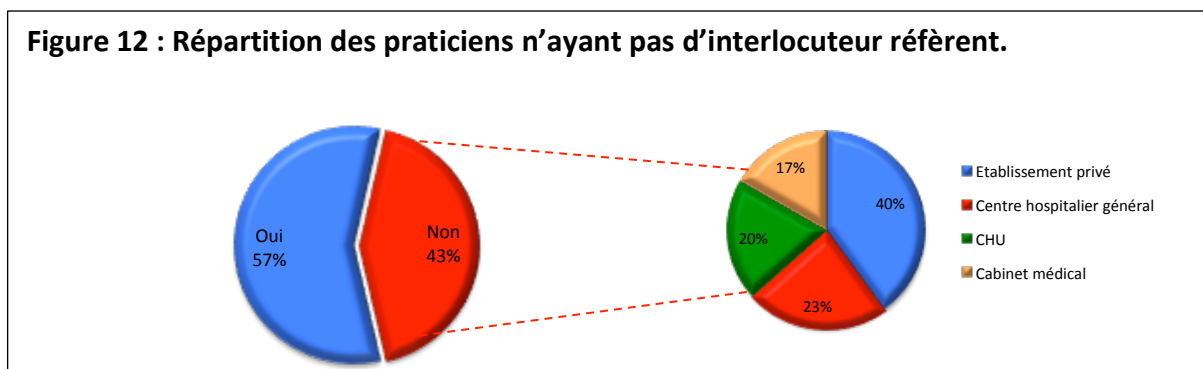
A distance des traitements anticancéreux, 47% (n=22) des médecins ne contrôlent jamais la fonction reproductrice des hommes par un spermogramme, 40% (n=19) d'entre eux rarement, 9% (n=4) souvent, 4% (n=2) toujours. Ils sont 39% (n=22) à ne jamais contrôler la fonction reproductrice des femmes par dosage hormonaux et échographie pelvienne après traitement gonadotoxique, 29% (n=16) rarement, 25% (n=14) souvent et 7% (n=4) toujours (figure 10).



13 praticiens (18,6%) estiment que plus de 20 de leurs patients hommes pourraient bénéficier d'une préservation de la fertilité chaque année. Concernant les patientes femmes, ils sont 8 (11,4%) à estimer que plus de 20 de leur patientes pourraient bénéficier d'une préservation de la fertilité par an (figure 11)

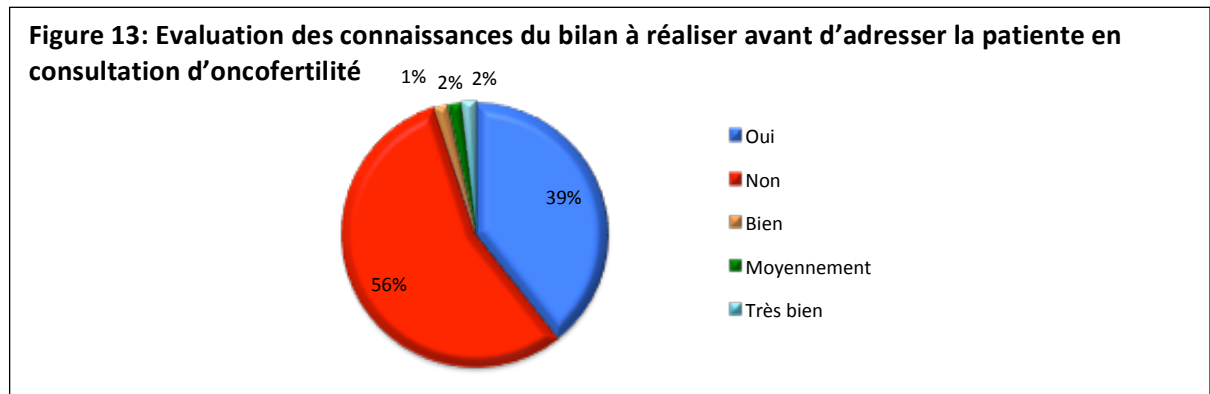


43% (n=30) des praticiens dont 40% exercent dans un établissement privé disent ne pas avoir d'interlocuteur référent permettant la mise en place rapide de moyens de préservation de la fertilité (figure 12).



### 2.2.3 Connaissances

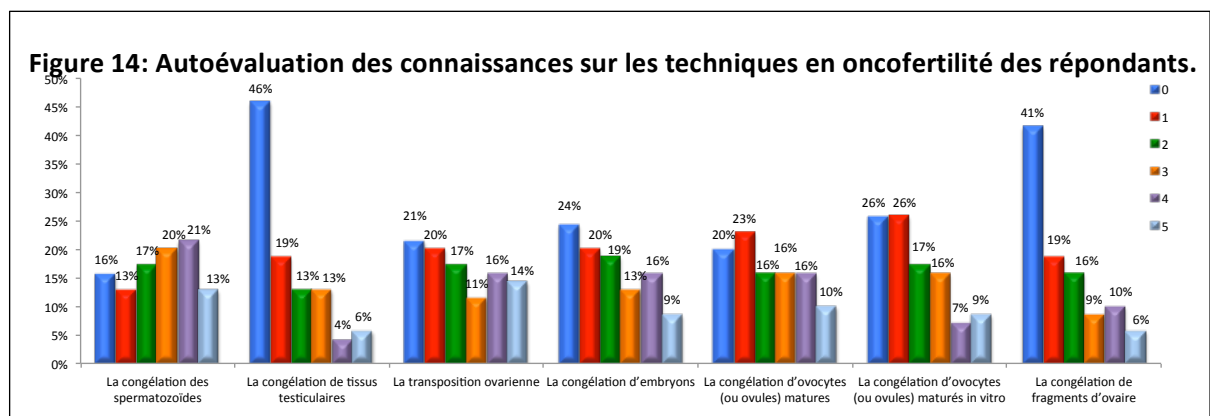
Concernant la connaissance du bilan à faire avant d'adresser une femme pour préservation de la fertilité, 56%(n=34) des praticiens ne connaissent pas le bilan à réaliser (figure 13).



Parmi les médecins connaissant le bilan à faire avant d'adresser la patiente en consultation d'oncofertilité, 100% prescrivent une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux, 74% le dosage plasmatique d'AMH, 61% FSH, LH et oestradiol à J2-J3.

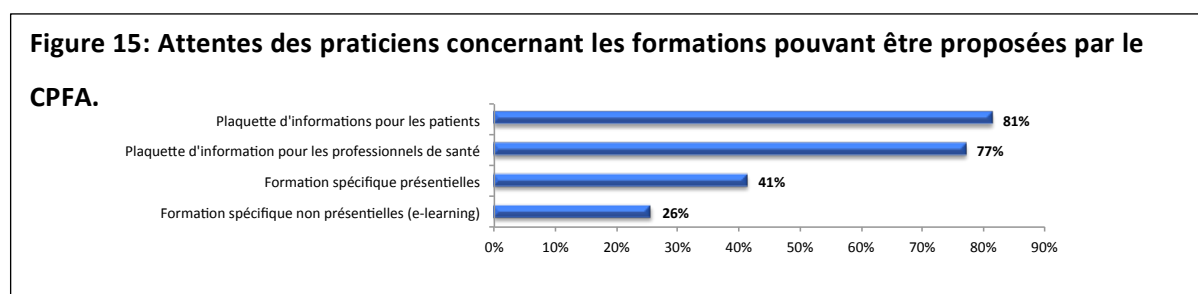
Les médecins devaient s'attribuer une note de 0 à 5 concernant les connaissances et les techniques en oncofertilité, 0 étant l'absence totale de connaissance et 5 la connaissance maximale sur le sujet.

La note moyenne était de 2,6 concernant la congélation de spermatozoïdes, 1,3 concernant la congélation de tissus testiculaires, 2,2 pour la transposition ovarienne, 2,0 concernant la congélation d'embryons, 2,0 pour la congélation d'ovocyte, 1,8 pour la maturation in vitro (MIV) et 1,4 pour la congélation de fragments ovariens (figure 14).



## 2.2.4 Information

Concernant les attentes des praticiens vis à vis des formations qui pourraient être proposées par le CPFA, n=57 (81%) médecins estiment qu'il faut distribuer des plaquettes d'information pour les patients, n=54 (78%) qu'il faut distribuer des plaquettes d'information pour les professionnels de santé, n=29 (42%) pensent qu'il faudrait faire des formations spécifiques présentielles et n=18 (26%) des formations spécifiques non présentielles (figure 15).



## 2.3 Questionnaires pédiatriques

### 2.3.1 Caractéristique de la population

Les quinze pédiatres des CHR ayant répondu au questionnaire en ligne exercent pour la plupart d'entre eux en Dordogne (40%), en Gironde (27%) et dans les Pyrénées-Atlantiques (20%). 54% sont des hommes et 46% des femmes. Ils ont entre 30 à 39 ans dans 33% des cas, entre 40 à 49 ans dans 20% des cas et entre 50 à 59 ans dans 33% des cas. Les autres médecins ont moins de 30 ans ou plus de 60 ans.

Concernant les 8 oncopédiatres, ils exercent tous au CHU de Bordeaux. 75% sont des femmes et 25% des hommes.

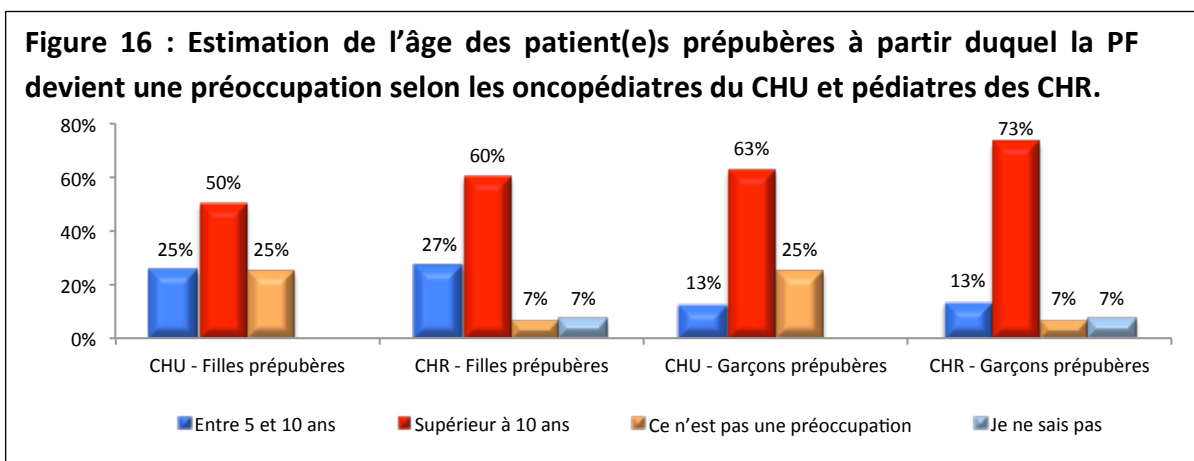
### 2.3.2 Pratiques courantes

100% des oncopédiatres et 73% des pédiatres des CHR se disent préoccupés par la PF dans leur pratique.

80% des pédiatres des CHR et 100% des oncopédiatres estiment que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les familles des enfants/adolescents atteints d'un cancer.

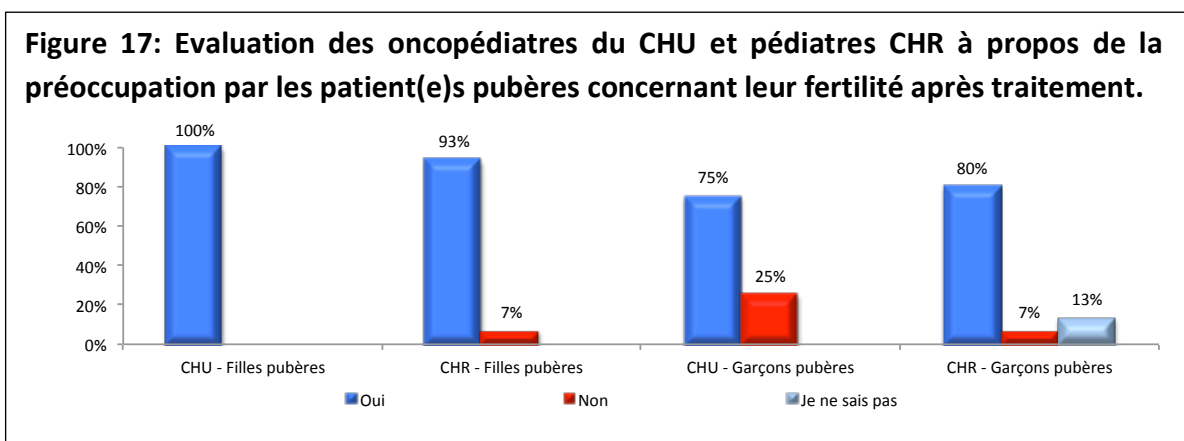
Selon les pédiatres des CHR interrogés, 27% estiment que la fertilité peut être une préoccupation pour les jeunes filles prépubères à partir de 5 ans, 60% à partir de 10 ans et 7% estiment que ce n'est pas une préoccupation pour elles. Concernant les oncopédiatres, ils sont 25% à penser que la fertilité peut être une préoccupation pour les jeunes filles prépubères à partir de 5 ans, 50% à partir de 10 ans et 25% estiment que ce n'est pas une préoccupation pour elles (figure 16).

Concernant les garçons prépubères, ils sont 73 % de pédiatres aux CHR à estimer que la fertilité est une préoccupation pour les patients à partir de 10 ans et 63% des oncopédiatres pensent qu'il s'agit d'une préoccupation à partir de 10 ans (figure 16).



Une large majorité des pédiatres (93%) et 100% des oncopédiatres estiment que la PF est un sujet de préoccupation pour les jeunes filles pubères atteintes d'un cancer.

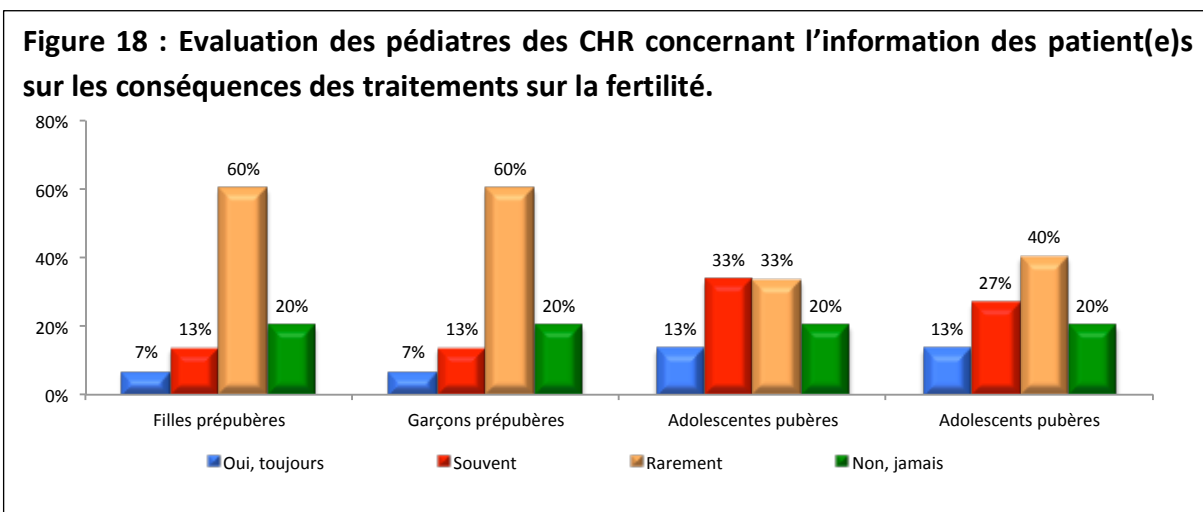
Ils sont 80% en CHR et 75% des oncopédiatres à estimer qu'il s'agit d'un sujet de préoccupation pour les garçons pubères (figure 17).



