



HAL
open science

Cryoconservation spermatique dans le cadre d'un cancer masculin : incidence sur le déroulement de la grossesse, l'accouchement et l'état néonatal : étude comparative au centre de Procréation Médicalement Assistée du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

Clémence Martinez

► **To cite this version:**

Clémence Martinez. Cryoconservation spermatique dans le cadre d'un cancer masculin : incidence sur le déroulement de la grossesse, l'accouchement et l'état néonatal : étude comparative au centre de Procréation Médicalement Assistée du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01349692

HAL Id: dumas-01349692

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01349692>

Submitted on 28 Jul 2016

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE

DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE

Cryoconservation spermatique dans le cadre d'un cancer masculin : Incidence sur le déroulement de la grossesse, l'accouchement et l'état néonatal. Etude comparative au centre de Procréation Médicalement Assistée du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

Mémoire soutenu le 22 Juin 2016

Par : MARTINEZ Clémence

[Données à caractère personnel]

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-femme

Année 2016

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE

DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE

Fertility preservation due to a male cancer: Impact on the pregnancy, delivery and neonatal future. A comparative study in the CHU of Grenoble

Mémoire soutenu le 22 Juin 2016

Par : MARTINEZ Clémence

[Données à caractère personnel]

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-femme

Année 2016

RESUME

Mots-clés :

Préservation de fertilité

Assistance Médicale à la Procréation

Pathologie gravidique

Objectif : L'incidence des cancers masculins en France est en augmentation. Avant tout traitement anti-cancéreux, il est nécessaire d'avoir recours à une préservation de fertilité. Les paillettes alors conservées pourront être utilisées en Aide Médicale à la Procréation et pourront donner lieu à d'éventuelles grossesses. L'objectif de la présente étude est d'identifier les éventuelles complications de ces grossesses.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, cas-témoins. La population cas obtenant une grossesse après préservation de la fertilité a été comparée à une population témoin ayant obtenu une grossesse spontanée. Les variables comparées étaient les pathologies maternelles pendant la grossesse, le mode de début de travail, l'accouchement, le terme et le devenir néonatal (poids, Apgar, éventuel transfert en néonatalogie).

Résultats : La proportion de pathologies gravidiques ne diffère pas d'un groupe à l'autre. Les paramètres âge maternel, mode d'accouchement et poids de naissance étaient statistiquement différents dans les deux groupes. En revanche, le mode de début de travail, le terme d'accouchement et l'adaptation à la vie extra-utérine ne différaient pas selon les deux groupes.

Conclusion : Nous ne mettons pas en évidence d'association significative entre grossesse issue d'AMP après préservation de fertilité masculine et apparition d'une pathologie gravidique.

ABSTRACT

Key words :

Fertility preservation

Reproductive technologies

Pregnancy disease

Aims : The male cancer's incidence increases in France. Before any chemo or radiotherapy, a fertility preservation is necessary. This spermatic self-preservation could be used in reproductive technologies and could give place to a pregnancy. The aim of this study was to identify the prospective disease of those pregnancies.

Material and method : This study was a retrospective and case-control study. Women which had a pregnancy after a fertility preservation and women with a spontaneous pregnancy were compared. We compared the maternal diseases during pregnancy, the entry in labour, the delivery, the term and the neonatal future between the two groups.

Results : Proportion's repartition of diseases during pregnancy were not statistically different between the two groups. Other characteristic such as maternal age, the delivery and the baby's weight were statistically associated. On the other hand, the entry in labour, the term and neonatal adaptation wasn't different between the two groups.

Conclusion : This study didn't find evidence for a significative association between pregnancy after fertility preservation and the occurrence of a pregnancy disease.

Je remercie les membres du jury :

Mme Nadine VASSORT, Sage-Femme Enseignante au Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Présidente du Jury ;

Mme le Pr Pascale HOFFMANN-CUCUZ, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'HCE du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Co-Présidente du Jury ;

Mme Laurence PERRU, Sage-Femme Coordinatrice au Centre Hospitalier Annecy-Genevois, Membre Invité du Jury ;

Mme Agnès FRATTA, Sage-Femme dans le service de Procréation Médicalement Assistée, Directrice de ce mémoire ;

Mme Claire BAUDON, Sage-Femme Enseignante au Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, co-Directeur/trice de ce mémoire.

Je remercie plus particulièrement :

Mme Agnès FRATTA, Sage-Femme dans le service de Procréation Médicalement Assistée,

Directrice de ce mémoire ;

Pour sa disponibilité, son aide précieuse et sa gentillesse durant l'élaboration de ce travail ;

Mme Claire BAUDON, Sage-Femme Enseignante au Département de Maïeutique de l'UFR

de Médecine de Grenoble, co-Directeur/trice de ce mémoire ;

Pour son aide, son expertise et sa disponibilité au cours de l'élaboration de ce travail ;

M. Lionel DI MARCO, Sage-Femme Enseignant au Département de Maïeutique de l'UFR de

Médecine de Grenoble ;

Pour son accompagnement durant ces quatre années d'études.

Je remercie, à titre personnel :

Ma famille et mes proches ;

Pour leur soutien au cours de ces quatre années ;

Mes amies de promotion ;

Pour leur joie, leur bonne humeur et pour tous les moments partagés depuis ces quatre années.

