



HAL
open science

Accès à la préservation de la fertilité des adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans atteints de cancers en Auvergne, France

Victoria Grèze, Sabrina Mehdoud, Solène Vorilhon, Florentina Isfan, Nadège Rouel, Laure Chaput, Florence Brugnol, Justyna Kanold

► To cite this version:

Victoria Grèze, Sabrina Mehdoud, Solène Vorilhon, Florentina Isfan, Nadège Rouel, et al.. Accès à la préservation de la fertilité des adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans atteints de cancers en Auvergne, France. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (7-8), pp.773-778. 10.1016/j.bulcan.2020.03.013 . hal-03040771

HAL Id: hal-03040771

<https://hal.science/hal-03040771v1>

Submitted on 8 Dec 2020

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.

**Accès à la préservation de la fertilité des adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans
atteints de cancers en Auvergne, France**

**Access to fertility preservation for adolescents and young adults aged 15 to 24 years with
cancers in Auvergne, France**

Victoria Grèze^{1,2}, Sabrina Mechdoud¹, Solène Vorilhon³, Florentina Isfan¹, Nadège Rouel^{1,2},
Laure Chaput³, Florence Brugnon³, Justyna Kanold^{1,2}.

1. CHU de Clermont-Ferrand, service d'hématologie-oncologie pédiatrique, Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France
2. INSERM-CIC 1405, Unité CRECHE, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.
3. CHU de Clermont-Ferrand, service de biologie et médecine de la reproduction, AMP-CECOS, Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France

Correspondance :

Professeur Justyna Kanold

CHU de Clermont-Ferrand, service d'hématologie-oncologie pédiatrique, Hôpital Estaing

1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

jkanold@chu-clermontferrand.fr

Résumé

Introduction : Les cancers des adolescents et jeunes adultes présentent des spécificités épidémiologiques particulières. L'amélioration de leur survie doit s'accompagner d'une prise en considération accrue des effets indésirables des traitements, parmi lesquels la possible diminution de la fertilité. L'objectif de l'étude était de décrire l'accès à la préservation de la fertilité de ces patients au CHU de Clermont-Ferrand sur une période de 3 ans.

Méthodes : Au cours de cette étude descriptive rétrospective, différentes données socio-démographiques et cliniques ont été collectées.

Résultats : Cent-cinquante nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués chez les patients de 15 à 24 ans. Quarante-quatre pourcents ont bénéficié d'au moins une consultation au Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains, 29% chez les filles et 58% chez les garçons ($p < 0.001$). Le nombre de cas n'ayant pas abouti à une préservation de la fertilité était significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons ($p = 0.005$). La préservation de la fertilité a été réalisée majoritairement par cryoconservation de tissu ovarien chez les adolescentes, d'ovocytes chez les jeunes femmes et de sperme chez les garçons.

Discussion : Nous avons pu observer des disparités dans l'accès à la préservation de la fertilité selon le sexe. Malgré l'existence de recommandations, des progrès restent à faire. La mise en place de plateformes clinico-biologiques devraient permettre une meilleure sensibilisation des patients et professionnels de santé, et ainsi de promouvoir l'accès aux techniques de préservation de la fertilité des jeunes patients atteints de cancers.

Mots-clés

Préservation fertilité ; cancer ; adolescents et jeunes adultes

Abstract

Introduction: Cancers of adolescents and young adults have particular epidemiological specificities. The improvement in their survival should be accompanied by an increased consideration of the treatments' side effects, among which the potential decrease in fertility. The objective of the study was to describe the access to fertility preservation of these patients at the University Hospital of Clermont-Ferrand over a period of 3 years.

Methods: During this retrospective descriptive study, various socio-demographic and clinical data were collected.

Results: One hundred and fifty new cases of cancers were diagnosed in patients aged 15 to 24 years. Forty-four percent received at least one fertility consultation, 29% for girls and 58% for boys ($p < 0.001$). The number of cases that did not result in fertility preservation was significantly higher for girls than boys ($p = 0.005$). Fertility preservation was mainly achieved by cryopreservation of ovarian tissue in female adolescents, oocytes in young women and sperm in boys.

Discussion: We observed sex disparities in access to fertility preservation. Despite the existence of recommendations, progress remains to be made. The establishment of clinico-biological platforms should allow a better awareness of patients and professionals, and thus promote access to fertility preservation techniques for young patients with cancer.