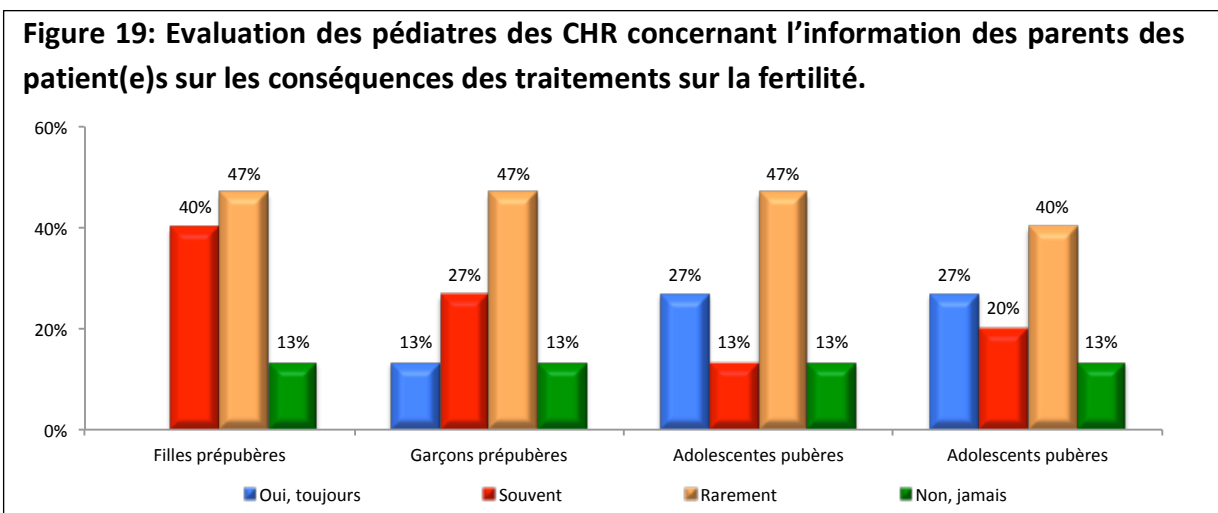
Par ailleurs, un seul pédiatre (7%) des CHR informe toujours les patient(e)s prépubères des conséquences du traitement sur la fertilité, 13% (n=2) souvent, 60% (n=9) rarement, 20% (n=3) jamais.

Concernant les adolescentes pubères, ils sont 13% (n=2) à toujours les informer des conséquences du traitement sur la fertilité, 33% (n=5) souvent, 33% (n=5) rarement et 20% (n=3) jamais.

13% (n=2) informent toujours les adolescents pubères, 27% (n=4) souvent, 40% (n=6) rarement et 20% (n=3) jamais (figure 18).

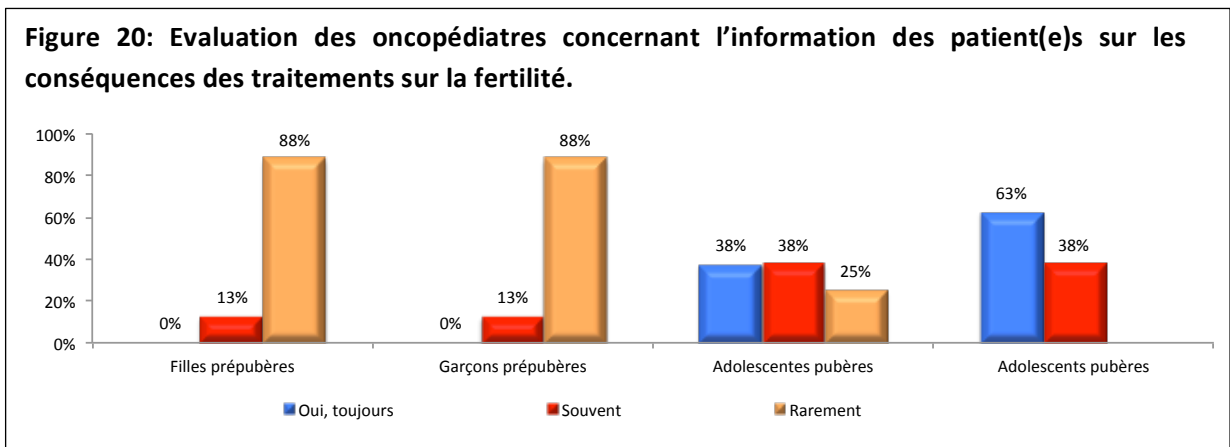


47% (n=7) des pédiatres des CHR n'abordent que rarement avec les parents des patient(e)s prépubères et des adolescentes pubères la question des conséquences du traitement sur la fertilité et 13% (n=2) jamais (figure 19).

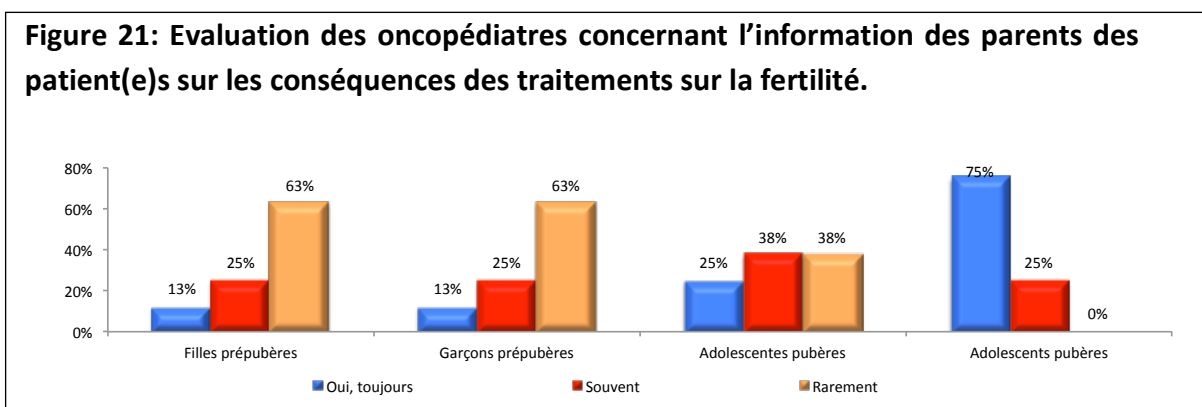




Pour les oncopédiatres du territoire d'Aquitaine, la majorité (88%) n'informe que rarement les patient(e)s prépubères des possibilités de préservation de la fertilité avant de débiter le traitement anticancéreux. Ils sont 38% à informer toujours les adolescentes pubères des possibilités de PF, 38% souvent, 25% rarement et 63% informent toujours les adolescents pubères des possibilités de PF avant traitement et 38% souvent (figure 20).

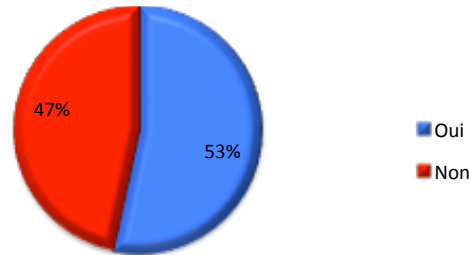


63% des oncopédiatres n'informent que rarement les parents des jeunes filles et garçons prépubères des possibilités de préservation de la fertilité avant de débiter le traitement anticancéreux. Concernant les adolescents pubères, 75% des oncopédiatres informent toujours les parents des possibilités de PF et 25% souvent. Les parents d'adolescentes pubères sont toujours informés à 25%, souvent à 38% et rarement à 38% (figure 21).



La majorité 53% (n=8) des pédiatres participant à la prise en charge des enfants atteints d'un cancer dans les CHR abordent systématiquement les risques de la prise en charge que ceux-ci aient été abordés à Bordeaux par les oncopédiatres ou non (figure 22).

**Figure 22: Evaluation des pédiatres CHR sur l'information donnée aux patients concernant les risques des traitement anticancéreux.**

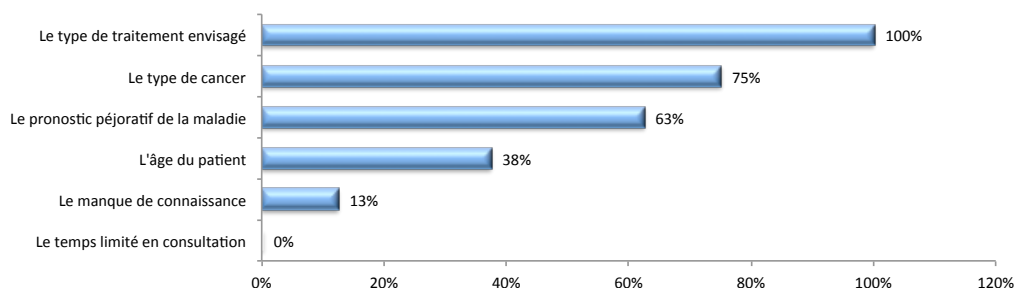


38% des oncopédiatres préfèrent délivrer l'information sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements lors d'une consultation d'annonce du cancer, 62% avant l'instauration du traitement.

Selon les oncopédiatres, les trois facteurs majoritaires pouvant justifier qu'ils n'informent pas les patient(e)s et/ou leur famille à propos de la préservation de la fertilité sont le type de traitement envisagé (100%), le type de cancer (75%) et le pronostic péjoratif de la maladie (63%). Viennent ensuite, l'âge du patient (38%) et enfin le manque de connaissances sur les indications et techniques de préservation de la fertilité (13%). Pour les pédiatres du CHR, le type de traitement envisagé (67%) et le pronostic péjoratif de la maladie (67%) sont les facteurs les plus importants influençant l'information alors que le temps limité en consultation arrive en dernière position (figure 23).

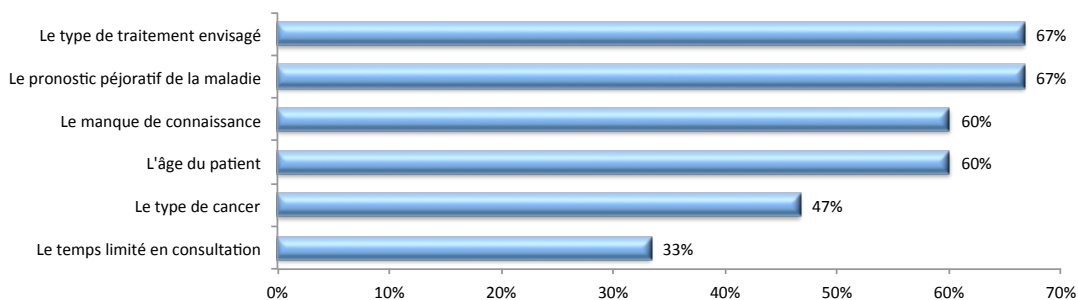
**Figure 23: Facteurs influençant la discussion des pédiatres des CHR et oncopédiatres du CHU à propos de la fertilité avec les patients atteints d'un cancer et/ou avec leur famille.**

*Pour les pédiatres du CHU :*



**Figure 23 (suite) :**

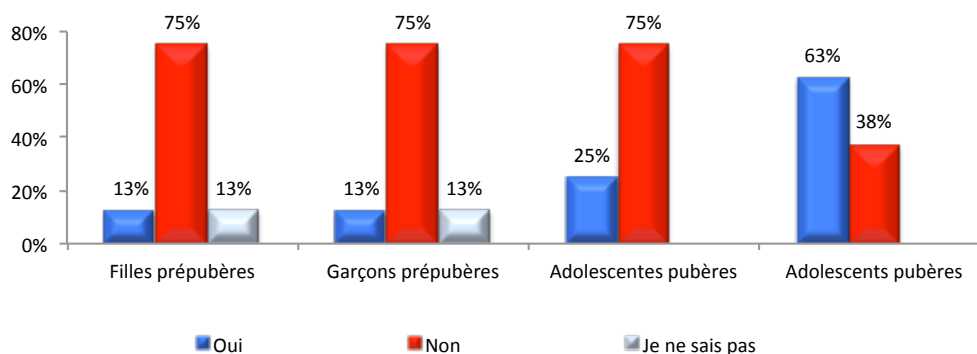
*Pour les pédiatres des CHR :*



A la question pensez vous que toutes les filles prépubères devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux, la majorité des oncopédiatres (75%) répondent que non et ils sont également 75% à répondre non pour les garçons prépubères.

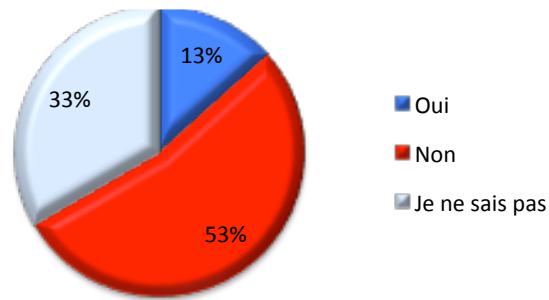
Concernant les patients pubères, 25% des oncopédiatres estiment que toutes les adolescentes pubères devraient bénéficier d'une consultation de PF et 63% estiment que les adolescents pubères devraient en bénéficier (figure 24).

**Figure 24: Evaluation des oncopédiatres sur la nécessité d'une consultation de préservation de la fertilité avant traitement anticancéreux de leurs patient(e)s.**



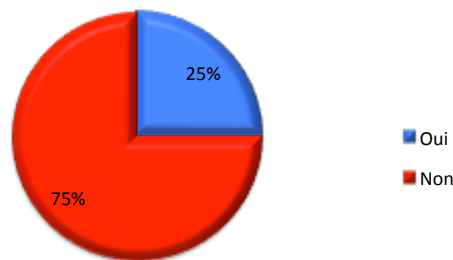
La majorité des pédiatres (53%) du CHR estiment que les familles et/ou patients n'abordent pas plus facilement la question de la fertilité avec eux plutôt qu'avec les oncologues de Bordeaux, 13% pensent que oui et 33% ne savent pas (figure 25).

**Figure 25: Evaluation des pédiatres des CHR sur le fait que les familles et/ou patient(e)s abordent plus facilement la question de la fertilité avec eux plutôt qu'avec les oncopédiatres de Bordeaux.**



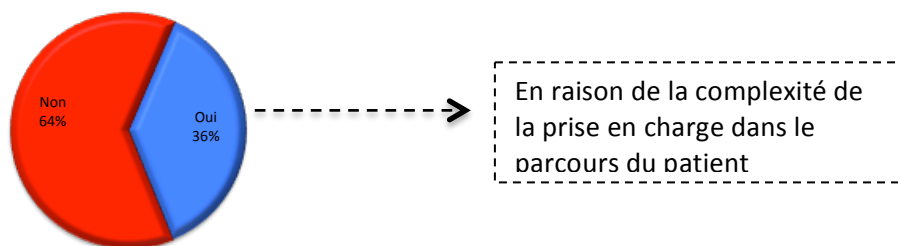
75% des oncopédiatres estiment que la PF ne risque pas de retarder systématiquement le traitement (figure 26).