SOMMAIRE

Abréviations	1
Introduction	2
Matériel et méthode.....	4
Résultats	9
Discussion	15
Conclusion.....	21
Références	23
Annexes.....	25

Abréviations

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes

FCS : Fausse-Couche Spontanée

GEU : Grossesse Extra-Utérine

MFIU : Mort Fœtale In Utero

DMO : Dossier Médico-Obstétrical

HTAG : Hypertension Artérielle Gravidique

DG : Diabète Gestationnel

RPM : Rupture Prématuration des Membranes

MAP : Menace d'Accouchement Prématuration

SA : Semaines d'Aménorrhée

Pc : Percentile

e.t. : Ecart-type

EIQ : Ecart Inter-Quartile

Introduction

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer (incidence) en France métropolitaine est estimé à 385 000, dont 211 000 ont concerné les hommes. Ce chiffre est en constante augmentation. Chez l'homme entre 20 et 39 ans, les cancers les plus fréquemment rencontrés sont les lymphomes, le cancer du testicule, le mélanome, le cancer du côlon et du rectum, les tumeurs cérébrales et les leucémies. [1]

Le traitement d'un cancer induit généralement une baisse de la fertilité, de type oligospermie transitoire voire une azoospermie. La chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie ont leurs effets délétères propres. [2] C'est pourquoi il peut être envisagé, selon les cas, une prise en charge spécifique de préservation de la fertilité pour les patients atteints de cancer.

Dans le cadre de la préservation de la fertilité, le 3ème Plan Cancer 2014-2019 met l'accent sur la qualité de vie des patients après leur guérison et la réduction des séquelles éventuelles ; il prend notamment en compte les risques pesant sur la fertilité ultérieure des patients du fait des traitements. [3]

Cette préservation de la fertilité s'effectue grâce à la cryoconservation du sperme et est pratiquée depuis environ 30 ans. Les échantillons sont recueillis par masturbation ou par prélèvement de tissu testiculaire lorsque le recueil par masturbation est impossible ; dans ce cas, ce prélèvement s'effectue par une intervention chirurgicale. Ces échantillons de tissus seront ensuite soumis à une maturation in vitro afin d'obtenir des cellules germinales matures. [4]

La conservation de sperme doit faire partie du contrat thérapeutique, et ce de façon systématique. [2] Différentes techniques de préservation permettent de prélever des cellules ou des tissus (gamètes, tissu germinal...) qui seront conservés en vue d'une éventuelle utilisation à distance du traitement anti-cancéreux, dans le cadre d'une Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Une étude menée par l'Agence de la Biomédecine rapporte qu'au cours de l'année 2013, en France, 4 190 nouvelles autoconservations de spermatozoïdes ont été réalisées dans un contexte de préservation de la fertilité. [5]

On peut alors se demander si l'utilisation de ces paillettes a un impact sur la future grossesse et sur le nouveau-né. Ces grossesses issues de techniques d'AMP après préservation de la fertilité font-elles partie des grossesses à risque ? Les complications obstétricales y sont-elles plus nombreuses ? L'état des nouveau-nés à la naissance est-il comparable à celui des nouveau-nés issus de grossesses spontanées ?

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à ces couples en analysant les grossesses obtenues par le centre d'AMP du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Grenoble.

Notre hypothèse est que la technique d'AMP avec cryoconservation après annonce du cancer masculin n'a pas d'impact sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et sur le devenir néonatal

Cette étude a pour objectif principal d'étudier les éventuelles complications de la grossesse obtenue après préservation de fertilité masculine.

Les objectifs secondaires sont d'étudier l'issue d'accouchement ainsi que l'état néonatal de cette population.

Matériel et méthode

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, cas-témoin, monocentrique à partir des dossiers des patientes ayant bénéficié d'une procédure d'AMP au CHU de Grenoble après préservation de fertilité masculine sur la période de janvier 2012 à décembre 2015 et de dossiers témoins n'ayant pas eu recours à une procédure d'AMP ayant accouché dans la même période.

2. Site de l'étude

L'étude a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble dans le service de Procréation Médicalement Assistée.

3. Population

Ont été incluses les patientes bénéficiant d'une procédure d'Assistance Médicale à la Procréation entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2015 au CHU de Grenoble ; dont le conjoint a bénéficié d'une autoconservation de sperme avant tout traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.

Ces patientes ont été incluses quel que soit leur âge, le type de cancer masculin et le type de protocole d'AMP mis en place. Elles devaient montrer une grossesse mono-embryonnaire intra-utérine évolutive à 12 SA.

Ont été exclues les patientes n'obtenant pas de grossesses évolutives, celles ayant bénéficié d'un don d'ovocytes, les fausses-couches spontanées, les grossesses extra-utérines, les morts fœtales in utero, les grossesses gémellaires ainsi que les patientes dont le dossier était incomplet.

Notre population témoin était constituée des patientes ayant accouché à l'HCE le même jour que les patientes cas.

Nous avons sélectionné les patientes témoins à partir des dates d'accouchements des patientes cas : ont été sélectionnés le dossier de la patiente ayant accouché juste avant, et le dossier de la patiente ayant accouché juste après la patiente cas, selon le cahier d'accouchement du CHU de Grenoble. Si l'un des témoins choisi selon cette méthode répondait à un critère d'exclusion, nous avons sélectionné le témoin suivant.

Les patientes de notre population cas n'ayant pas toutes effectué leur suivi de grossesse et accouchement au CHU de Grenoble, il n'était pas possible de les appairer à deux témoins dans la même maternité. C'est pourquoi nous avons sélectionné les témoins parmi la population de l'HCE sur la même base du jour et de l'heure d'accouchement.

La population témoin répondait aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que les patientes de la population cas.

La population témoin est donc deux fois plus importante que la population cas.

4. Recueil des données

Les techniques d'autoconservation et d'AMP se sont déroulées au CHU de Grenoble ; le suivi de grossesse ainsi que l'accouchement ont en revanche été réalisés dans le centre de choix des couples. Dans ce cas, il est demandé aux parents, à l'issue de la grossesse, de renseigner, grâce à un questionnaire fourni par le centre d'AMP (voir annexe page 27), les informations sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement.

Les données recueillies seront alors retranscrites dans le dossier du couple sur le logiciel « Medifirst » utilisé au sein du service d'AMP, ce qui nous a permis de recueillir les informations nécessaires à la réalisation de cette étude. Les éléments nécessaires à notre étude

ont donc été retrouvés grâce à cette traçabilité des événements, quel que soit le lieu de suivi de grossesse et d'accouchement.