Keywords

Fertility preservation; cancer; adolescents and young adults

Introduction

Avec une incidence annuelle de 219.4 par million chez les 15-19 ans et 293.1 par million chez les 20-24 ans, les cancers des adolescents et jeunes adultes (AJA) sont rares mais constituent la troisième cause de décès en France après les accidents de la voie publique et les suicides [1, 2]. Ces cancers présentent des spécificités épidémiologiques particulières : les plus fréquents sont les leucémies aiguës, lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens chez les adolescents de 15 à 19 ans et les tumeurs épithéliales (essentiellement carcinomes thyroïdiens et mélanomes malins) chez les jeunes adultes de 20 à 24 ans [1]. La survie globale à 5 ans s'est améliorée au cours des dernières années : 79% chez les adolescents et 84% chez les jeunes adultes [2], et devrait s'accompagner d'une prise en considération accrue des effets indésirables des traitements, parmi lesquels la diminution de la fertilité tient une place importante pour ces adultes et futurs adultes.

Dans un contexte de parcours de soins des AJA qui reste hétérogène (certains étant pris en charge en hématologie-oncologie pédiatrique, d'autres dans des services de médecine adulte) [1, 3], nous avons étudié l'accès à la préservation de la fertilité des AJA atteints de pathologies cancéreuses au CHU de Clermont-Ferrand sur une période de 3 ans.

Méthodes

Les AJA de 15 à 24 ans au moment du diagnostic, atteints de cancers diagnostiqués en première intention (à l'exclusion des rechutes) en Auvergne entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2017, ont été inclus. Dans cette région, la grande majorité des patients de cette tranche d'âges ont au moins un passage physique et/ou en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) soit au CHU de Clermont-Ferrand, soit au Centre Jean Perrin (centre

de lutte contre le cancer), même ceux pris en charge dans les centres hospitaliers périphériques. Dans un souci d'exhaustivité, et avec la supervision de l'infirmière coordinatrice des AJA, les données recensées provenaient du Registre des cancers de l'enfant d'Auvergne-Limousin, des Départements d'Information Médicale du CHU et du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand, du Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains (CECOS) du CHU de Clermont-Ferrand, des RCP et du Réseau d'anatomo-pathologie d'Auvergne. Pour chaque patient, les données socio-démographiques et cliniques suivantes ont été collectées : sexe, âge au diagnostic, code postal du domicile, praticien ayant adressé le patient, catégorie socio-professionnelle du patient, structure et service de prise en charge, type de cancer, greffe ou non de cellules souches hématopoïétiques (CSH), réalisation ou non d'une consultation au CECOS, réalisation ou non d'une préservation de fertilité et ses modalités, statut vivant ou décédé au 1^{er} janvier 2018. Les patients étaient adressés au CECOS par les hématologues, oncologues, ou chirurgiens. Une fois la demande faite par téléphone ou par fiche informatique spécifique faxée au CECOS, ils étaient rapidement reçus en consultation (délai inférieur à 7 jours). Le CECOS du CHU de Clermont-Ferrand est le seul centre de préservation de la fertilité de la région Auvergne à prendre en charge ces patients.

Il s'agit donc d'une étude descriptive rétrospective. Les statistiques d'incidence sont présentées selon les groupes et sous-groupes diagnostiques de la 3^{ème} version de l'International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3), la plus adaptée aux types de cancers rencontrés dans cette tranche d'âges [4].

Résultats

Au cours des 3 ans d'étude, 150 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués chez les AJA de 15 à 24 ans, dont 52% chez les garçons (sex-ratio 1.1), 31% chez les 15-18 ans versus 69% chez les 19-24 ans. L'âge médian au diagnostic était de 20 ans. Les cancers les plus fréquemment retrouvés étaient les lymphomes (hodgkiniens et non-hodgkiniens, 31%), les tumeurs de la thyroïde (13%) et les tumeurs germinales (11%). Six patients (4%) ont bénéficié d'une chimiothérapie intensive avant greffe de CSH. Parmi les 46 patients de moins de 19 ans, 22 seulement (48%) étaient pris en charge en hématologie-oncologie pédiatrique. Les autres étaient pris en charge par les hématologues ou oncologues adultes.