**Figure 26: Evaluation des oncopédiatres concernant le risque de retard systématique de la mise en place du traitement anticancéreux dû à la PF.**



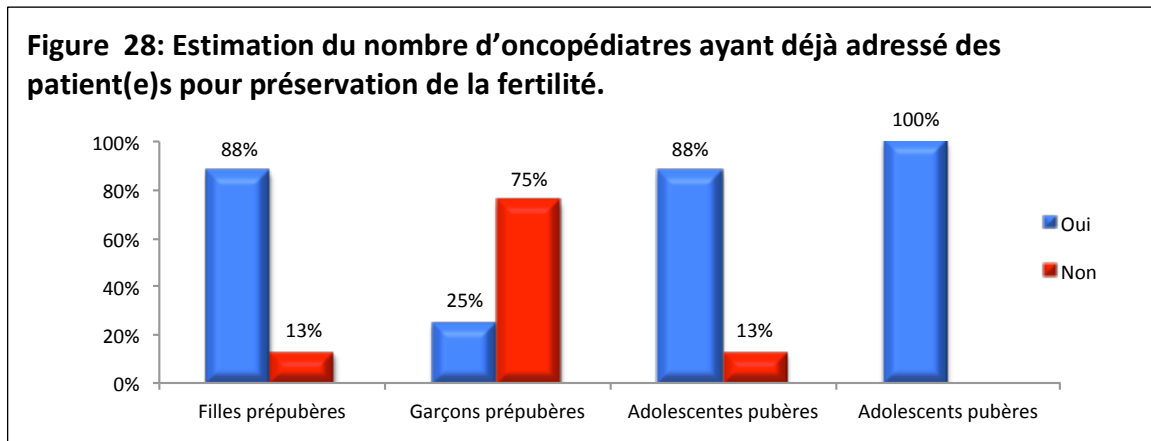
Pour les 36% des oncopédiatres rencontrant des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité, 100% estiment que c'est en raison de la complexité de la prise en charge dans le parcours de la patiente (figure 27).

**Figure 27 : Estimation du nombre d'oncopédiatres ayant rencontré des difficultés à adresser leurs patient(e)s en consultation d'oncofertilité.**

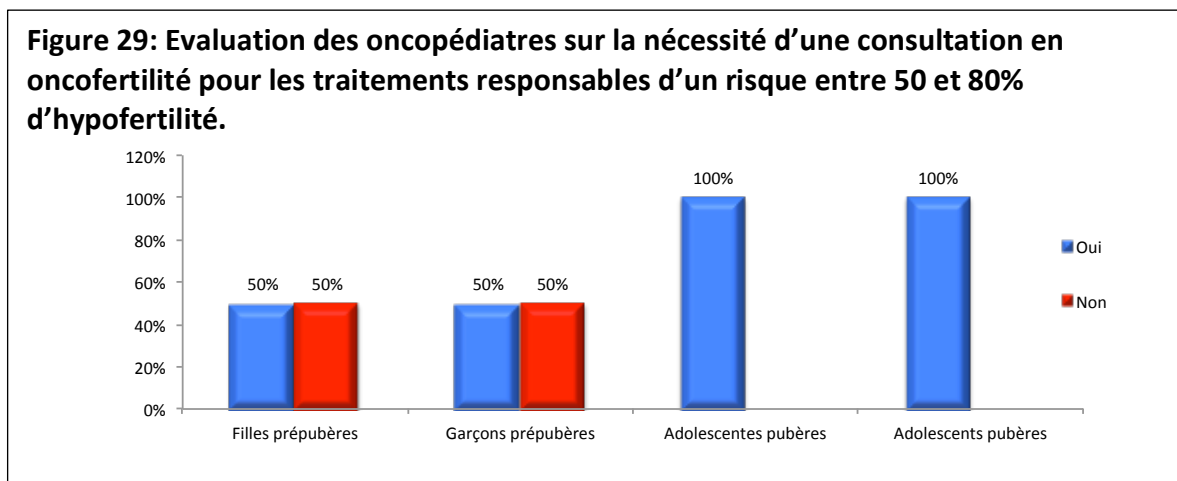


Tous les oncopédiatres (100%) ont un interlocuteur référent permettant la mise en place rapide de moyens de préservation de la fertilité.

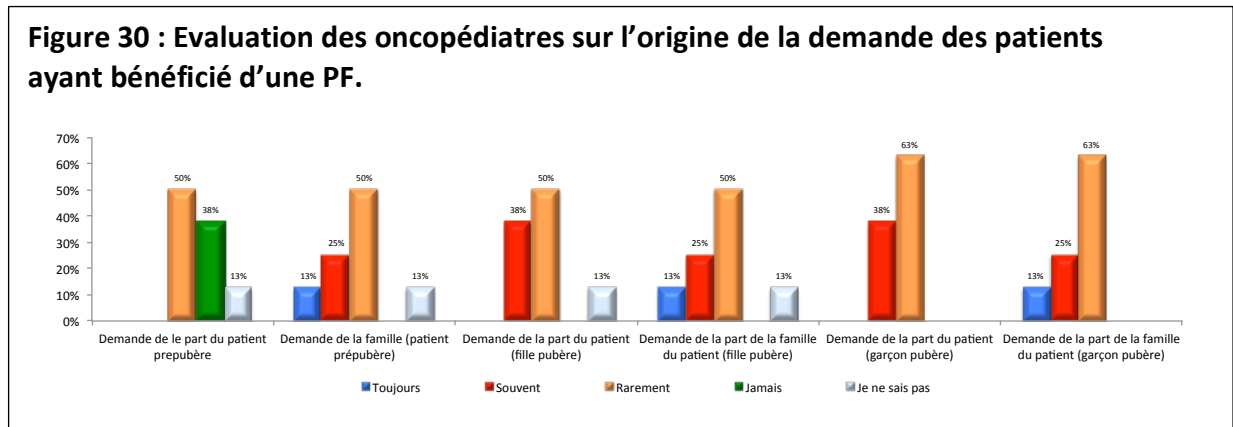
87% des oncopédiatres ont déjà adressé en consultation de PF des adolescentes pubères et filles prépubères. 25% ont déjà adressé des garçons prépubères et ils ont tous déjà adressé des adolescents pubères en consultation de PF (figure 28).



Pour tous les oncopédiatres (100%), une consultation de préservation de la fertilité serait souhaitable pour des traitements responsables d'un risque entre 50 et 80% d'hypofertilité concernant les adolescent(e)s pubères. Ils sont la moitié (50%) à être contre concernant les patient(e)s prépubères (figure 29).

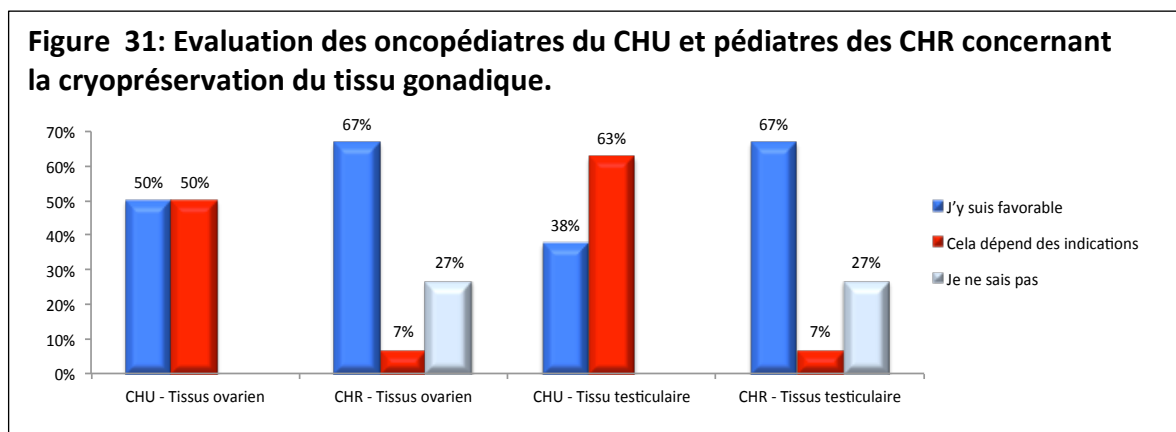


Concernant les patients prépubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, selon les oncopédiatres, il s'agit rarement (50%) ou jamais (38%) d'une demande des patients. 38% estiment qu'il s'agit souvent d'une demande de la part des patient(e)s pubères et 25% qu'il s'agit souvent d'une demande de la part de leur famille (figure 30)



Pour 75% des oncopédiatres, moins d'une semaine s'écoule entre leur consultation et celle de la PF, pour 25% il s'écoule entre 1 et 2 semaines.

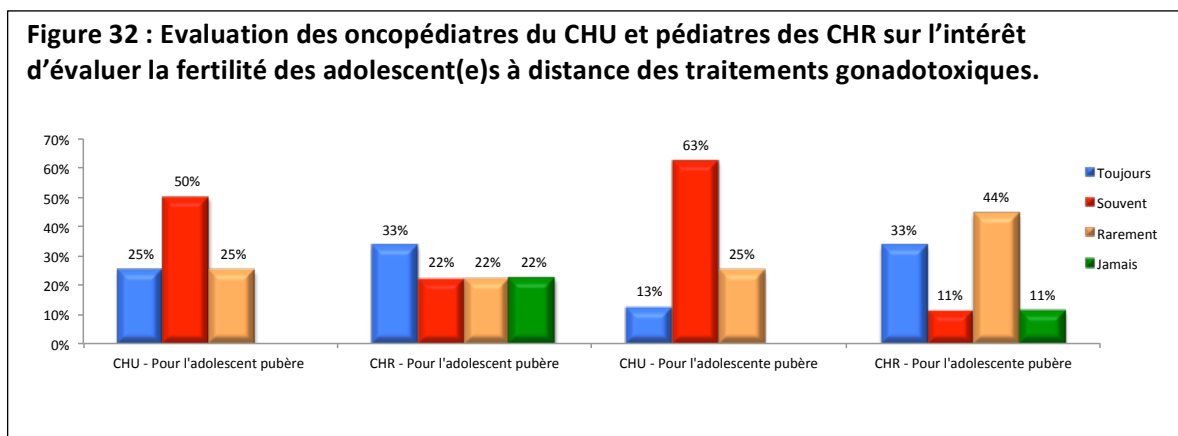
Concernant la cryopréservation des tissus gonadiques des patient(e)s prépubères nécessitant un traitement gonadotoxique, aucun médecin n'y est défavorable. Au CHU, 50% des oncopédiatres sont favorables à la CTO et 50% estiment que cela dépend des indications. Concernant le tissu testiculaire, 38% y sont favorables et 63% répondent que cela dépend des indications. Dans les CHR, 67% sont favorables à la préservation du tissu ovarien comme du tissu testiculaire pour les garçons prépubères (figure 31).



A distance des traitements gonadotoxiques, 25% des oncopédiatres informent toujours les adolescents pubères de l'intérêt d'une évaluation de leur fertilité via un spermogramme de contrôle, 50% souvent et 25% rarement. Concernant les adolescentes pubères, 13% des oncopédiatres les informent toujours d'une évaluation de leur fonction ovarienne, 63% les informent souvent et 25% rarement.

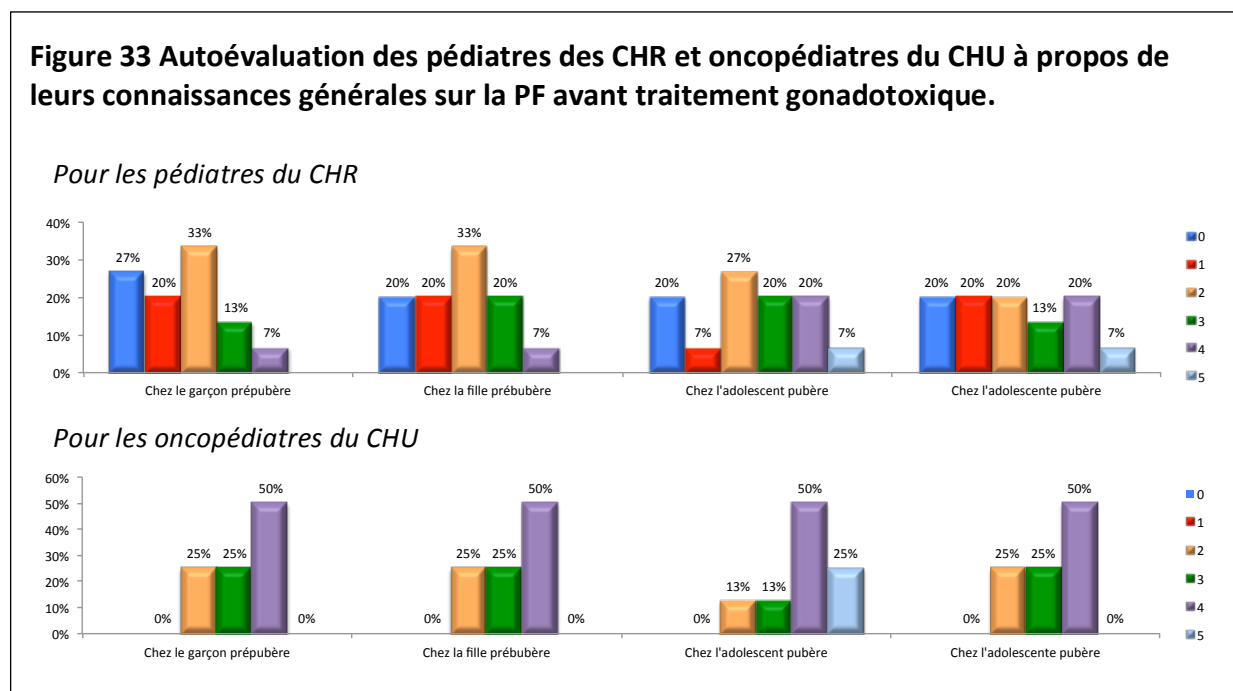
A propos de la même information, 33% des pédiatres des CHR en discutent toujours avec leur patient adolescent pubère, 22% souvent 22% rarement et 22% jamais.

Ils sont 33% à toujours informer les adolescentes pubères d'une évaluation de la réserve ovarienne à distance des traitements gonadotoxique, 11% souvent, 44% rarement et 11% jamais (figure 32).



### 2.3.3 Connaissances

Les médecins devaient s'attribuer une note entre 0 et 5 concernant leurs connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité; 0 étant l'absence totale de connaissances et 5 la connaissance maximale. Les notes moyennes sont respectivement pour les oncopédiatres et les pédiatres des CHR : 3,3 et 1,5 concernant les garçons prépubères ; 3,3 et 1,7 concernant les filles prépubères ; 3,3 et 2,3 pour les adolescents pubères et 3,9 et 2,1 pour les adolescentes pubères (figure 33).