Concernant les patientes ayant accouché au CHU de Grenoble, qu'elles appartiennent à la population cas ou à la population témoin, les éléments nécessaires à notre étude ont été recueillis sur le Dossier Médico-Obstétrical (DMO).

5. Variables étudiées

Les variables recueillies étaient :

- L'âge maternel : en années ;
- La gestité ;
- La parité ;
- Les éventuelles pathologies maternelles :
 - L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) : Elle est définie par une pression artérielle systolique >140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique >90 mmHg mesurée à 2 reprises [6] ;
 - Le diabète gestationnel (DG) : Il est défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [7] ;
 - La Rupture Prématuroe des Membranes (RPM) avant terme : désigne une rupture de la poche des eaux avant un terme \geq à 36 SA (semaines aménorrhée) [8] ;
 - La Menace d'accouchement prématuré (MAP) : Elle est définie par l'association de contractions utérines fréquentes et régulières et de modifications cervicales significatives, avant 37 SA [9] ;
- Le mode d'entrée en travail : spontané, déclenché ou césarienne avant travail ;

- La voie d'accouchement : Eutocique, ou dystocique (regroupant les accouchements par voie basse instrumentalisés et les césariennes) ;
- Le terme d'accouchement : en semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Le poids à la naissance : exprimé en grammes et en percentile (pc) selon le terme de naissance, sur les courbes de référence Audipog ;
- Le score d'Apgar : Etabli à une et cinq minutes de vie, noté sur dix et permet d'évaluer l'adaptation à la vie extra-utérine du nouveau-né. Nous avons choisi deux catégories : Score<7 et score>7 ;
- Le transfert dans le service de néonatalogie.

6. Critères de jugement

Nous avons choisi comme critère de jugement principal : « La survenue de l'une des quatre pathologies choisies pendant la grossesse ».

Les critères de jugement secondaires sont le déroulement de l'accouchement (évalué par le mode de mise en travail et la voie d'accouchement) ainsi que l'état du nouveau-né à la naissance (évalué par le poids de naissance, le score d'Apgar et un éventuel transfert en néonatalogie).

7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée grâce aux logiciels Statview et Microsoft Office Excel.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne, l'écart-type (e.t.), la médiane et l'écart inter-quartile (EIQ). Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage (%) pour chaque catégorie.

Un test t de Student a été utilisé pour les comparaisons de variables quantitatives. Un test du Chi² a été utilisé pour les comparaisons de variables non appariées. Nous avons utilisé un test exact de Fisher quand les valeurs théoriques des classes étaient inférieures à cinq.

Le seuil de significativité retenu était de 0,05.

8. Aspects éthiques

L'étude menée étant rétrospective et les données recueillies anonymisées, elle n'a pas nécessité d'autorisation particulière.

Résultats

Nous avons étudié 57 dossiers et 38 ont été inclus dans cette étude.