Concernant les consultations au CECOS, 66 patients (44%) en ont bénéficié. Parmi eux, 58% étaient domiciliés dans le Puy-de-Dôme (n=38) et 73% ont été adressés par le CHU de Clermont-Ferrand (n=48). Ces taux étaient similaires dans les 2 catégories d'âges (Tableau 1). Les lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens) représentaient le cancer le plus fréquent (48%). Parmi ces derniers, seulement 44% des 15-18 ans contre 81% des 19-24 ans ($p = 0.02$) ont été adressés au CECOS. Quatre-vingt-huit pourcents des patients atteints de tumeurs germinales et 69% de ceux atteints de sarcomes ont consulté au CECOS (Tableau 1). En regroupant les cancers à haut risque gonadotoxique (leucémies, lymphomes, sarcomes, tumeurs germinales), on ne retrouve pas de différence significative dans les taux de consultations au CECOS entre les 2 catégories d'âges ($p = 0.06$). En ce qui concerne le sexe et l'âge des patients, 29% des filles (n=21/72), 58% des garçons (n=45/78) ($p < 0.001$), 46% des 15-18 ans (n=21/46) et 43% des 19-24 ans (n=45/104) ont consulté au CECOS. Parmi tous les patients ayant eu une consultation au CECOS, 35 étaient étudiants (53%) et 26 non-étudiants (travailleurs ou chômeurs) (39%). Parmi les 45 patients de 19 à 24 ans ayant consulté au CECOS, 16 étaient étudiants (36%) et 25 non-étudiants (56%).

Respectivement 90% des 15-18 ans (n=19) et 82% des 19-24 ans (n=37) adressés au CECOS ont bénéficié d'une préservation de leur fertilité. Parmi les patients ayant consulté au CECOS, le nombre de cas n'ayant pas abouti à une préservation de la fertilité était significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons (7/21 (33%) versus 3/45 (7%) ; $p = 0.005$). Ce taux était plus important chez les patientes de 19-24 ans (6/14 (43%), versus 1/14 (14%) chez les 15-18 ans) sans que cette différence ne soit significative (Tableau 2). La préservation de la fertilité des 14 jeunes femmes de 15-24 ans a été réalisée par cryoconservation d'ovocytes (n=9) ou par cryoconservation de tissu ovarien (n=5). Il s'agissait majoritairement d'une cryoconservation de tissu ovarien chez les 15-18 ans (67% des préservations) et d'une cryoconservation d'ovocytes chez les 19-24 ans (88% des préservations). En-dehors de 2 adolescents ayant bénéficié d'une cryoconservation de tissu testiculaire, la préservation de la fertilité des 42 jeunes hommes de 15-24 ans a consisté majoritairement en une cryoconservation de sperme (n=40) tant chez les 15-18 ans que chez les 19-24 ans (respectivement 85% et 100% des préservations) (Tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant consulté au CECOS.

	AJA	15-18 ans	19-24 ans
Nombre de patients	66/150	21/46	45/104
Département			
63	38/66 (58%)	12/21 (57%)	26/45 (58%)
Autres	28/66 (42%)	9/21 (43%)	19/45 (42%)
Service initial de prise en charge			
CHU	48/66 (73%)	15/21 (71%)	33/45 (73%)
Autre	18/66 (27%)	6/21 (29%)	12/45 (27%)
Diagnostic			
Lymphomes* (n=47)	32/47 (68%)	7/16 (44%)	25/31 (81%)
Leucémie (n=11)	6/11 (55%)	2/5 (40%)	4/6 (67%)
Sarcomes (n=13)	9/13 (69%)	6/8(75%)	3/5 (60%)
Tumeur germinale (n=17)	15/17 (88%)	5/5 (100%)	10/12 (83%)
Tumeur cérébrale (n=14)	1/14 (7%)	1/3 (33%)	0/11 (0%)
Tumeur de la thyroïde et autres (n=48)	3/48 (6%)	0/9 (0%)	3/39 (8%)

* Hodgkinien ou non-hodgkinien

AJA : adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) ; CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Tableau 2. Préservation de la fertilité chez les AJA en fonction du sexe et de l'âge.