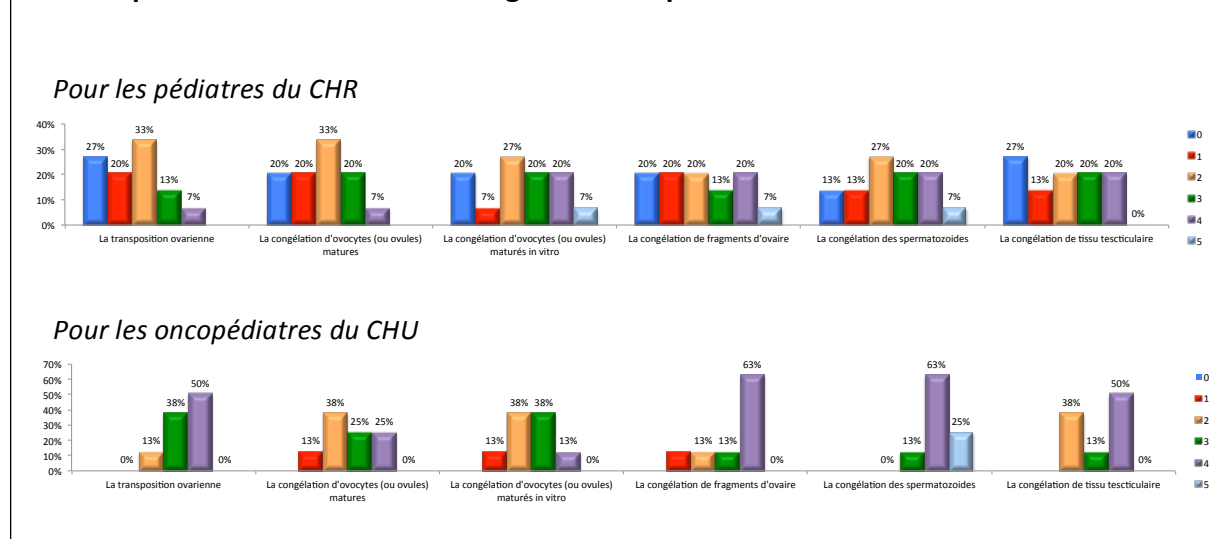


Ils étaient ensuite interrogés sur leurs connaissances à propos des techniques de préservation de la fertilité féminine ; les notes moyennes (entre 0 et 5) sont respectivement pour les oncopédiatres et les pédiatres des CHR : 3,4 et 1,3 pour la transposition ovarienne, 2,6 et 1,7 pour la congélation d'ovocytes matures, 2,5 et 2,3 pour la congélation d'ovocytes maturés in vitro et de 3,3 et 2,1 pour la congélation de fragments d'ovaire. Concernant les méthodes de préservation de la fertilité masculine, les notes moyennes sont de 4,1 pour les oncopédiatres concernant la congélation de spermatozoïdes et de 2,4 pour pédiatres des CHR.



Concernant la congélation de tissu testiculaire, la note moyenne des oncopédiatres est de 3,1 et celle des pédiatres CHR 1,9 (figure 34).

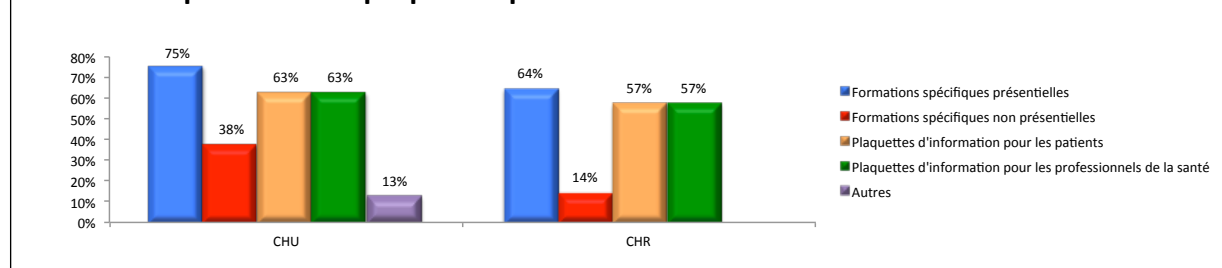
**Figure 34 : Autoévaluation des pédiatres des CHR et oncopédiatres du CHU à propos des techniques de PF avant traitement gonadotoxique.**



### 2.3.4 Information

Concernant les attentes des praticiens vis à vis des formations qui pourraient être proposées par le CPFA, la majorité des pédiatres (64%) et oncopédiatres (75%) estiment qu'il faudrait bénéficier de formations spécifiques présentielle (figure 35).

**Figure 35: Attentes des oncopédiatres du CHU et pédiatres des CHR concernant les formations pouvant être proposées par le CPFA.**



### **3. Discussion**

#### **3.1 Questionnaires**

##### **3.1.1 Questionnaire pour patients adultes**

Selon le dernier Plan Cancer 2014-2019 (2), le praticien doit systématiquement informer les patients concernant les risques des traitements gonadotoxiques sur leur fertilité.

Dans notre étude, 35% des médecins prenant en charge les hommes n'informent que rarement ou jamais sur les risques d'hypofertilité et 25% des médecins prenant en charge les femmes ne le faisaient également que rarement ou jamais. Lors d'une enquête réalisée en PACA (51) à l'aide d'un questionnaire rempli par 225 praticiens, les résultats étaient encore moins bons avec 46 % des médecins participant qui n'informaient que rarement ou jamais sur les risques d'hypofertilité après traitement contre le cancer. Une étude brésilienne (52) révèle que seulement 30% des patients atteints d'un cancer étaient informés des risques des traitements sur la fertilité et seulement 20% avaient la notion d'une possible préservation de la fertilité avant traitement. Par ailleurs, une étude américaine montre que 70% des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour cancer du sein, désirent un enfant après la fin de leur traitement (53).

Par ailleurs, concernant les patients adressés en consultation spécialisée d'oncofertilité, 53% des praticiens estiment qu'il s'agit rarement d'une demande de la part des hommes et 43% estiment qu'il s'agit rarement d'une demande de la part des femmes. Cela prouve que les patient(e)s ne sont pas assez sensibilisés et qu'il est donc indispensable de discuter en consultation avec tous les patient(e)s des risques des traitements gonadotoxiques sur leur fertilité, du désir d'enfant après le traitement ainsi que des différentes options de préservation de la fertilité.

Les facteurs influençant la discussion à propos de la fertilité dans notre étude sont l'âge (93%), le type de traitement envisagé (89%), le type de cancer (74%). Il est à noter que le caractère incurable de la maladie (64%) fait parti des facteurs majoritaires influençant la prise en charge alors que le centre de préservation de la fertilité d'Aquitaine (CPFA) ne tient pas compte du pronostic de la pathologie cancéreuse afin de proposer une préservation de la fertilité aux patient(e)s. D'ailleurs, une équipe française (54) a publié une étude portant sur le projet

parental des patients atteints d'un cancer, ces derniers ne tenaient pas compte non plus ni de la localisation, ni de la gravité du cancer pour évoquer leur désir de grossesse .

Il serait logique de penser que le manque de connaissances sur les moyens de préservation de la fertilité pourrait être un facteur qui influence de manière significative la discussion de la préservation de la fertilité avec les patient(e)s. Cependant, dans notre étude ce facteur n'arrive qu'en avant dernière position avec seulement 31% des praticiens qui considèrent que ce manque de connaissances les conduirait à moins aborder le sujet de la fertilité avec leurs patient(e)s.

Un quart des médecins ont indiqué rencontrer des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité, principalement du fait de la complexité de la prise en charge dans le parcours du patient mais aussi de la difficulté à contacter un spécialiste en oncofertilité ou encore du délai d'obtention d'un rendez-vous de consultation d'oncofertilité.

Par ailleurs, 40% des praticiens interrogés ignorent combien de temps s'écoule entre leur consultation et la consultation d'oncofertilité. Pourtant, l'un des objectifs suite à la création du CPFA est de prendre en charge aussi rapidement que possible les patients, suite au diagnostic de cancer et de créer une interaction entre oncologues et unité de reproduction au sein d'un réseau de soin afin de faciliter la prise en charge des patients ayant besoin d'une préservation de la fertilité.

Souvent l'aménorrhée chimio-induite l'est de manière transitoire et une reprise d'activité ovarienne est observée plusieurs mois après le traitement (55). Cependant, le retour des cycles après chimiothérapie n'est pas un bon marqueur d'évaluation de la fertilité bien qu'utilisé par certains praticiens depuis de nombreuses années (56). Le compte des follicules antraux (CFA) par échographie endovaginale et le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) plasmatique sont bien plus performants pour dépister une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) après traitement gonadotoxique (47). Toutefois, dans notre étude, 68% des praticiens ne contrôlent que rarement voire jamais la fonction reproductrice des femmes à distance du traitement anticancéreux alors que l'intérêt d'évaluer la fonction ovarienne au moins une année après le traitement est réel car cela permettrait d'établir une stratégie de prise en charge en fonction de la réserve ovarienne. Par exemple, les patientes désirant un enfant à ce moment et n'ayant

pas eu de préservation de la fertilité avant traitement gonadotoxique et présentant une insuffisance ovarienne débutante diagnostiquée lors du contrôle de la fonction reproductrice à distance du traitement gonadotoxique, pourront bénéficier d'une FIV/ICSI dès que le délai le permet afin d'éviter des potentiels effets mutagènes sur les ovocytes (57). Pour les patientes n'ayant pas de désir de grossesse après traitement anticancéreux et ayant une IOP post chimiothérapie/radiothérapie, une vitrification ovocytaire pourra leur être proposé pour une utilisation future.

Concernant les patients de sexe masculin, une évaluation de la fonction reproductrice via un spermogramme de contrôle un à deux ans après la fin des traitements (58) permet de savoir s'il subsiste ou pas une spermatogénèse partielle ou total. En fonction du résultat du spermogramme, du désir de grossesse du couple, d'une éventuelle préservation de la fertilité réalisée avant traitement, une stratégie sera discutée avec le couple pour mener à bien un projet parental. Dans notre étude, 87% des médecins ne contrôlent que rarement ou jamais la fonction reproductrice chez l'homme à distance du traitement, ce qui pourrait constituer une perte de chance pour le patient quant à son désir de paternité après traitement d'un cancer. Ainsi, alors qu'il est nécessaire d'évaluer la fonction reproductrice après traitement gonadotoxique aussi bien chez la femme que chez l'homme, il apparaît, dans notre étude, un faible pourcentage de médecins qui l'évaluent toujours (4% des médecins pour les patients homme et 7% des médecins pour les patientes femmes).

Nous avons vu que l'une des principales difficultés à adresser un patient en consultation d'oncofertilité pour les praticiens était le manque d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité. Cette donnée se confirme par les notes que se sont attribuées les médecins concernant leur connaissance sur les techniques de préservation de la fertilité. En effet, concernant les techniques de PF féminines, la moyenne des notes qu'ils se sont attribuées de (0 à 5) est compris entre 1,4 concernant la cryopréservation du tissu ovarien et 2,2 pour la technique de transposition ovarienne, ce qui pourrait expliquer en partie le nombre insuffisant de préservations de la fertilité réalisées au sein du CPFA ces dernières années. En effet, lors de l'année 2016, 43 préservations de la fertilité féminines ont été effectuées alors qu'il a été enregistré 1094 patientes (tableau 6) ayant moins de 40 ans et atteintes d'un cancer lors de la première présentation de l'année en RCP dont entre autres, 146 en gynécologie, 78 en hématologie, 73 sarcomes (tableau 7). Le potentiel de préservation de la

fertilité à réaliser est très certainement plus important que le nombre réellement effectué et ce d'autant plus que 19 % des praticiens estiment que 11 à 20 de leurs patientes pourraient bénéficier d'une PF avant traitements gonadotoxiques et 11% estiment que plus de 20 de leur patientes pourraient en bénéficier.

**Tableau 6 : Différentiel entre le nombre de patientes  $\leq 40$  ans présentées en RCP pour cancer et nombre de PF réalisées au CPFA des 3 dernières années.**

	Année 2014		Année 2015		Année 2016	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Nombre de cas de cancer des patientes $\leq 40$ ans	980	100%	1 034	100%	1 094	100%
Nombre de consultations d'oncofertilité au CPFA	41	4%	43	4%	102	9%
Nombre de PF réalisées au CPFA	15	2%	17	2%	43	4%

**Tableau 7 : Nombre de femmes  $\leq 40$  ans présentées en RCP en Aquitaine en 2014, 2015 et 2016 selon le type de RCP (lors de la 1ère présentation de l'année).**

	Année 2014	Année 2015	Année 2016
Sein	212	199	216
Endocrinologie	165	155	173
Gynécologie	131	157	146
Pédiatrie	73	95	95
Hématologie / Lymphomes	77	83	78
Sacrome	47	62	73
Dermatologie	62	48	70
Digestif	71	65	70
Tumeurs du système nerveux	50	47	58
Tête et cou	32	46	48
Thorax	28	35	30
Urologie	27	33	21
Cancérologie générale	5	2	5
Autres	0	5	10
Non précisé	0	1	1
<b>Total</b>	<b>980</b>	<b>1033</b>	<b>1094</b>

Chez l'homme, la congélation du tissu testiculaire est la technique la moins connue par les praticiens avec une moyenne de 1,3 et la congélation de spermatozoïdes la mieux connue de toutes les techniques de préservation de la fertilité tous patient(e)s confondus avec une moyenne de 2,6. Cette donnée est retrouvée en Grande Bretagne (59), où des oncologues britanniques interrogés se disent être au courant des techniques de conservation de spermatozoïdes mais connaissent peu sur la conservation de tissu testiculaire.

La conservation de spermatozoïdes est une technique utilisée depuis de nombreuses années alors que certaines techniques de préservation de la fertilité masculine comme la conservation de tissu testiculaire ou féminine comme la maturation in vitro (29) sont plus récentes, ce qui peut expliquer cette différence de connaissances entre la congélation de spermatozoïdes et les autres techniques de préservation de la fertilité.

### **3.1.2 Questionnaires pédiatriques**

Les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années dans la prise en charge des cancers des enfants et adolescents ont permis d'obtenir des taux de survie à 5 ans supérieur à 80% (60) et par conséquent une population croissante d'adultes survivants après un cancer survenu pendant leur enfance. Cependant, les traitements associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ne sont pas dénués de risques et de potentielles séquelles au long cours et en particulier dans le domaine de la fertilité. Protéger la fertilité des enfants atteints de cancer est donc indispensable lors de leur prise en charge pour leur permettre de mener à bien un projet parental au moment voulu. D'ailleurs, dans notre étude, une large majorité des pédiatres et oncopédiatres s'accordent à penser que la fertilité est un sujet de préoccupation pour les patients et les familles des patients atteints d'un cancer.

Toutefois, la majorité des oncopédiatres n'informent que rarement les patient(e)s et familles des patient(e)s prépubères des possibilités de préservation de fertilité alors que presque tous informent les patient(e)s pubères.