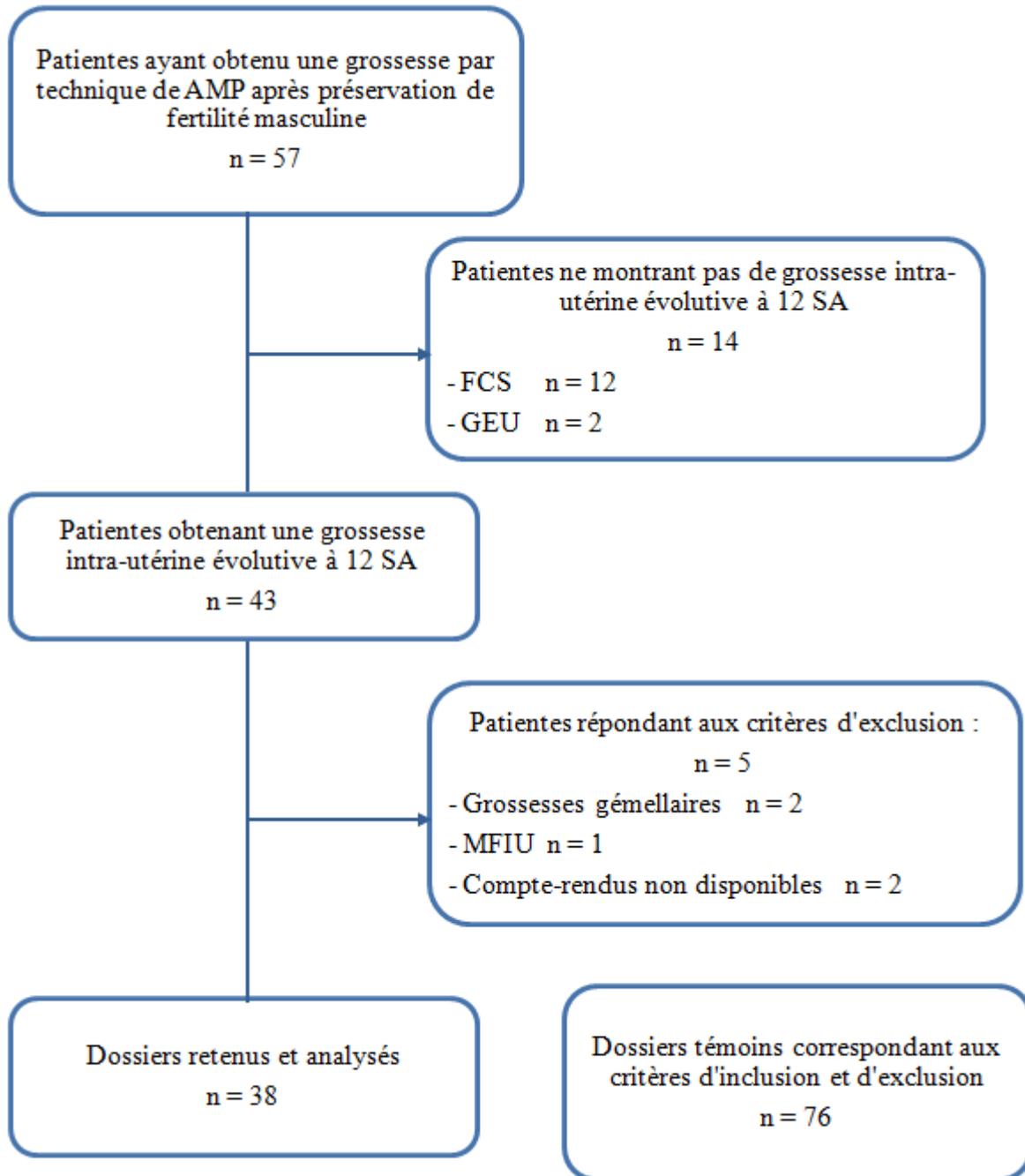


Figure 1 : Diagramme d'inclusion

Caractéristiques des populations :

Tableau I : Caractéristiques maternelles

NB : Sur les 38 patientes de la population cas, 34,2% ont accouché au CHU de Grenoble.

65,8% d'entre elles ont accouché dans un autre centre.

	Groupe cas n = 38	Groupe témoin n = 76	p-value
Age (années) : moyenne (e.t.)	32,5 (3,5)	30,5 (5,5)	0,039*
Gestité : médiane (EIQ)	2 (1-3)	2 (1-4)	0.412
Parité : médiane (EIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.868

* $P < 0.005$

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la gestité et la parité des deux populations étudiées (respectivement $p=0,412$ et $p=0,868$).

En revanche, il existait une différence statistiquement significative concernant l'âge des patientes des deux populations au moment de l'accouchement ($p=0,039$), notre population cas étant significativement plus âgée que la population témoin.

Les caractéristiques paternelles ne seront pas développées mais disponibles en annexes (voir annexes page 36).

Tableau II : Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement

	Groupe cas n=38	Groupe témoin n=76	p-value
Grossesses sans pathologie :			
fréquence (%)	27 (71,1%)	61 (80,3%)	0,269
Apparition d'une pathologie :			
fréquence (%)			
DG	5 (13,2%)	8 (10,5%)	0,757
HTAG	2 (5,3%)	2 (2,6%)	0,472
MAP	3 (7,9%)	4 (5,3%)	0,684
RPM	2 (5,3%)	4 (5,3%)	0,99
Mode de mise en travail :			
fréquence (%)			
Spontané			0,543
Oui	27 (71,1%)	58 (76,3%)	
Non	11 (28,9%)	28 (23,7%)	
Déclenchement			0,33
Oui	6 (15,8%)	18 (23,7%)	
Non	32 (84,2%)	58 (76,3%)	
Césarienne programmée			0,003*
Oui	5 (13,2%)	0 (0%)	
Non	33 (86,8%)	76 (100%)	
Mode d'accouchement :			
fréquence (%)			0,071
Eutocique	24 (63,2%)	60 (78,9%)	
Dystocique	14 (36,8%)	16 (21,1%)	

* $P < 0.005$

De façon non significative, nous avons trouvé un nombre plus important de grossesses sans pathologie dans le groupe témoin (80,3% dans le groupe témoin contre 71,1% dans la population cas) ($p=0,269$).

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant chacune des pathologies étudiées (DG, HTAG, MAP, RPM) dans les deux populations étudiées. Concernant le mode de mise en travail, le groupe témoin présentait un pourcentage plus élevé de mises en travail spontanées (76,3% pour le groupe témoin contre 71,1% pour le groupes cas) sans différence significative retrouvée ($p=0,543$).

Concernant le déclenchement du travail, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre nos deux populations ($p=0,33$).

En revanche, il a été montré un taux plus élevé de césariennes programmées dans notre population cas, et ce, de manière significative ($p=0,003$).

Concernant le mode d'accouchement, le groupe témoin présentait un pourcentage plus élevé d'accouchements eutociques (78,9% contre 63,2% dans le groupe cas), il a été retrouvé une p-value à la limite de la significativité $p=0,071$.

Tableau IV : Caractéristiques des variables néonatales

	Groupe cas n=38	Groupe témoin n=76	p-value
Age gestationnel			
AG (SA) : médiane (EIQ)	39,5 (38-40,5)	39,3 (38,5-40)	0.146
Poids de naissance			
Poids (g) : médiane (e.t.)	3075 (740)	3320 (500)	0,038*
Poids selon l'âge gestationnel			
< 10 ^{ème} percentile : fréquence (%)	5 (13,2%)	8 (10,5%)	0,071
>10 ^{ème} percentile : fréquence (%)	33 (86,8%)	68 (89,9%)	
Apgar : fréquence (%)			
Apgar à 1 mn			0,72
>7	34 (89,5%)	70 (92,1%)	
< 7	4 (10,5%)	6 (7,9%)	
Apgar à 5 mn			0,55
>7	38 (100%)	74 (97,4%)	
<7	0 (0%)	2 (2,6%)	
Transfert en néonatalogie : fréquence (%)			
Oui	4 (10,5%)	3 (3,9%)	0,22
Non	34 (89,5%)	73 (96,1%)	

* $P < 0.005$

Concernant les variables néonatales, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative pour l'âge gestationnel à la naissance ($p=0,146$).

En revanche, l'analyse de la variable "poids de naissance" a montré une différence significative concernant le poids moyen en grammes des nouveau-nés ($p=0,038$) ainsi qu'une différence significative concernant l'équivalence en percentile ($p=0,071$), les nouveau-nés de la population cas étant de poids inférieur à ceux de la population témoin.

Concernant le score d'Apgar à une et cinq minutes de vie, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative dans les deux populations étudiées (respectivement à une minute : $p=0,72$ et à cinq minutes : $p=0,55$).