	All patients	15-18 ans	19-24 ans
Filles	n = 72	n = 25	n = 47
CECOS consultation	21/72 (29%)	7/25 (28%)	14/47 (30%)
Préservation d'ovocytes	9/21 (43%)	2/7 (29%)	7/14 (50%)
Préservation de tissu ovarien	5/21 (24%)	4/7 (57%)	1/14 (7%)
Pas de préservation	7/21 (33%)	1/7 (14%)	6/14 (43%)
Garçons	n = 78	n = 21	n = 57
CECOS consultation	45/78 (58%)	14/21 (67%)	31/57 (54%)
Préservation de sperme	40/45 (89%)	11/14 (79%)	29/31 (94%)
Préservation de tissu testiculaire	2/45 (4%)	2/14 (14%)	0/31 (0%)
Pas de préservation	3/45 (7%)	1/14 (7%)	2/31 (6%)

AJA : adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) ; CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains

Discussion

Nous avons recensé 150 patients, âgés de 15 à 24 ans, atteints de pathologies cancéreuses au cours de la période étudiée (3 ans), soit une incidence de 340 nouveaux cas par an et par million d'AJA de 15 à 24 ans en Auvergne. Cette incidence est plus élevée de 34% par rapport à l'incidence nationale de 254 nouveaux cas par an et par million d'AJA rapportée par Desandes et al., ce qui s'explique en partie par quelques patients pris en charge en Auvergne mais domiciliés dans un département limitrophe. Le sex-ratio et un diagnostic majoritaire de lymphomes sont concordants avec les données de Desandes et al. [2]. Contrairement aux recommandations de la circulaire DHOS/O n°2004/161 du 29 mars 2004, relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique, précisant que « la cancérologie pédiatrique concerne les enfants jusqu'à 18 ans atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes », 22 seulement (48%) des patients de moins de 19 ans ont été pris en charge en hématologie-oncologie pédiatrique [5].

Les cancers les plus adressés au CECOS étaient les lymphomes, les sarcomes et les tumeurs germinales. Ceci est lié à la localisation des tumeurs germinales et à l'importante gonadotoxicité des traitements des lymphomes et sarcomes, voire des tumeurs germinales. Comme attendu, les cryopréservations d'ovocytes et de sperme constituaient les principales stratégies de préservation [6].

Au cours des 3 années de notre étude, 6 patients ont été adressés en consultation au CECOS avant intensification thérapeutique pré-greffe de CSH. Cela correspond au nombre de patients de 15-24 ans greffés en Auvergne sur une période de 3 ans pour des pathologies malignes et en première intention (non en rechute). Nous pensons donc être exhaustifs pour ces patients.

La comparaison des 2 catégories d'âge n'a pas retrouvé de différence significative en terme de proportion de patients ayant consulté au CECOS d'une part, et ayant bénéficié d'une préservation de leur fertilité d'autre part. En revanche, nous avons mis en évidence des disparités entre les 2 sexes. L'information sur les risques gonadotoxiques, donnée initialement par le médecin qui annonce le diagnostic et le projet thérapeutique, est le préalable incontournable pour qu'une consultation au CECOS soit programmée. Deux fois plus d'hommes (58%) que de femmes (29%) ont bénéficié d'une consultation au CECOS dans notre étude. Cette proportion est similaire à celle d'une étude suédoise, qui rapporte que 80% des hommes versus 48% des femmes avaient reçu des informations sur l'impact potentiel des traitements sur la fertilité [7]. Anderson et al. a décrit que 83% des garçons pubères, 39% des garçons prépubères et 1% des filles étaient adressés en consultation de préservation de la fertilité [8]. D'après une étude de 2011, les oncologues prenant en charge des adolescents atteints de cancers déclaraient adresser plus fréquemment les patients de sexe masculin à un spécialiste de la fertilité (46% des oncologues déclaraient adresser plus d'1 garçon sur 2 et seulement 12% déclaraient adresser plus d'1 fille sur 2) [9]. En revanche, une étude américaine a mis en évidence une différence moins franche puisque 80% des hommes et 74% des femmes rapportaient avoir eu une information sur l'impact des traitements sur la fertilité [10].

Dans notre étude, 93% des hommes et 67% des femmes adressés au CECOS ont finalement bénéficié d'une préservation de leur fertilité. La raison principale est probablement la plus grande simplicité de préservation de la fertilité chez les patients de sexe masculin, l'option envisagée dans la majorité des cas étant la cryopréservation de sperme. Ces disparités se retrouvent également dans la littérature. Dans l'étude suédoise,

54% des hommes contre seulement 2% des femmes ont eu une préservation de leur fertilité [7]. Dans l'étude américaine, 31% des hommes et 7% des femmes en ont bénéficié [10].