Lorsque l'on demande aux oncopédiatres si tous les patient(e)s prépubères devraient bénéficier d'une consultation d'oncofertilité avant traitement, ils sont près de 75% à répondre non. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'actuellement la seule technique de préservation de la fertilité chez les patient(e)s prépubères est la cryopréservation de tissu ovarien chez la fille et testiculaire chez le garçon. Or la conservation de tissu gonadique n'est proposée que pour les traitements fortement gonadotoxiques avec un risque d'IOP ou d'atteinte testiculaire avec risque d'azoospermie prolongée supérieur à 80% post traitement.

Ainsi pour les patients prépubères qui ont un risque  $\leq 80\%$  de gonadotoxicité post traitement, une consultation d'oncofertilité n'est pas forcément nécessaire. Toutefois, avec les progrès

techniques, une réflexion sur l'intérêt d'une préservation de la fertilité entre 60 et 80% de risque de gonadotoxicité pourrait avoir sa place dans l'avenir.

Il est à noter que dans notre étude, tous les pédiatres des CHR et les oncopédiatres du CHU sont favorables (selon les indications pour certains) à la préservation de tissu gonadique chez les patient(e)s prépubères et que 87% des oncopédiatres ont déjà adressé des filles prépubères en consultation d'oncofertilité ce qui est encourageant. Une équipe Française a réalisé une première mondiale en induisant la puberté chez une patiente drépanocytaire, sans traitement hormonal, par autogreffe de tissu ovarien, la patiente ayant subi à l'âge de 10 ans un traitement gonadotoxique (61). Une équipe Danoise a montré aussi, une induction pubertaire après greffe de tissus ovarien conservés dans le cadre d'un traitement gonadotoxique d'une fille de 9 ans atteinte d'un sarcome d'Ewing (62).

Cependant, le manque de recul concernant l'utilisation du tissu gonadique prépubère pour aboutir à une grossesse spontanée ou en AMP représente la principale limite de cette technique.

Selon les oncopédiatres, les trois facteurs majoritaires pouvant justifier qu'ils n'informent pas les patient(e)s et/ou leurs familles à propos de la préservation de la fertilité sont le type de traitement envisagé (100%), le type de cancer (75%) et le pronostic péjoratif de la maladie (63%). Nous retrouvons chez les pédiatres des CHR ayant répondu à la même question, le type de traitement envisagé (67%), le pronostic péjoratif de la maladie (67%), le manque de connaissances (60%) et l'âge du patient (60%). Pourtant comme nous l'avons vu chez les patients adultes, le CPFA ne tient pas compte du type de cancer et du pronostic de la pathologie et propose différentes techniques de préservation de la fertilité en fonction du traitement envisagé et de son urgence d'instauration. Aussi, une étude canadienne (63) révèle que les familles et les enfants guéris du cancer auraient voulu être informés sur les possibilités de préservation de la fertilité quelque soit le traitement envisagé et le pronostic de la pathologie.

Le CHU de Bordeaux réalise la préservation de la fertilité masculine depuis 1976 et féminine depuis les années 2000. Ce centre d'expertise donne son avis au niveau de l'ensemble du territoire d'Aquitaine en matière de préservation de la fertilité. Les différentes techniques de

préservation de la fertilité sont exposées et expliquées aux patients dans le cadre de consultations spécifiquement dédiées à l'oncofertilité.

Dans notre étude, 25% des oncopédiatres estiment que la préservation de la fertilité risque de retarder systématiquement la mise en place du traitement anticancéreux et 38% rencontrent des difficultés à adresser leurs patients en consultation d'oncofertilité avec comme principale raison, la complexité de la prise en charge dans le parcours de la patiente. Pourtant, l'objectif du CPFA est de répondre aux demandes de préservations de la fertilité en simplifiant au maximum la prise en charge dans le parcours du patient et d'en assurer sa mise en œuvre en s'adaptant au degré d'urgence au niveau du territoire Aquitaine. Ainsi, aucun praticien ne rencontrerait de difficultés à adresser un patient. Il est tout de même à noter que pour 75% des oncopédiatres, moins d'une semaine s'écoule entre leur consultation et celle de la PF, preuve que la mise en place du CPFA permet de répondre aux demandes de consultation d'oncofertilité dans un court délai. Par ailleurs, le nombre de consultations d'oncofertilité et de cryopréservation de tissu ovarien (CTO) des patient(e)s de moins de 18 ans dans le cadre d'une PF avant traitement gonadotoxique a doublé depuis la mise en place du CPFA. En effet, entre les années 2000 et 2012, 14 consultations d'oncofertilité dont 10 CTO ont été réalisées (tableau 8) alors qu'en l'espace de quatre ans, entre 2013 et 2016, 31 consultations d'oncofertilité et 14 tissus ovariens de jeunes filles prépubères ou pubères ont été cryoconservés avec une augmentation en 2016 (6 CTO).

**Tableau 8 : Activité d'oncofertilité dans le cadre de la préservation de la fertilité au CPFA**

	2000-2012	2013	2014	2015	2016
Nombre total de consultations d'oncofertilité	52	25	41	43	102
Dont consultations de patients ≤ 18 ans	14	5	7	8	11
Nombre de PF réalisées	26	9	15	17	43
Nombre total de CTO réalisées	25	6	8	11	10
Dont CTO ≤ 18 ans	10	2	2	4	6

Afin de préserver la fertilité chez le garçon prépubère, un prélèvement de tissu testiculaire contenant des cellules souches germinales peut être proposé au cours d'une intervention chirurgicale (36). L'objectif est de faire maturer les spermatogonies cryoconservés en spermatozoïdes. Trois techniques de maturation font actuellement l'objet de recherche : la



greffe de fragments de tissu testiculaire, l'injection de spermatogonies dans les tubes séminifères et la maturation in vitro des cellules-souches spermatogoniales (64).

Bien que le prélèvement du tissu testiculaire fasse partie désormais du soin, son utilisation fait encore l'objet de recherches et n'est à ce titre pas systématiquement proposé aux garçons prépubères et à leurs familles. D'ailleurs, dans notre étude, seulement 25% des oncopédiatres ont déjà adressé des garçons prépubères pour préservation de la fertilité contre 88% pour les filles prépubères.

Les garçons prépubères atteints de cancer et pris en charge par des traitements potentiellement gonadotoxiques auront pour la plupart un projet parental 15 à 30 ans après traitements. Grâce aux progrès de la recherche, les tissus germinaux prélevés pourront très probablement être utilisés en AMP pour mener à bien leur projet.

Il est donc nécessaire de proposer systématiquement une préservation de tissu testiculaire aux garçons traités pour un cancer avec un risque d'atteinte testiculaire et azoospermie définitive supérieur à 80%. D'ailleurs, la demande des parents des patients prépubères sur les informations concernant la fertilité est réelle (65).

83 patients prépubères ont été présentés en RCP en 2016, 77 en 2016 et 79 en 2015 en territoires d'Aquitaine (tableau 2) et certains d'entre eux survivront au cancer grâce aux traitements mis en place. Dans plusieurs années, se posera donc la question de la fertilité pour ces patients. Il aurait été intéressant d'avoir le nombre de cas par an, de garçons prépubères ayant reçu un traitement fortement gonadotoxique (>80%) qui aurait potentiellement pu bénéficier d'une préservation de la fertilité.

Comme nous l'avons vu pour les adultes, il est nécessaire d'évaluer la fonction reproductrice après traitements gonadotoxiques aussi bien chez la femme que chez l'homme. Les oncopédiatres du territoire d'Aquitaine sont 75% à informer les garçons pubères de l'intérêt de l'évaluation de la fertilité à distance des traitements gonadotoxiques et 75% concernant les filles pubères. Au centre hospitalier régional ils sont 55% à informer les adolescents pubères et 44% à informer les adolescentes pubères. Ces résultats montrent que les pédiatres et oncopédiatres sont sensibilisés à cette question.

D'après notre étude, la moyenne des notes (0 à 5) concernant les connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité des enfants prépubères et pubères

est plutôt satisfaisante pour les oncopédiatres avec une moyenne à 3,3 concernant les garçons prépubères ainsi que les filles prépubères et les garçons pubères et maximum à 3,9 concernant les filles pubères.

Lorsque les oncopédiatres ont été interrogés sur chacune des techniques de PF des patients, nous nous attendions à avoir une note en dessous de la moyenne concernant la technique de congélation de tissu testiculaire étant donné l'absence de préservation de tissu testiculaire dans notre centre et qu'il s'agit d'une technique relativement récente qui est toujours d'ordre expérimental bien que faisant partie désormais du soin. Toutefois, la note moyenne concernant cette technique était de 3,1 ce qui contredit notre hypothèse. Par ailleurs, nous avons vu que le manque de connaissance des pédiatres de CHR était l'un des principaux facteurs pouvant justifier qu'ils n'informent pas les patients et/ou leurs familles à propos de la préservation de la fertilité. Les notes que se sont attribués les pédiatres concernant leurs connaissances générales sur les indications de la PF sont comprises entre 1,5 pour les garçons prépubères et 2,3 pour les garçons pubères ; sur les techniques de préservation de la fertilité, elles sont comprises entre 1,3 pour la transposition ovarienne et 2,4 pour la congélation de spermatozoïdes confirment cette donnée.

### **3.2 Axes d'améliorations et perspectives**

Au regard du nombre de préservations de la fertilité réalisées au sein du CPFA et du nombre de cas de cancers des patients en âge de procréer présentés chaque année en RCP, il apparaît un différentiel notable (tableau 6).

Ainsi, la prise en charge dans le champ de la fertilité avant traitement gonadotoxique des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer pourrait passer par diverses améliorations.

#### **Concernant les praticiens :**

Il faudrait tout d'abord sensibiliser et informer le personnel soignant au niveau du territoire d'Aquitaine sur les risques des traitements anticancéreux et les différentes techniques de préservation de la fertilité en passant par des formations présentielles ou e-learning, ainsi que par des plaquettes d'informations à distribuer aux praticiens en mettant à jour les différentes techniques. L'objectif étant de pouvoir aborder systématiquement avec les patient(e)s ou leurs familles les risques d'hypofertilité avant la mise en place du traitement.

Afin d'y parvenir, des plaquettes d'information destinées aux professionnels de la santé ayant une activité oncologique sont en cours d'élaboration (annexe 4). Par ailleurs, le plan cancer et le schéma régional d'organisation des soins en cancérologie, prévoient que tout établissement de santé prenant en charge des patients atteints de cancer doit être membre d'un réseau de cancérologie et doit organiser ses activités de cancérologie dans le cadre d'un Centre de Coordination en Cancérologie (3C). L'Aquitaine, compte 10 centres de Coordination en Cancérologie qui travaillent en lien étroit avec le RCA. Le CPFA a prévu d'organiser une réunion d'information présentielle dans chacun des 3C afin d'informer et sensibiliser les praticiens à la PF avec notamment les différentes techniques de préservation actuelles et leurs indications.

Le réseau pédiatrique RESILIAENCE (Recherche, Enseignement, Soins, Information, Lutte et Initiatives pour les Adolescents et les Enfants atteints de Cancer) (66), émanation du RCA, a pour objectif d'améliorer la qualité de prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancer dans la région Aquitaine. Le CHU de Bordeaux, à la fois site de référence et tête du réseau, travaille en partenariat avec 14 services de pédiatrie régionaux auxquels le questionnaire a été envoyé. Il serait intéressant d'organiser des conférences pour le réseau RESILIAENCE sur la préservation de la fertilité afin d'informer les pédiatres partenaires sur les différentes techniques de PF et leurs indications.

Par ailleurs, il serait judicieux d'intégrer dans les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP), un espace dédié à la préservation de la fertilité avec une case à cocher si les praticiens estiment que les patient(e)s nécessitent une consultation de préservation de la fertilité dans leur parcours de soin.

Aussi, il est nécessaire de promouvoir et faciliter l'interaction entre oncologues et médecins de la reproduction au sein du CPFA ainsi que de renforcer le lien avec le Réseau de Cancérologie d'Aquitaine qui fait office de véritable relai entre les praticiens et le CPFA. En effet, dans son site internet (67), le RCA propose un onglet Cancer et Fertilité destiné aux praticiens, avec les actualités concernant ce domaine et les procédures de prise en charge des patients à adresser au CPFA, à savoir les fiches de liaison (annexe 6) ainsi que les ordonnances types à réaliser préalablement à la demande.

### **Concernant les patients :**

Les patients devraient être informés de manière optimale via différents supports, à savoir un support oral directement par le praticien lors de l'annonce du cancer, un support écrit par des plaquettes d'informations à distribuer par le praticien ou un support multimédia via le site internet dédié. Les plaquettes d'information pour les patients sont en cours d'élaboration (annexe 5) et des améliorations du portail internet du CHU (68) sont prévues, le patient pourrait prendre connaissance du CPFA et ainsi prendre un rendez vous d'oncofertilité directement avec le médecin de la reproduction pour avoir des informations sur les différentes options qui s'offrent à lui avant traitement.

Le suivi des patients traités lors d'une atteinte cancéreuse est essentiel pour prévenir une hypofertilité potentiellement irréversible. La Maison Aquitaine Ressources pour Adolescents et Jeunes Adultes (MARADJA)(69) permet de suivre de façon pluridisciplinaire les adolescents et jeunes adultes traités pour cancer au CHU de Bordeaux afin, entre autres, de pouvoir bénéficier d'un accompagnement psychosocial personnalisé, de retrouver un projet professionnel et personnel, de s'insérer dans la société et éventuellement de devenir parent. Des consultations de suivi à distance des traitements gonadotoxiques sont réalisées au sein du centre MARADJA par un gynécologue ayant une activité d'AMP. Quant aux patients adultes, un suivi à distance des traitements est mis en place au sein du CPFA.

Toutefois ces consultations ne sont pas systématiques et beaucoup de patients n'en bénéficient pas. Il serait donc intéressant de renforcer ces deux entités et de rendre ces consultations de suivi plus systématiques.

## **3.3 Limites de l'étude**

### **3.3.1 Adultes**

Un lien par mail a été envoyé à 450 médecins du territoire d'Aquitaine ayant une activité de cancérologie pour remplir le questionnaire en ligne. La liste d'adresse électronique a été diffusée par le RCA (réseau de cancérologie d'Aquitaine) mais malgré trois relances effectuées, le nombre de répondant à l'enquête est relativement faible avec seulement 70 médecins ayant répondu au questionnaire soit un taux de réponse de 16%. 20 médecins n'ont pas finalisé le

questionnaire et n'ont donc pas pu être comptabilisés dans l'étude. Il est possible qu'ils aient trouvé le questionnaire trop long et n'ont pas pu le finaliser.

Nous pouvons noter aussi un biais de sélection par le fait que les praticiens enclins à répondre au questionnaire sont certainement davantage intéressés et sensibilisés par le sujet ce qui peut surestimer nos résultats. D'ailleurs, les médecins qui ont le plus répondu au questionnaire sont les oncogynécologues qui sont pour la plupart sensibilisés sur le sujet. Il aurait été intéressant d'avoir plus de répondants dans d'autres spécialités comme l'hématologie. En effet, les préservations de la fertilité avant traitement pour cancer hématologique représentent un quart de l'activité du CPFA. Toutefois, seulement 8 hématologues sur les 30 à qui le questionnaire a été envoyé ont répondu. Cela peut être un facteur limitant dans l'interprétation de nos résultats. Aussi, les pratiques rapportées par les praticiens peuvent différer de leurs pratiques réelles, ce qui constitue un biais de déclaration dans notre étude.