Il n'a pas non plus été retrouvé de différence statistiquement significative concernant le transfert dans le service de néonatalogie lors de la comparaison des deux populations ($p=0,22$).

Discussion

1. Biais et limites potentiels

Biais de mesure : Notre recueil de données s'étant réalisé de manière rétrospective à partir d'informations retranscrites dans le DMO et dans le dossier d'AMP du logiciel Medifirst, un biais peut être présent dans la mesure où certaines informations peuvent être manquantes.

Biais de sélection et d'échantillonnage : Les 2/3 des patientes dont la grossesse est issue d'une technique d'AMP au CHU de Grenoble ont accouché dans la maternité de leur choix. Or, toutes les patientes de notre population témoin ont accouché au CHU de Grenoble. Cette maternité étant un centre de niveau III, les facteurs de risque et pathologies associés y sont plus importants. Les pathologies de la grossesse sont donc susceptibles d'être surreprésentées dans la population témoin.

Par ailleurs, les équipes obstétricales ont pu se représenter une grossesse issue d'AMP plus « fragile » ou « précieuse » et de ce fait, ont pu se montrer plus interventionnistes que pour une grossesse spontanée.

La population et les pratiques professionnelles étant susceptibles de varier selon la maternité choisie, cela représente un biais dans la comparaison de nos deux groupes.

Biais de confusion : Même si la probabilité est faible, on ne peut pas exclure que certains pères ont pu être atteints d'un cancer au moment de la conception. Cette information a pu ne pas être renseignée à l'ouverture du dossier médico-obstétrical et peut constituer un biais de confusion pour notre étude.

2. Comparaison des résultats avec la littérature

Notre objectif principal était d'étudier la survenue d'éventuelles complications de la grossesse obtenue après préservation de fertilité masculine. Notre étude ne retrouvait pas de différence concernant l'apparition de pathologies pendant la grossesse. En revanche, nous avons retrouvé des différences significatives concernant le mode d'accouchement ainsi que le poids du nouveau-né à la naissance.

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la gestité et la parité des deux populations étudiées (respectivement $p=0,412$ et $p=0,868$). Notre étude retrouvait un taux équivalent de multipares dans nos deux groupes, ce qui peut s'expliquer par l'indication du recours à l'AMP qui n'implique pas d'infertilité maternelle. Cette observation diffère des études [10], qui montraient une différence significative. Selon ces études, les populations ayant eu recours à des techniques d'AMP étaient plus souvent primigestes et primipares. La plupart de la littérature concerne des indications d'AMP diverses et regroupent plusieurs étiologies, notamment des infertilités féminines. Nous n'avons pas retrouvé d'études s'intéressant à la seule étiologie du cancer masculin pour comparer nos résultats.

Nous nous sommes intéressé à l'âge des patientes, qui est un facteur de risque de survenue de pathologies pendant la grossesse, comme le DG ou l'HTA. La littérature retrouve une différence statistiquement significative d'âge entre les deux populations [10] ($p<0,001$). Notre étude retrouvait également une différence significative ($p=0,039$), ce qui peut s'expliquer par le délai nécessaire pour obtenir une grossesse après une tentative de FIV. Il était tout de même

intéressant de remarquer que l'âge moyen de notre population cas était inférieur à 35 ans, comparativement à l'âge moyen au moment du recours à l'AMP dans la population générale.

Bien que l'on retrouve un pourcentage de pathologies plus élevé chez les cas, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative concernant chacune des pathologies étudiées (DG, HTAG, MAP et RPM). Or, de nombreuses études retrouvent ces pathologies plus fréquemment, et ce, avec une association significative. En effet, selon Bonduelle et al. [11], le taux de complications maternelles, notamment d'hypertension artérielle gravidique et de DG, durant la grossesse après une technique d'ICSI était significativement supérieur à un groupe témoin ($p < 0,001$). Paulalhon [10] retrouvait des pathologies de grossesse plus fréquentes chez les patientes obtenant des grossesses par ICSI, avec davantage de DG et de menace d'accouchement prématuré (respectivement $p = 0,010$ et $p = 0,002$). D'autres études [12] [13], ont mis en évidence une différence significative notamment concernant l'apparition d'une hypertension artérielle gravidique (respectivement $RR = 1,42$ [1,22-1,65] et $p = 0,02$). Ces complications peuvent être expliquées par l'âge maternel plus élevé dans les populations « ICSI » ainsi que la plus forte proportion de primipares retrouvée dans ces études. Par ailleurs, ayant sélectionné notre population témoin au sein d'une maternité de niveau III, les pathologies ont probablement pu être surreprésentées dans notre population témoin, ce qui peut expliquer l'absence de différence significative retrouvée dans notre étude.

Concernant le mode de mise en travail, il existait dans l'étude de Poulhalon [10] une plus forte proportion de déclenchement du travail et de césarienne chez les patientes ayant eu recours à l'ICSI ($p < 0,001$), ce qui diffère de nos résultats puisque nous retrouvons un taux de déclenchement supérieur dans la population témoin. Ce taux peut s'expliquer par la différence

de pratiques professionnelles, nos deux populations n'ayant pas accouché dans les mêmes maternités.

Cependant, nous retrouvons dans notre étude une forte significativité pour la variable « césarienne programmée » ($p=0,003$), que nous ne pouvons pas réellement expliquer car nous manquons d'éléments pour discuter ce résultat. En effet, il aurait fallu recueillir des données concernant la présentation fœtale, la présence ou non d'un utérus cicatriciel ou d'une disproportion foeto-pelvienne qui auraient pu expliquer les raisons de la césarienne programmée. Malheureusement ces données n'étaient pas retranscrites dans le dossier des patientes issues d'AMP. Par ailleurs, il peut exister une « crainte » vis-à-vis de ces grossesses de la part des équipes obstétricales qui ont pu se montrer plus interventionnistes.