Dans notre étude, 10 patients sur les 66 adressés en consultation au CECOS n'ont pas eu de préservation de leur fertilité : 1 pour refus, 2 pour azoospermie dans les éjaculats (2 ou 3 prélèvements réalisés), 5 pour indication de préservation non retenue, 2 pour raisons inconnues.

Malgré l'existence de recommandations sur la préservation de la fertilité chez les jeunes patients pris en charge en hématologie-oncologie [11, 12] des progrès restent à faire, d'une part en terme d'information sur le risque gonadotoxique, les stratégies de préservation de la fertilité qui existent et leur planification dans les meilleurs délais, d'autre part en terme de communication entre les différents acteurs de la prise en charge de ces patients [13].

A l'annonce d'une pathologie cancéreuse, les patients et leurs familles sont naturellement en priorité focalisés sur le traitement et le pronostic à venir. Néanmoins, les soignants ne doivent pas négliger les effets indésirables des thérapeutiques, qui peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie ultérieure de ces jeunes patients. L'étude de Nieman et al. en 2007 s'est intéressé au vécu des adultes guéris de cancers survenus entre 13 et 21 ans, ainsi qu'à celui de leurs familles. Peu de parents se souvenaient avoir discuté des questions de fertilité au moment du diagnostic [14].

La mise en place de plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité (PREFERA en Auvergne depuis 2016), ayant pour mission une collaboration pluridisciplinaire et la structuration du parcours de soins des AJA [15] devraient permettre une meilleure sensibilisation des patients et professionnels de santé sur les problématiques de fertilité, de

réduire les disparités hommes/femmes et ainsi d'optimiser l'accès aux techniques de préservation de la fertilité des jeunes patients. D'après nos registres, depuis la création de la plateforme PREFERA, nous avons constaté une augmentation des demandes de consultations de préservation de la fertilité pour les patients de 19-24 ans atteints de cancers et une stabilité pour ceux de 15-18 ans.

En outre, la création de l'unité mobile AJA en Auvergne en 2018 permettra de mieux sensibiliser l'ensemble des établissements de soins en cancérologie sur la nécessité d'adresser systématiquement tous les AJA en consultation au CECOS, même en l'absence d'indication immédiate de préservation. Ceci dans l'objectif d'une prise de contact avec l'équipe spécialisée dans la préservation de la fertilité pour un éventuel suivi de la fonction gonadique post-traitement.

We have no Conflict of Interest.

Références

[1] Desandes E, Lacour B, Clavel J; le Réseau français des registres de cancers. [Cancer in adolescents and young adults in France: Epidemiology and pathways of care]. Bull Cancer 2016;103:957-65.

[2] Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. Pediatr Hematol Oncol 2013;30:291-306.

- [3] Desandes E, Brugières L, Molinié F, Defossez G, Delafosse P, et al. Adolescent and young adult oncology patients in France: Heterogeneity in pathways of care. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27235.
- [4] Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, et al. IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18:719-31.
- [5] Circulaire DHOS/O n°2004/161 du 29 mars 2004, relative à l'organisation des soins en oncologie pédiatrique. Bulletin Officiel n°2004-19. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-19/a0191391.htm>
- [6] Oktay K, Harvey BE, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;14:381-5.
- [7] Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:2147-53.
- [8] Anderson RA, Weddell A, Spoudeas HA, Douglas C, Shalet SM, et al. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod* 2008;23:2246-51.
- [9] Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, Chan S, Woodruff TK, et al. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:269-77.
- [10] Shnorhavorian M, Harlan LC, Smith AW, Keegan TH, Lynch CF, et al. AYA HOPE Study Collaborative Group. Fertility preservation knowledge, counseling, and actions among

adolescent and young adult patients with cancer: A population-based study. *Cancer* 2015;121:3499-506.

[11] Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Almeida Santos T, Ruiz-Casado A, et al. European REcommendations for female FERTility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;138:233-40.

[12] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.

[13] Anazodo A, Laws P, Logan S, Saunders C, Travaglia J, et al. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Hum Reprod Update* 2019;25:159-79.

[14] Nieman CL, Kinahan KE, Yount SE, Rosenbloom SK, Yost KJ, et al. Fertility preservation and adolescent cancer patients: lessons from adult survivors of childhood cancer and their parents. *Cancer Treat Res* 2007;138:201-17.

[15] Instruction n°DGOS/R3/INCA/2016/177 du 30 mai 2016 relative à l'organisation régionale coordonnée en faveur de la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/06/cir_41045.pdf