### **3.3.2 Enfants**

En territoire d'Aquitaine, 9 oncopédiatres du CHU prennent en charge les enfants atteints de cancer et sont aptes à prescrire les traitements gonadotoxiques à savoir la radiochimiothérapie. 24 pédiatres exerçant aux CHR prennent en charge les enfants atteints de cancer (diagnostic et suivi) mais ces derniers sont traités à Bordeaux. Nous avons donc opté pour faire 2 questionnaires semblables mais adaptés à l'activité de chacun des 2 groupes (prescripteurs et non prescripteurs). L'inconvénient de cette option étant le faible effectif dans chaque groupe (8 oncopédiatres et 15 pédiatres) malgré un taux de réponse globale de 70%.

Par ailleurs, 27% des pédiatres des CHR ayant répondu au questionnaire se disent ne pas être préoccupés par la préservation de la fertilité dans leur pratique ce qui pourrait constituer un facteur limitant dans l'interprétation de nos résultats.

Enfin, les chiffres sur le nombre de cancer en territoire d'Aquitaine fournis par le RCA pour les femmes de moins de 40 ans, les hommes de moins de 60 ans ainsi que les enfants de moins de 18 ans, correspondent aux patients présentés en RCP pour la première fois de l'année. Cela peut inclure les rechutes et récives. Ces chiffres donnent donc un ordre d'idée sur la répartition des cancers par âge et par sexe mais pas du nombre exact de nouveaux cas de cancer par an, il ne s'agit donc pas de données d'incidence.

#### **4. Conclusion**

Cette étude a permis de faire un état des lieux sur les pratiques et connaissances des médecins du territoire d'Aquitaine en matière de préservation de la fertilité dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Elle souligne le manque de sensibilisation et les lacunes théoriques des médecins et plus particulièrement des praticiens prenant en charge les patients adultes en termes d'oncofertilité.

Informé les patients sur la préservation de la fertilité avant d'initier un traitement anticancéreux devrait être systématique pour que ces derniers aient la possibilité de mener à bien un projet parental quelques années après le traitement. Il faut continuer à mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour que la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer devienne un réflexe pour tout praticien ayant une activité oncologique.

Toutefois, malgré les efforts encore à fournir pour une prise en charge optimale des patients en âge de procréer atteints de cancer, il est important de souligner que la structuration du CPFA en 2012, a permis ces dernières années, une augmentation significative de l'activité d'oncofertilité.

## BIBLIOGRAPHIE:

1. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Estimations-2012-incidence-mortalite-tendances-1980-2012/Incidence-et-mortalite-nationales-des-cancers>.
2. Plan Cancer 2014-2019-Institut National Du Cancer. Disponible sur :<http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>.
3. code de la santé publique : article L.2141-11 modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011.
4. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):694–7.
5. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of Luteinizing Hormone–Releasing Hormone Agonist on Ovarian Function After Modern Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: The GBG 37 ZORO Study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2334–41.
6. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):890–6.
7. Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation *in vitro*. *Hum Reprod*. 2015 Oct 13;dev257.
8. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul;31(19):2500–10.
9. Basirat Z, Adib Rad H, Esmailzadeh S, Jorsaraei SGA, Hajian-Tilaki K, Pasha H, et al. Comparison of pregnancy rate between fresh embryo transfers and frozen-thawed embryo transfers following ICSI treatment. *Int J Reprod Biomed Yazd Iran*. 2016 Jan;14(1):39–46.
10. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983 Oct 20;305(5936):707–9.
11. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, d'Aloja P, et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007–2011. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):90–95.e2.

12. Potdar N, Gelbaya TA, Nardo LG. Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014 Aug;29(2):159–76.
13. Stoop D, Ermini B, Polyzos NP, Haentjens P, De Vos M, Verheyen G, et al. Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2012 Jul 1;27(7):2030–5.
14. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep 1;25(9):2239–46.
15. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod*. 2012 Jun 1;27(6):1606–12.
16. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755–764.e8.
17. Courbiere B, Decanter C. Aspects cliniques pratiques de la vitrification ovocytaire en oncofertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 Sep;42(9):653–6.
18. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Characterization of Ovarian Follicular Wave Dynamics in Women<sup>1</sup>. *Biol Reprod*. 2003 Sep 1;69(3):1023–31.
19. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan 1;18(1):73–91.
20. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1360–5.
21. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1673–80.
22. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr;199:146–9.
23. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):341–6.
24. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian Function after Transplantation of Frozen, Banked Autologous Ovarian Tissue. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1919–1919.



25. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2004 Oct;364(9443):1405–10.
26. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian tissue freezing: current status. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jun;27(3):222–30.
27. Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1514–22.
28. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Tulandi T, Buckett W. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):198–204.
29. Berwanger AL, Finet A, Hachem HE, Parco S le, Hesters L, Grynberg M. New trends in female fertility preservation: *in vitro* maturation of oocytes. *Future Oncol*. 2012 Dec;8(12):1567–73.
30. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod*. 2014 Feb 1;29(2):276–8.
31. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):e601–8.
32. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep;19(18):3418–25.
33. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Kosciński I, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):478–486.e1.
34. Bahadur G. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002 Dec 1;17(12):3157–61.
35. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 10;28(32):4831–41.
36. Rives N, Milazzo J-P, Arkoun B, Travers A, Perdrix A, Bironneau A, et al. Gamète mâle... un spermatozoïde ou une spermatide ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Nov;40(11):671–4.
37. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum Reprod Update*. 2010 May 1;16(3):312–28.

38. Agence de la biomédecine: <https://www.agence-biomedecine.fr/AMP>.
39. Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Nov 22;91(24):11298–302.
40. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y, et al. Spermatogonial Stem Cell Transplantation into Rhesus Testes Regenerates Spermatogenesis Producing Functional Sperm. *Cell Stem Cell*. 2012 Nov;11(5):715–26.
41. Rodriguez-Sosa JR, Rathi R, Wang Z, Dobrinski I. Development of Bovine Fetal Testis Tissue After Ectopic Xenografting in Mice. *J Androl*. 2011 May 1;32(3):271–81.
42. Oatley JM, Reeves JJ, McLean DJ. Establishment of Spermatogenesis in Neonatal Bovine Testicular Tissue Following Ectopic Xenografting Varies with Donor Age<sup>1</sup>. *Biol Reprod*. 2005 Feb 1;72(2):358–64.
43. Wyns C, Curaba M, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A, Francois-Xavier W, Donnez J. Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice. *Hum Reprod*. 2007 Mar 21;22(6):1603–11.
44. Sato T, Katagiri K, Yokonishi T, Kubota Y, Inoue K, Ogonuki N, et al. In vitro production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nat Commun*. 2011 Sep 13;2:472.
45. Perrard M-H, Sereni N, Schluth-Bolard C, Blondet A, d’Estaing SG, Plotton I, et al. Complete Human and Rat Ex Vivo Spermatogenesis from Fresh or Frozen Testicular Tissue. *Biol Reprod*. 2016 Oct 27;95(4):89–89.
46. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013 Aug;19(8):519–27.
47. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3404–11.
48. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):477–483.e1.

49. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 May 1;20(3):370–85.
50. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jul 1];14(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/14/1>
51. Préaubert L, Poggi P, Pibarot M, Delotte J, Thibault E, Saias-Magnan J, et al. Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en Région PACA-Corse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 May;42(3):246–51.
52. Chehin MB, Bonetti TC, Serafini PC, Motta EL. Knowledge regarding fertility preservation in cancer patients: a population-based survey among Brazilian people during the Pink October awareness event. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 30];21(2). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1518-0557.20170021>
53. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *The Breast*. 2007 Jan;16:175–81.
54. 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*. 2011 Jan;20(1):12–8.
55. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2006 Mar;24(7):1045–51.
56. Taylan E, Oktay KH. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2017;8(3):241.
57. Robin G, Decanter C. Recours aux techniques conventionnelles d'assistance médicale à la procréation en cas d'antécédent cancer : quels résultats ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 Jan;42(1):27–31.
58. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnion 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*. 2013 Sep;100(3):673–680.e2.
59. Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1602–15.

60. Desandes E, Lacour B, Clavel J. Les cancers des adolescents et des jeunes patients : vision épidémiologique et organisations des soins en France. Bull Cancer (Paris). 2016 Dec;103(12):957–65.
61. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. The Lancet. 2012 Feb;379(9815):588.
62. Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: Stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. Eur J Cancer. 2013 Mar;49(4):911–4.
63. Gupta AA, Donen RM, Sung L, Boydell KM, Lo KC, Stephens D, et al. Testicular Biopsy for Fertility Preservation in Prepubertal Boys with Cancer: Identifying Preferences for Procedure and Reactions to Disclosure Practices. J Urol. 2016 Jul;196(1):219–24.
64. Giudice MG, de Michele F, Poels J, Vermeulen M, Wyns C. Update on fertility restoration from prepubertal spermatogonial stem cells: How far are we from clinical practice? Stem Cell Res. 2017 May;21:171–7.
65. 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. 2006 Sep 27;22(2):594–7.
66. <http://www.canceraquitaine.org/le-r%C3%A9seau-p%C3%A9diatrique-resilience>.
67. <http://www.canceraquitaine.org/Procedure-prise-en-charge-cancer-et-fertilite>.
68. [www.chu-bordeaux.fr/Patient/prise-en-charge-du-cancer/Centre-de-preservation-de-la-fertilite-Aquitaine/](http://www.chu-bordeaux.fr/Patient/prise-en-charge-du-cancer/Centre-de-preservation-de-la-fertilite-Aquitaine/).
69. <https://www.chu-bordeaux.fr/Espace-m%C3%A9dial/Archives/MARADJA,-un-nouveau-lieu-d-accueil-et-de-prise-en-charge/>.

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (1/6)

Quelques questions vous concernant :

- Votre spécialité médicale ou chirurgicale :
  - Gynécologie
  - Oncologie médicale
  - Oncologie Radiothérapie
  - Hématologie
  - Urologie
  - Dermatologie
  - Pneumologie
  - Hépato-gastro-entérologie
  - ORL
  - Autre spécialité:.....
  
- Si vous êtes oncologue médical(e), avez-vous un domaine d'exercice privilégié  
.....
  
- Vous êtes :
  - Un homme
  - Une femme
  
- Votre âge :
  - < 30 ans
  - 30-39 ans
  - 40-49 ans
  - 50-59ans
  - > 60 ans
  
- Votre nombre d'années d'exercice :
  - < 5 ans
  - 5 -10 ans
  - 10-20 ans
  - > 20ans
  
- Le pourcentage de cancérologie dans votre pratique ?
  - < 25%
  - 25-49%
  - 50-74%
  - >75%

## Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (2/6)

- Votre lieu d'exercice / établissement d'exercice principal :
  - Cabinet médical
  - Centre hospitalier général
  - Centre de lutte contre le cancer (CLCC)
  - CHU
  - Etablissement privé
  - Etablissement privé à but non lucratif
  - Autreétablissement : .....
  
- Votre département d'exercice:
  - Dordogne
  - Gironde
  - Landes
  - Lot et Garonne
  - Pyrénées-Atlantiques

### A propos de la préservation de la fertilité :

- Dans votre pratique, la préservation de la fertilité est-elle une de vos préoccupations?
  - Oui
  - Non
  
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les personnes atteintes d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  
- A votre avis, les femmes en âge de procréer atteintes d'un cancer s'interrogent-elles spontanément sur les risques liés aux traitements anticancéreux concernant leur fertilité ?
  - Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
  - Vous ne prenez pas en charge cette catégorie de patients
  - Je ne sais pas
  
- A votre avis, les hommes atteints d'un cancer s'interrogent-ils spontanément sur les risques liés aux traitements anticancéreux concernant leur fertilité ?
  - Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
  - Vous ne prenez pas en charge cette catégorie de patients
  - Je ne sais pas
  
- Lors de la prise en charge de son cancer, informez-vous votre patient(e) sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements ?  
*Pour les hommes :*
  - Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
  - Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients
  - Je ne sais pas

## Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (3/6)

### Pour les femmes :

- Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
  - Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients
  - Je ne sais pas
- A quel moment préférez-vous délivrer l'information sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements ?
    - Lors de la consultation d'annonce
    - Avant l'instauration du traitement
    - En cours de traitement
    - Après le traitement
  - Dans votre pratique, quels sont les facteurs pouvant influencer votre information à propos de la préservation de la fertilité auprès du patient (e) ?
    - L'âge du(de la) patient(e) ?
      - Oui
      - Non
      - Si oui, veuillez indiquer :
        - > La limite d'âge au-dessus de laquelle vous n'informez pas les femmes :  
.....
        - > La limite d'âge au-dessus de laquelle vous n'informez pas les hommes :  
.....
    - Le statut marital ?
      - Oui
      - Non
    - Le nombre d'enfant (s) ?
      - Oui
      - Non
    - Votre manque de connaissance concernant les moyens de préservation de la fertilité : (choix simple)
      - Oui
      - Non
    - Le type de cancer :
      - Oui
      - Non
    - Le caractère incurable de la maladie :
      - Oui
      - Non
    - Le type de traitement envisagé :
      - Oui
      - Non
  - Pensez-vous que tous les hommes devraient bénéficier d'une prise en charge au CECOS\* avant la mise en place du traitement anticancéreux ?
    - Oui
    - Non
    - Je ne sais pas
  - Pensez-vous que toutes les femmes en âge de procréer devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux ?
    - Oui
    - Non
    - Je ne sais pas

## Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (4/6)

- Proposez-vous plus souvent une préservation de la fertilité chez les hommes atteints de cancer plutôt que chez les femmes ?

- Oui
- Non

*Si oui, pourquoi ?*

.....

- Rencontrez-vous des difficultés à adresser vos **patientes** en consultation d'oncofertilité?
- Oui
- Non
- Je ne sais pas

*Si oui, pour quelles raisons ?*

- Le manque d'informations sur les techniques et indications de la préservation de la fertilité ?
- La complexité de la prise en charge dans le parcours du patient/de la patiente ?
- La difficulté à contacter un spécialiste en onco-fertilité ?
- Le délai d'obtention de RDV en consultation avant traitement ?
- Autres raisons: .....

- Avez-vous un interlocuteur référent permettant la mise en place rapide de moyens de préservation de la fertilité ?

- Oui
- Non

Si non, comment procédez-vous ?

.....

.....

- Selon vous, environ combien de vos patients pourraient bénéficier d'une préservation de la fertilité par an ?

Pour les patients de sexe masculin :

- 0
- Entre 1 et 10
- Entre 10 et 20
- Plus de 20

Pour les patientes de sexe féminin :

- 0
- Entre 1 et 10
- Entre 10 et 20
- Plus de 20

- Pour les patient(e)s adressé(e)s pour une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur part ?

En cas de patients hommes :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients



## Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (5/6)

### En cas de patientes femmes :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients

- Connaissez-vous le bilan à faire avant d'adresser une femme pour préservation de la fertilité :

- Oui
- Non

- Si oui lesquels prescrivez vous ?