Nos résultats concernant le mode d'accouchement montraient une p-value à la limite de la significativité ($p=0,071$). Ces résultats se rapprochent de plusieurs études [10] [14] [15], qui montraient une différence statistiquement significative, avec une proportion d'accouchements dystociques plus élevée dans les populations cas.

Nos résultats quant à l'âge gestationnel à la naissance diffèrent de ce qui est constaté dans la littérature. En effet, plusieurs études retrouvaient un terme d'accouchement légèrement inférieur ainsi qu'une augmentation du risque de prématurité chez les patientes ayant eu recours à des techniques d'AMP. D'autres études [16] [14] [17] [18] objectivaient un risque de prématurité significativement plus élevé pour les singletons issus d'AMP par rapport aux singletons issus de grossesses spontanées (respectivement $OR=2,14$ [1,31-3,49] ; $RR=1,24$; $p=0,001$; $p=0,02$). Bien que peu récente, la même observation a été rapportée par l'étude FIVNAT [19] menée en 1999 ($p=0,001$). Nous avons retrouvé précédemment des proportions de déclenchement élevées dans notre population témoin. Ces événements ont pu induire un

plus petit terme d'accouchement, ce qui pourrait expliquer que nous ne retrouvons pas de résultats significatifs concernant cette variable.

Nous avons observé dans notre étude un lien entre ICSI avec paillettes auto-conservées et poids de naissance ($p=0,038$), significativement plus petit dans notre population cas. Cette observation est en accord avec la littérature [19] [16] [18] [20] qui trouvait des pourcentages de singletons hypotrophes significativement supérieurs dans les populations issues d'AMP. L'étude FIVNAT réalisée en 1999 montrait une p-value $p=0,001$, Schieve et al. retrouvait un risque relatif $RR=1,36$ [1,00-1,72] ; Wennerholm une P-value $p=0,002$ et Hansen et al. une p-value $p=0,02$. Il est cependant important de souligner que certaines de ces études [18] ne prenaient pas en compte l'âge gestationnel.

Nous n'avons retrouvé que peu d'études concernant le score d'Apgar à une et cinq minutes de vie. Cependant, notre étude n'est pas dans la continuité de la littérature [10] qui retrouve une association significative entre ICSI et mauvaise adaptation à la vie extra-utérine à cinq minutes de vie ($p<0,001$). Ce lien peut s'expliquer par le fait que cette étude retrouve des termes de naissance significativement inférieurs dans la population cas. Nous n'avons pas retrouvé de données quant au score d'Apgar réalisé à une minute de vie.

Enfin, notre étude ne montrait pas plus de transfert dans le service de néonatalogie concernant la population cas. Ces résultats observés ne sont pas en accord avec la littérature. L'étude de Bonduelle et al. [11] montrait une augmentation du taux d'admission en néonatalogie en période néonatale dans le groupe ICSI par rapport aux témoins ($p=0,011$). Ces résultats

peuvent être liés au plus fort taux de prématurité observé dans cette même étude, que l'on ne retrouve pas dans la nôtre.

Enfin, ces techniques sont connues dans la littérature pour provoquer plus de malformations congénitales. Notre étude étant rétrospective et ces données étant manquantes dans la traçabilité des données des grossesses suivies dans un autre centre que le CHU de Grenoble, il ne nous a pas été possible d'étudier ce paramètre.

Conclusion

Notre étude ne nous permet pas de conclure à un lien entre AMP après préservation de fertilité masculine et complications de la grossesse. Cependant, notre population témoin a, pour la totalité des patientes, accouché au CHU de Grenoble, contrairement à notre population cas qui pour les deux tiers a accouché dans une autre maternité. Ceci a pu constituer un biais à notre étude, la population témoin ayant pu être surreprésentée en termes de pathologies gravidiques et les pratiques professionnelles étant susceptibles de varier entre les différentes maternités.

En revanche, les paramètres concernant le mode d'accouchement et le poids à la naissance sont en accord avec la littérature. Ainsi, nous pouvons affirmer que ces grossesses issues d'AMP après cryoconservation de sperme pour préservation de la fertilité sont plus à risque d'accouchement dystocique (extraction instrumentale ou césarienne) et de petit poids de l'enfant à la naissance.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer qu'à âge gestationnel équivalent, les enfants issus d'AMP après préservation de fertilité masculine montraient significativement de plus petits poids de naissance.

Notre étude ne retrouvait pas de lien entre ICSI avec paillettes auto-conservées et déclenchement du travail. En revanche, nous avons trouvé un taux de césariennes programmées significativement plus élevé dans notre population cas. Il pourrait alors pertinent de s'intéresser aux antécédents maternels qui pourraient influencer cette variable (utérus cicatriciel, présentation du siège, bassin rétréci).

De plus grandes cohortes ou des études prospectives pourraient être nécessaires afin de mieux mettre en évidence les éventuelles complications liées à ces grossesses obtenues après préservation de la fertilité masculine.

Par ailleurs, une limitation des biais, notamment concernant le lieu de suivi de grossesse et d'accouchement et donc les différentes pratiques professionnelles, serait intéressante afin de permettre des résultats plus précis.

Références

- [1] Rives N, Milazzo JP, Sibert L, Liard-Zmuda A, Travers A, Arkoun B, et al. Préservation de la fertilité masculine. *Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2012. 14 (2) 86-93
- [2] Mottet N. Cancer du testicule et fertilité masculine. *Progrès en urologie* 2000. 10, 193-199
- [3] Plan cancer 2014-2019. www.gouvernement.fr. 2014
- [4] Olivennes F, Hazout A, Frydman R. *Assistance Médicale à la procréation*. 3è ed. Paris. Masson, 2006.
- [5] Agence de la Biomédecine. *Rapport d'activité annuel d'AMP 2013*
- [6] Frydman R. **Conduite à tenir en cas de survenue d'une HTAG au cours de la grossesse.** *J GynecolObstetBiolReprod* **1996**
- [7] Beucher G, Burguet A, Cosson E, Deruelle P, Galtier F, Guedj AM, et al. Recommandations pour la pratique clinique, le diabète gestationnel. *J GynecolObstetBiolReprod* 2010 ;39 :S1-S342.
- [8] Ancel PY, Audibert F, Carbonne B, Goffinet F, Langer B, Poulain P. Rupture prématurée des membranes. *J GynecolObstetBiolReprod*, 1999;28:606-699
- [9] Ancel PY, Carbonne B, Dreyfus M, D'Ercole C, Goffinet F, Perrotin F, et al. La menace d'accouchement prématuré. *J GynecolObstetBiolReprod* 2002;31: 5S7-2S1128.
- [10] Poulhalon C. *Enfants conçus avec une aide médicale dans la cohorte Elfe*. Université Paris-Descartes. 2015
- [11] Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, *et al.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20(2):413-9.
- [12] Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004;81(6):1604-16.

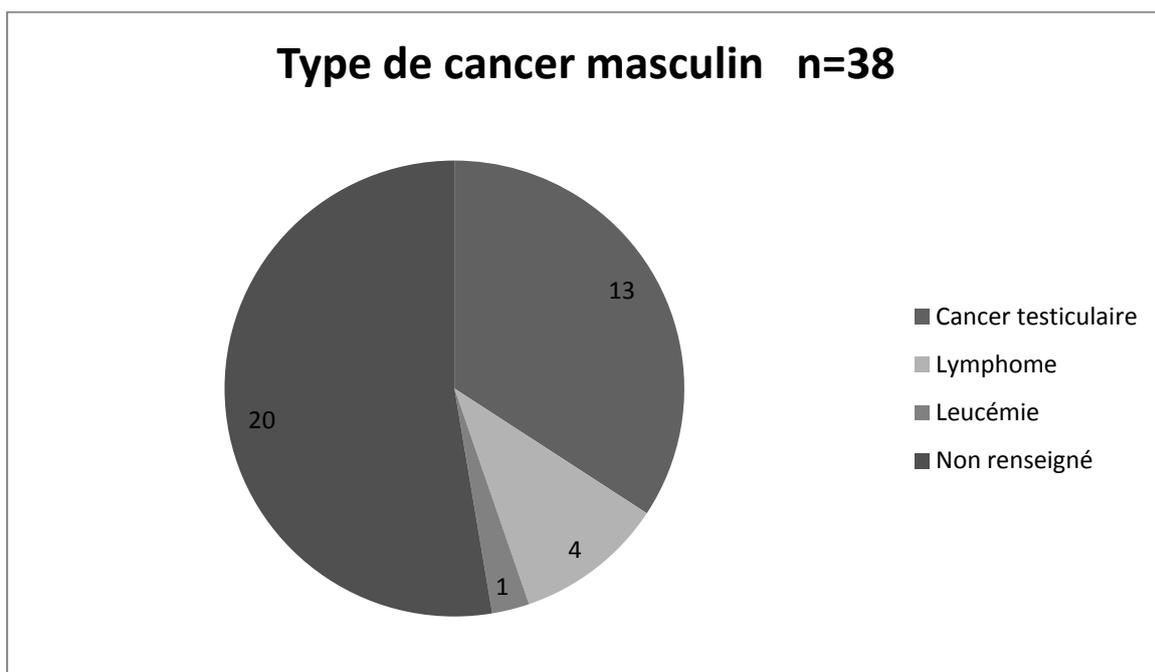
- [13] De Neubourg, D. “The Obstetrical and Neonatal Outcome of Babies Born After Singleembryo Transfer in IVF/ICSI Compares Favourably to Spontaneously Conceived Babies.” *Human Reproduction* 21, no. 4 (December 16, 2005): 1041–1046.
- [14] Reubinoff, B E, A Samueloff, M Ben-Haim, S Friedler, J G Schenker, and A Lewin. “Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones? A Controlled Study.” *Fertility and Sterility* 67, no. 6 (June 1997): 1077–1083.
- [15] Jackson, Rebecca A, Kimberly A Gibson, Yvonne W Wu, and Mary S Croughan. “Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization: a Meta-analysis.” *Obstetrics and Gynecology* 103, no. 3 (March 2004): 551–563.
- [16] Hansen M, M.P.H, Kurinczuk J, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after ICSI and IVF. *The New England Journal of Medicine* 2002. 346, 10, 725-730
- [17] McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by *in vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(5):449-59.
- [18] Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1144-53.
- [19] Epelboin S, Merlet F, Bulwa S, De Medeiros N. Les enfants de la FIV et de l’ICSI. *J GynecolObstetBiolReprod Tome XXIV*.2000
- [20] Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004;9(1):91-101.

Annexes

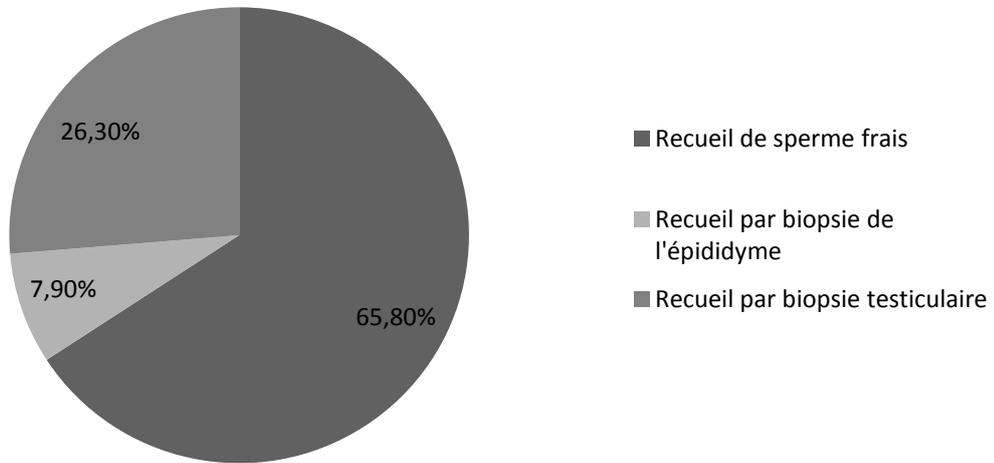
Tableau IV : Caractéristiques paternelles