- Dosage sanguin comprenant FSH, LH, œstradiol à J2-J3 du cycle
- Dosage sanguin de l'hormone anti-müllérienne (AMH) à n'importe quel moment du cycle
- Echographie pelvienne avec compte des follicules antraux (<10 mm) à J4-J5 du cycle
- Autre :.....

- Combien de temps s'écoule en général entre votre consultation et celle de préservation de la fertilité :

### En cas de patients hommes :

- Moins d'une semaine
- Entre 1 à 2 semaines
- Plus de 2 semaines
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients
- Je ne sais pas

### En cas de patientes femmes :

- Moins d'une semaine
- Entre 1 à 2 semaines
- Plus de 2 semaines
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients
- Je ne sais pas

- Informez-vous le/la patient(e) de l'intérêt d'une évaluation de sa fertilité à distance des traitements gonadotoxiques :

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais

- Effectuez-vous un contrôle de la fonction reproductrice après traitement anticancéreux ?

### En cas de patients hommes par un spermogramme de contrôle

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients les hommes

## Annexe 1 : Questionnaire auprès des professionnels de santé du territoire d'Aquitaine (6/6)

### En cas de patientes femmes : par les dosages sanguins hormonaux et échographie pelvienne)

- Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients
- Quelle note vous attribueriez-vous concernant vos connaissances générales sur les indications et les techniques de préservation de la fertilité ? (0 = niveau minimum ; 5= niveau maximal)

### En cas de patients (hommes) :

- La congélation des spermatozoïdes .....
- La congélation de fragments de testicule .....

### En cas de patientes femmes :

- La transposition ovarienne : .....
- La congélation d'embryons : .....
- La congélation d'ovocytes (ou ovules) matures :.....
- La congélation d'ovocytes (ou ovules) maturés in vitro :.....
- La congélation de fragments d'ovaire :.....

- Quelles sont vos attentes concernant des formations par le centre de préservation de la fertilité ?
  - Formations spécifiques présentielle
  - Formations spécifiques non présentielle (e-learning, ...)
  - Plaquette d'information pour les patients
  - Plaquette d'information pour les professionnels de santé
  - Autre : .....
- Pour vous, quelle serait la meilleure façon de contacter le centre de préservation de la fertilité ?  
choix simple ou multiple ?
  - Email unique
  - Téléphone unique
  - Email et téléphone
  - Autre façon: .....
- Le questionnaire est anonyme mais, si vous le souhaitez, vous pouvez nous communiquer vos coordonnées afin que les résultats de cette étude vous soient communiqués.
  - Nom .....
  - Prénom .....
  - Mail .....

\*(Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains)

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (1/7)

Quelques questions vous concernant :

- Vous êtes
  - Un homme
  - Une femme
  
- Votre âge :
  - < 30 ans
  - 30-39 ans
  - 40-49 ans
  - 50-59ans
  - > 60 ans
  
- Votre nombre d'années d'exercice :
  - <5 ans
  - 5-10ans
  - 10-20ans
  - >20 ans
  
- A combien estimez-vous le pourcentage de cancérologie dans votre pratique ?
  - < 25%
  - 25-49%
  - 50-74%
  - > 75%
  
- Département d'exercice :
  - Dordogne
  - Gironde
  - Landes
  - Lot-et-Garonne
  - Pyrénées-Atlantiques

A propos de la préservation de la fertilité :

- Dans votre pratique, la préservation de la fertilité est-elle une de vos préoccupations ?
  - Oui
  - Non
  
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les **familles** des enfants/adolescents atteints d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
  
- A partir de quel âge pensez-vous que la fertilité peut être une préoccupation pour les jeunes filles pré pubères ?
  - Entre 5 et 10 ans
  - > 10 ans
  - Ce n'est pas une préoccupation pour elles
  - Je ne sais pas

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (2/7)

- A partir de quel âge pensez-vous que la fertilité peut être une préoccupation pour les garçons pré pubères ?
  - Entre 5 et 10 ans
  - > 10 ans
  - Ce n'est pas une préoccupation pour elles
  - Je ne sais pas
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les jeunes filles pubères atteints d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les garçons pubères atteints d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas

- Abordez-vous avec **LE(LA) PATIENT(E)** la question des conséquences du traitement sur la fertilité ?

### En cas de jeunes filles prépubères

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

### En cas garçons prepuberes

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

### En cas d'adolescentes pubères

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (3/7)

### En cas d'adolescents pubères

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

• Abordez vous avec LES PARENTS du (de la) patient(e) la question des conséquences du traitement sur la fertilité ?

### En cas de jeunes filles prépubères :

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

### En cas garçons prépubères :

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

### En cas d'adolescentes pubères :

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

### En cas d'adolescents pubères:

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

• En tant que médecin participant a la prise en charge d'un enfant, abordez vous systématiquement les risques de la prise en charge que ca a été fait a Bordeaux ou pas ?

- Oui
- Non

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (4/7)

- Quels sont, selon vous, les facteurs pouvant justifier que vous n'informiez pas les patient(e)s et/ou leur famille à propos de la préservation de la fertilité ?

-l'âge de l'enfant :

- Oui
- Non

Si oui, veuillez indiquer quelle serait :

> La limite d'âge en-dessous de laquelle vous n'informez pas les filles et/ou la famille :

- < 3 mois
- < 6 mois
- < 12 mois
- < 18 mois
- < 24 mois
- Autre âge: .....

Pourquoi ? .....

> La limite d'âge en-dessous de laquelle vous n'informez pas les garçons et/ou la famille :

- < 3 mois
- < 6 mois
- < 12 mois
- < 18 mois
- < 24 mois
- Autre âge: .....

Pourquoi ? .....

-Le temps limité en consultation :

- Oui
- Non

-Votre manque de connaissances concernant les moyens existants de préservation de la fertilité :

- Oui
- Non

-Le type de cancer :

- Oui
- Non

-Le pronostic péjoratif de la maladie :

- Oui
- Non

-Le type de traitement envisagé :

- Oui
- Non

- Autres facteurs: .....

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (5/7)

- Avez vous l'impression que les familles et/ou patients abordent plus facilement la question de la fertilité avec vous plutôt qu'avec les oncologues de Bordeaux ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

- Quelle note vous attribueriez-vous concernant vos connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité en oncologie ? (0= niveau minimal et 5 = niveau maximal)

Chez l'enfant garçon prépubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'enfant fille prépubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'adolescent pubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'adolescente pubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (6/7)

- A propos des techniques de préservation de la fertilité féminine, quelle note donneriez-vous concernant vos connaissances sur (0= niveau minimal et 5 niveau maximal)

La transposition ovarienne :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation d'ovocytes (ou ovules) matures :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation d'ovocytes (ou ovules) maturés in vitro :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation de fragments d'ovaire :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

- A propos des techniques de préservation de la fertilité masculine, quelle note, donneriez-vous concernant vos connaissances sur : (0 : niveau minimal et 5 : niveau maximal)

La congélation des spermatozoïdes :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation de fragments de testicule :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5



## Annexe 2 : Questionnaire auprès des pédiatres des CHR du territoire d'Aquitaine (7/7)

- Que pensez-vous de la cryopréservation du tissu ovarien concernant les jeunes filles prépubères nécessitant un traitement gonadotoxique ?
  - J'y suis favorable
  - Cela dépend des indications
  - J'y suis défavorable
  - Je ne sais pas
- Que pensez-vous de la cryopréservation du tissu testiculaire concernant les garçons prépubères nécessitant un traitement gonadotoxique ?
  - J'y suis favorable
  - Cela dépend des indications
  - J'y suis défavorable
  - Je ne sais pas
- Informez-vous le/la patient(e) de l'intérêt d'une évaluation de sa fertilité à distance des traitements gonadotoxiques : (choix simple)  
Adolescent pubère (via spermogramme de contrôle)
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Vous ne prenez pas en charge cette catégorie de patients  
Adolescente pubère (via dosages sanguins hormonaux et échographie pelvienne)
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Vous ne prenez pas en charge cette catégorie de patients
- Quelles sont vos attentes concernant des formations par le centre de préservation de la fertilité ? (choix multiple)
  - Formations spécifiques présentielles
  - Formations spécifiques non présentielles (elearning, ...)
  - Plaquette d'information pour les patients
  - Plaquette d'information pour les professionnels de santé
  - Autre : .....
- Quelle serait, selon-vous, la meilleure façon pour contacter le centre de préservation de la fertilité ?
  - Email unique
  - Téléphone unique
  - Autre façon : .....
- Ce questionnaire est anonyme mais, si vous le souhaitez, vous pouvez nous communiquer vos coordonnées afin que les résultats de cette étude vous soient communiqués ?
  - Nom : .....
  - Prénom : .....
  - Mail .....

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (1/9)

Quelques questions vous concernant :

- Au sein de votre service avez vous une sur spécialité ?
  - Oui
  - Non

Si oui laquelle ? .....

- Vous êtes :
  - Un homme
  - Une femme

- Votre âge :
  - < 30 ans
  - 30-39 ans
  - 40-49 ans
  - 50-59ans
  - > 60 ans

- Votre nombre d'années d'exercice :
  - <5 ans
  - 5-10ans
  - 10-20ans
  - >20 ans

- Votre établissement ou lieu d'exercice :
  - Centre hospitalier général
  - CHU

A propos de la préservation de la fertilité :

- Dans votre pratique, la préservation de la fertilité est-elle une de vos préoccupations ?
  - Oui
  - Non
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les **familles** des enfants/adolescents atteints d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
- A partir de quel âge pensez-vous que la fertilité peut être une préoccupation pour les jeunes filles prépubères ?
  - Entre 5 et 10 ans
  - > 10 ans
  - Ce n'est pas une préoccupation pour eux
  - Je ne sais pas
- A partir de quel âge pensez vous que la fertilité peut être une préoccupation pour les garçons prépubères ?
  - Entre 5 et 10 ans
  - > 10 ans
  - Ce n'est pas une préoccupation pour eux
  - Je ne sais pas

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (2/9)

- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les jeunes filles pubères atteint d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
- Pensez-vous que la fertilité soit un sujet de préoccupation pour les garçons pubères atteint d'un cancer ?
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas

- Informez-vous **le (la) PATIENT(e)** sur les possibilités de préservation de la fertilité avant de débiter le traitement anticancéreux ?

**En cas de jeunes filles prépubères :**

- Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
- Si non, pour quelles raisons ?
- .....

**En cas garçons prépubères :**

- Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
- Si non, pour quelles raisons ?
- .....

**En cas d'adolescents pubères :**

- Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
- Si non, pour quelles raisons ?
- .....

**En cas d'adolescentes pubères :**

- Oui, toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Non, jamais
- Si non, pour quelles raisons ?
- .....

- Informez-vous LES PARENTS DU(de la) PATIENT(e) sur les possibilités de préservation de la fertilité avant de débiter le traitement anticancéreux?

**En cas de jeunes filles prépubères :**

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (3/9)

En cas garçons prépubères :

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

En cas d'adolescents pubères :

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

En cas d'adolescentes pubères:

- Oui, toujours
- Souvent
- Rarement
- Non, jamais

Si non, pour quelles raisons ?

.....

- A quel moment préférez-vous délivrer l'information sur les risques d'hypofertilité liés aux traitements ?
  - Lors d'une consultation d'annonce
  - Avant l'instauration du traitement
  - En cours de traitement
  - Après le traitement

- Quels sont, selon vous, les facteurs pouvant influencer l'information à propos de la préservation de la fertilité auprès du patient ou sa famille?

- L'âge de l'enfant : (choix simple)

- Oui
- Non

Si oui, veuillez indiquer, quelle serait : (choix simple)

› La limite d'âge en-dessous de laquelle vous n'informez pas les filles et/ou la famille :

- < 3mois
- < 6 mois
- < 12 mois
- < 18 mois
- < 24 mois
- Autre âge: .....

Pourquoi ? .....

› La limite d'âge en-dessous de laquelle vous n'informez pas les garçons et/ou la famille : (choix simple)

- < 3mois
- < 6 mois
- < 12 mois
- < 18 mois
- < 24 mois
- Autre âge: .....

Pourquoi ? .....

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (4/9)

- Le temps limité en consultation :
  - Oui
  - Non
  
- Votre manque de connaissances concernant les moyens existants de préservation de la fertilité : (choix simple)
  - Oui
  - Non
  
- Le type de cancer : (choix simple)
  - Oui
  - Non
  
- Le pronostic péjoratif de la maladie : (choix simple)
  - Oui
  - Non
  
- Le type de traitement envisagé : (choix simple)
  - Oui
  - Non
  
- Autres facteurs: .....
  
- Pensez-vous que toutes les **filles prépubères** devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux ? (choix simple)
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
  
- Pensez-vous que toutes les **filles pubères** devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux ? (choix simple)
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
  
- Pensez-vous que tous les **garçons prépubères** devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux ? (choix simple)
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
  
- Pensez-vous que tous les **garçons pubères** devraient bénéficier d'une consultation de préservation de la fertilité avant la mise en place du traitement anticancéreux ? (choix simple)
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
  
- Pensez-vous que la préservation de la fertilité risque de retarder systématiquement la mise en place du traitement anticancéreux? (Choix simple)
  - Oui
  - Non
  - Je ne sais pas

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (5/9)

- Rencontrez-vous des difficultés à adresser vos patients en consultation d'oncofertilité ?
  - Oui
  - Non

*Si oui, pour quelles raisons ? :*

  - Le manque d'informations sur les techniques et les indications de la préservation de la fertilité ?
  - La complexité de la prise en charge dans le parcours du patient/de la patiente ?
  - La difficulté à contacter un spécialiste en onco-fertilité ?
  - Le délai d'obtention de RDV en consultation avant traitement ?
  - Autres raisons: .....
- Avez-vous un interlocuteur référent permettant la mise en place rapide de moyens de préservation de la fertilité ?
  - Oui
  - Non

Si non, comment procédez-vous ?

.....
- Avez-vous déjà adressé des patient(e)s pour préservation de la fertilité ?

Garçons prépubères :

  - Oui
  - Non

Filles prépubères :

  - Oui
  - Non

Adolescents pubères :

  - Oui
  - Non

Adolescentes pubères :

  - Oui
  - Non
- Pour le moment, l'indication d'une consultation de préservation de la fertilité s'effectue avant un traitement d'intensification responsable d'un risque > 95% d'hypofertilité. Pensez-vous qu'une consultation de préservation serait souhaitable pour des traitements responsables d'un risque entre 50-80% d'hypofertilité ?