		Groupe cas n=38
Type de cancer : fréquence (%)	Cancer testiculaire	13 (34,2%)
	Lymphome	4 (10,5%)
	Leucémie	1 (2,6%)
	Non renseigné	20 (52,7%)
Type de technique : fréquence (%)	Recueil de sperme frais	25 (65,8%)
	Recueil par biopsie de l'épididyme	3 (7,9%)
	Recueil par biopsie testiculaire	10 (26,3%)
Qualité spermatique : fréquence (%)	Critères spermatiques normaux	30 (78,9%)
	Critères spermatiques altérés	8 (21,1%)

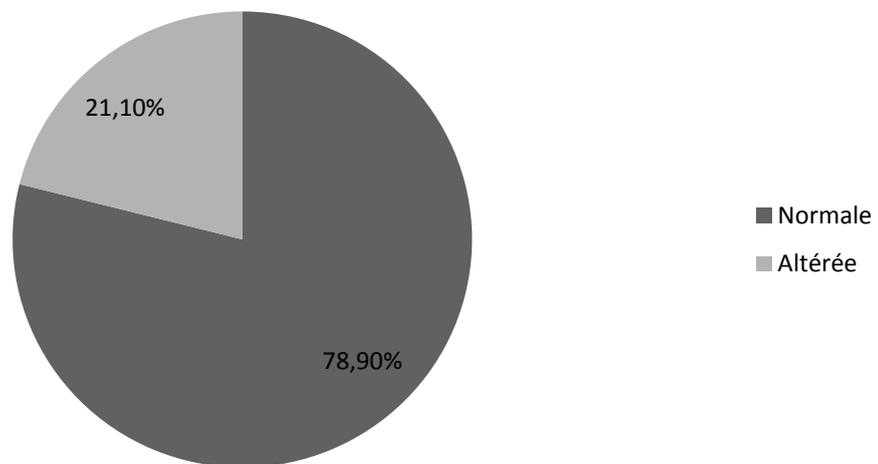
Figure 2 : Caractéristiques paternelles



Type de technique de recueil de sperme



Qualité spermatique



NB : La qualité spermatique a été évaluée avant décongélation, en fonction de la mobilité totale, du pourcentage de formes atypiques et de la numération des spermatozoïdes.

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE
HOPITAL COUPLE ENFANT
38700 LA TRONCHE

FICHE NAISSANCE

Faire remplir par votre Obstétricien

Nom et Prénom de la mère :

Nom et Prénom du père :

Nom du nouveau-né :

Prénom :

Sexe :

Date et Lieu de naissance : A

AGE GESTATIONNEL :

PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE :

ACCOUCHEMENT

Lieu :

Si déclenchement, pour :

Si césarienne, indication :

Nouveau-né transféré en néonatalogie : OUI NON

Si transfert, indication :

NOUVEAU-NE

Poids Naissance : Taille : Périmètre Crânien :

Apgar :

Malformation(s) ou pathologie (s) :

Merci de renvoyer cette fiche naissance à l'adresse suivante :
Secrétariat AMP – HOPITAL COUPLE ENFANT 2^{ème} étage – CHU de Grenoble
CS 10217 – 38043 GRENOBLE cedex 9

RESUME

Mots-clés :

Préservation de fertilité

Aide Médicale à la Procréation

Pathologie gravidique

Objectif : L'incidence des cancers masculins en France est en augmentation. Avant tout traitement anti-cancéreux, il est nécessaire d'avoir recours à une préservation de fertilité. Les paillettes alors conservées pourront être utilisées en Aide Médicale à la Procréation et pourront donner lieu à d'éventuelles grossesses. L'objectif de la présente étude est d'identifier les éventuelles complications de ces grossesses.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, cas-témoins. La population cas obtenant une grossesse après préservation de la fertilité a été comparée à une population témoin ayant obtenu une grossesse spontanée. Les variables comparées étaient les pathologies maternelles pendant la grossesse, le mode de début de travail, l'accouchement, le terme et le devenir néonatal (poids, Apgar, éventuel transfert en néonatalogie).

Résultats : La proportion de pathologies gravidiques ne diffère pas d'un groupe à l'autre. Les paramètres âge maternel, mode d'accouchement et poids de naissance étaient statistiquement différents dans les deux groupes. En revanche, le mode de début de travail, le terme d'accouchement et l'adaptation à la vie extra-utérine ne différaient pas selon les deux groupes.

Conclusion : Nous ne mettons pas en évidence d'association significative entre grossesse issue d'AMP après préservation de fertilité masculine et apparition d'une pathologie gravidique.

ABSTRACT

Key words :

Fertility preservation

Reproductive technologies

Pregnancy disease

Aims : The male cancer's incidence increases in France. Before any chemo or radiotherapy, a fertility preservation is necessary. This spermatic self-preservation could be used in reproductive technologies and could give place to a pregnancy. The aim of this study was to identify the prospective disease of those pregnancies.

Material and method : This study was a retrospective and case-control study. Women which had a pregnancy after a fertility preservation and women with a spontaneous pregnancy were compared. We compared the maternal diseases during pregnancy, the entry in labour, the delivery, the term and the neonatal future between the two groups.

Results : Proportion's repartition of diseases during pregnancy were not statistically different between the two groups. Other characteristic such as maternal age, the delivery and the baby's weight were statistically associated. On the other hand, the entry in labour, the term and neonatal adaptation wasn't different between the two groups.

Conclusion : This study didn't find evidence for a significative association between pregnancy after fertility preservation and the occurrence of a pregnancy disease.