- Garçons prépubères : (choix simple)

  - Oui
  - Non

Filles prépubères : (choix simple)

  - Oui
  - Non

Adolescents pubères : (choix simple)

  - Oui
  - Non

Adolescentes pubères : (choix simple)

  - Oui
  - Non

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (6/9)

- Pour les patient(e)s prépubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur part ?
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne sais pas
  
- Pour les patient(e)s prépubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur famille ?
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne sais pas
  
- Pour les garçons pubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur part ?
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne sais pas
  
- Pour les jeunes filles pubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur part ?
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne sais pas
  
- Pour les patient(e)s pubères ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité, s'agit-il d'une demande de leur famille ?
  - Toujours
  - Souvent
  - Rarement
  - Jamais
  - Je ne sais pas
  
- Combien de temps s'écoule en général entre votre consultation et celle de préservation de la fertilité ?
  - Moins d'une semaine
  - Entre 1 à 2 semaines
  - Plus de 2 semaines
  - Je ne sais pas

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (7/9)

- Quelle note vous attribueriez-vous concernant vos connaissances générales sur les indications et techniques de préservation de la fertilité en oncologie ? (0= niveau minimal et 5 = niveau maximal)

Chez l'enfant garçon prépubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'enfant fille prépubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'adolescent pubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Chez l'adolescente pubère :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

- A propos des techniques de préservation de la fertilité féminine, quelle note donneriez-vous concernant vos connaissances sur (0= niveau minimal et 5 niveau maximal)

La transposition ovarienne :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation d'ovocytes (ou ovules) matures :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5



### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (8/9)

La congélation d'ovocytes (ou ovules) maturés in vitro :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation de fragments d'ovaire :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

- A propos des techniques de préservation de la fertilité masculine, quelle note, donneriez-vous concernant vos connaissances sur : (0 : niveau minimal et 5 : niveau maximal)

La congélation des spermatozoïdes :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La congélation de fragments de testicule :

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

- Que pensez-vous de la cryopréservation du tissu ovarien concernant les jeunes filles prépubères nécessitant un traitement gonadotoxique ?
  - J'y suis favorable
  - C'est selon les indications
  - J'y suis défavorable
  - Je ne sais pas
- Que pensez-vous de la cryopréservation du tissu testiculaire concernant les garçons prépubères nécessitant un traitement gonadotoxique ?
  - J'y suis favorable
  - C'est selon les indications
  - J'y suis défavorable
  - Je ne sais pas

### Annexe 3 : Questionnaire auprès des oncopédiatres du territoire d'Aquitaine (9/9)

- Informez-vous le/la patient(e) de l'intérêt d'une évaluation de sa fertilité à distance des traitements gonadotoxiques

Adolescent pubère (via spermogramme de contrôle)

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients

Adolescente pubère (via dosages sanguins hormonaux et échographie pelvienne)

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne prends pas en charge cette catégorie de patients

- Quelles sont vos attentes concernant des formations par le centre de préservation de la fertilité ?

- Formations spécifiques présentielles
- Formations spécifiques non présentielles (elearning, ...)
- Plaquette d'information pour les patients
- Plaquette d'information pour les professionnels de santé
- Autre : .....

- Quelle serait, selon-vous, la meilleure façon pour contacter le centre de préservation de la fertilité ?

- Email unique
- Téléphone unique
- Autre façon : .....

- Ce questionnaire est anonyme mais, si vous le souhaitez, vous pouvez nous communiquer vos coordonnées afin que les résultats de cette étude vous soient communiqués ?

- Nom : .....
- Prénom : .....

Mail : .....

Annexe 4 : Projet de plaquette d'information pour les professionnels de santé (1/3)



## Fertilité chez la femme traitée pour un cancer

**Connaître les options  
de préservation de la fertilité**

**Quand y penser ?**  
Chez toutes les patientes,  
jusqu'à 40 ans, quels que soient  
le traitement envisagé et  
le nombre d'enfants



**Informations professionnels de santé**  
[www.chu-bordeaux.fr](http://www.chu-bordeaux.fr)

## Annexe 4 : Projet de plaquette d'information pour les professionnels de santé (2/3)

Préserver la fertilité, c'est essayer de protéger la possibilité de devenir enceinte et d'être mère après le cancer

**Cette plaquette informe les professionnels de santé sur les options de préservation de la fertilité et les aide dans le choix de l'option la plus appropriée.**

### Pourquoi préserver la fertilité ?

La capacité de la femme à avoir des enfants dépend de l'existence d'ovocytes (ou cellules reproductrices féminines) dans les ovaires et du fonctionnement normal de l'utérus.

Le risque d'infertilité est difficile à prévoir. Il dépend de l'âge de la patiente et du type et/ou des doses des traitements qu'elle va recevoir.

L'infertilité peut être provisoire ou permanente.

### D'après les différents Plans Cancer

« Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation des gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ».

### Toxicité des traitements

Il existe une réelle difficulté à dresser un état des lieux précis en raison des éléments suivants.

Évolution très rapide des protocoles thérapeutiques et insuffisance de recul.

Multiplicité des molécules, des posologies, des associations à d'autres traitements.

La pathologie peut entraîner une atteinte de la fertilité (localisation, altération de l'état général induite).

Susceptibilité individuelle de l'atteinte et de la récupération de la fonction de reproduction notamment en fonction de l'âge.

Atteinte transitoire ou définitive, pouvant aussi se manifester à distance (insuffisance ovarienne prématurée ou IOP).

### Les différentes techniques de préservation de la fertilité

Ces techniques actuellement disponibles s'adressent aux femmes, de l'enfant à l'adulte :

#### La conservation de fragments ovariens

Cette technique est proposée pour les femmes ayant un risque quasi certain (> 80%) d'insuffisance ovarienne prématurée. C'est la seule technique possible chez les patientes non pubères, voire très jeunes.

#### Conservation d'ovocytes matures

La conservation d'ovocytes matures recueillis par ponction folliculaire peut être proposée avant tout traitement altérant la fertilité, quand la stimulation hormonale ovarienne est possible et qu'il est permis d'espérer un recueil suffisant d'ovocytes.

#### Conservation d'ovocytes prélevés à l'état immature

La conservation d'ovocytes recueillis par ponction des follicules antraux, sans stimulation hormonale et maturés in vitro (MIV) peut être proposée avant tout traitement altérant la fertilité chez la patiente pubère, quand la réserve ovarienne le permet.

#### Conservation d'embryons

La congélation des embryons obtenus après fécondation in vitro peut être proposée avant tout traitement altérant la fertilité à une patiente adulte, en couple, lorsqu'il existe un projet parental. Une fécondation in vitro peut être réalisée à partir d'ovocytes matures ou maturés in vitro.

#### Transposition des ovaires

Cette technique chirurgicale consiste à transposer les ovaires hors du champ d'irradiation en l'absence de risque carcinologique au niveau des ovaires.

#### Protection hormonale ou chimique

Sa place est actuellement débattue.

### Quels examens sont nécessaires ?

À faire en urgence quel que soit le jour du cycle :

Dosage sanguin d'AMH\* (Hormone Anti-Müllerienne)

Echographie pelvienne par voie vaginale avec compte des follicules antraux (<10 mm)

Relever la date des dernières règles

\*examen non pris en charge par la sécurité sociale (coût environ 50 €)

## Annexe 4 : Projet de plaquette d'information pour les professionnels de santé (3/3)

### Le Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine (CPFA)

L'objectif du CPFA est de répondre aux demandes de préservation de la fertilité et d'en assurer la mise en œuvre.

Le suivi des patientes après traitement altérant la fertilité est également proposé. Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux dispose des autorisations nécessaires délivrées par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour la pratique des techniques biologiques de préservation de la fertilité.

Le CECOS a pour mission d'assurer la cryoconservation des gamètes et des tissus gonadiques chez la femme et chez l'homme, de l'enfant à l'adulte.

### Les vocations du CPFA sont les suivantes :

- Expertise pour donner un avis au niveau de l'ensemble de la région et participation aux protocoles de recherches nationaux et internationaux.
- Proposition de techniques de cryoconservation de tissus ou gamètes chez la femme (congélation d'ovocytes, d'embryons, congélation d'ovaire, transposition ovarienne), l'homme et l'enfant.
- Consultations spécifiques créées en oncofertilité et en suivi ultérieur spécifique (insuffisances ovariennes, suivi osseux, métabolique, psychologique, sexologique).

COM0021 © Direction de la communication et de la culture - Photo Fotolia - Juillet 2017

### Comment nous contacter ?

[preservation.fertilite@chu-bordeaux](mailto:preservation.fertilite@chu-bordeaux)

Remplir la fiche de recueil d'informations

Secrétariat 8h-15h30 : 05 56 79 54 31

Visitez les sites Internet :

[www.chu-bordeaux.fr](http://www.chu-bordeaux.fr) > rubrique Cancer, Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine

[www.canceraquitaine.org](http://www.canceraquitaine.org) > rubrique Cancer et fertilité





## Fertilité chez la femme traitée pour un cancer

Conseils et risques



Informations destinées aux patientes  
[www.chu-bordeaux.fr](http://www.chu-bordeaux.fr)



## Préserver la fertilité, c'est essayer de protéger la possibilité de devenir enceinte et d'être mère après le cancer

### Pourquoi préserver la fertilité ?

- La possibilité pour la femme d'avoir des enfants dépend de l'existence d'ovocytes (ou cellules reproductives féminines) dans les ovaires et du fonctionnement normal de l'utérus.
- Le risque d'infertilité est difficile à prévoir. Il dépend de l'âge et du type et/ou des doses des traitements qu'elle va recevoir.
- L'infertilité peut être provisoire ou permanente.

### Connaître les risques

Le risque d'altération de la fertilité chez la femme est dépendant de plusieurs facteurs : son âge, sa réserve en ovocytes présents dans ses ovaires et des traitements qu'elle va recevoir.

### Quand et comment réaliser une préservation de la fertilité ?

La question de la préservation de la fertilité se pose dès l'annonce du diagnostic, sans retarder la prise en charge de la maladie. La décision est prise en concertation avec les médecins spécialistes du cancer et de la reproduction.

### Plusieurs techniques sont disponibles

- Cryoconservation des ovocytes matures et maturés in vitro
- Cryoconservation des embryons
- Cryoconservation de tissu ovarien
- Transposition des ovaires

Le choix de la technique est fonction du risque d'altération de la fertilité, du délai disponible pour sa mise en route, du statut du couple.

COM0021 © Direction de la communication et de la culture - Photo Fotolia - Juillet 2017

Pour plus d'informations,  
n'hésitez pas à en parler à votre médecin

[www.chu-bordeaux.fr](http://www.chu-bordeaux.fr)

> rubrique Cancer, Centre de Préservation de la Fertilité en Aquitaine (CPFA)

[www.canceraquitaine.org](http://www.canceraquitaine.org)

> Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (RCA) lien Cancer et fertilité



Annexe 6 : Fiche de recueil d'information en vue d'avis de Centre de Préservation de la fertilité (CPFA) (1/2)



Fiche de recueil d'informations - **FEMME**  
en vue d'avis du Centre de Préservation de la fertilité (CPFA)



à adresser par mail : [preservation.fertilité@chu-bordeaux.fr](mailto:preservation.fertilité@chu-bordeaux.fr) ou par fax : 05 56 79 61 39

**Demande :** Date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Médecin : ..... Téléphone : .....  
Etablissement et service : ..... Cabinet   
Adresse : ..... Email : .....@.....  
.....

**Patiente :** Nom : ..... Prénom : ..... Date de naissance : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Patiente réglée  oui  non / Traitement hormonal en cours (type) : .....  
Nombre d'enfants : ..... Nombre de grossesses : .....  
Bilan de réserve ovarienne à faire à n'importe quel moment du cycle:  
- dosage de l'AMH (Hormone anti-Müllérienne)\* réalisé :  oui  non  
- Echographie avec compte de follicules antraux réalisé :  oui  non  
Statut marital : célibataire  en couple  Projet parental :  oui  non

Diagnostic pathologique et stade : .....  
Date du diagnostic : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Sérologies prescrites (Date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) :  VIH1 et 2  Hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)  
 Hépatite C  HTLV1 et 2  Syphilis

\*examen non pris en charge par la sécurité Sociale (coût environ 50 euros)

Un traitement a-t-il été reçu AVANT la préservation de la fertilité ? oui  non  Si oui, précisez ci-dessous :

Chimiothérapie	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début : ___/___/___ Date de fin : ___/___/___ Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) reçues : Poids/taille ou surface corporelle : ..... kg/ ..... m ou ..... m <sup>2</sup>	Utéro-annexielle : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Date de début : ___/___/___ Date de fin : ___/___/___ Dose : ..... Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Autre : .....

Quel traitement est prévu APRES la préservation de la fertilité ?

Chimiothérapie	Allogreffe/Autogreffe de MO	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début prévue : ___/___/___ Nombre de cycles : ..... Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) : Poids/taille ou surface corporelle : ..... kg/ ..... m ..... m <sup>2</sup>	Date de début prévue : ___/___/___ Type de conditionnement : <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> chimiothérapie + TBI	<input type="checkbox"/> Gonadique : ..... Date prévue : ___/___/___ <input type="checkbox"/> Autre : ..... Date prévue : ___/___/___	Date de début prévue : ___/___/___ Nb de fractions : ..... Dose : ..... Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> Utérus <input type="checkbox"/> Autre : .....

Date prévisible de début des traitements :



Annexe 6 : Fiche de recueil d'information en vue d'avis de Centre de Préservation de la fertilité (CPFA) (2/2)



Fiche de recueil d'informations - **HOMME**  
en vue d'avis du Centre de Préservation de la fertilité (CPFA)



à adresser par mail : [preservation.fertilité@chu-bordeaux.fr](mailto:preservation.fertilité@chu-bordeaux.fr) ou par fax : 05 56 79 61 39

**Demande :** Date \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Médecin : ..... Téléphone : .....  
Etablissement et service : ..... Cabinet   
Adresse : ..... Email : .....@.....  
.....

**Patient :** Nom : ..... Prénom : ..... Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Nombre d'enfants : .....  
Statut marital : célibataire  en couple  Projet parental :  oui  non

**Diagnostic pathologique et stade :** .....  
Date du diagnostic : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
**Sérologies prescrites (Date \_\_/\_\_/\_\_\_\_) :**  VIH1 et 2  Hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)  
 Hépatite C  HTLV1 et 2  Syphilis

Un traitement a-t-il été reçu AVANT la préservation de la fertilité ? oui  non  Si oui, précisez ci-dessous :

Chimiothérapie	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début : __/__/____ Date de fin : __/__/____ Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) reçues : Poids/taille ou surface corporelle : ... kg/ ... m ou ... m <sup>2</sup>	Date : __/__/____ Gonadique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Urologique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Date de début : __/__/____ Date de fin : __/__/____ Dose : ..... Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre : .....

Quel traitement est prévu APRES la préservation de la fertilité ?

Chimiothérapie	Allogreffe/Autogreffe de MO	Chirurgie	Radiothérapie
Date de début prévue : __/__/____ Molécule(s) et dose(s) cumulative(s) : Poids/taille ou surface corporelle : ..... kg/ ..... m ..... m <sup>2</sup>	Date de début prévue : __/__/____ Type de conditionnement : <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> chimiothérapie + TBI	<input type="checkbox"/> Gonadique : ..... Date prévue : __/__/____ <input type="checkbox"/> Urologique : ..... Date prévue : __/__/____ <input type="checkbox"/> Autre : ..... Date prévue : __/__/____	Date de début prévue : __/__/____ Nb de fractions : ..... Dose : ..... Champ : <input type="checkbox"/> Hypophyse/hypothalamus <input type="checkbox"/> Testicule <input type="checkbox"/> Autre : .....

Date prévisible de début des traitements :

## Serment d'Hippocrate

---

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »*