



**HAL**  
open science

# Préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer : organisation des soins au sein de la fédération française des CECOS et résultats de 20 ans d'utilisation des paillettes de spermatozoïdes conservés

Sarah Lyne Jos

## ► To cite this version:

Sarah Lyne Jos. Préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer : organisation des soins au sein de la fédération française des CECOS et résultats de 20 ans d'utilisation des paillettes de spermatozoïdes conservés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01875175

**HAL Id: dumas-01875175**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01875175v1>**

Submitted on 18 Mar 2019

**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.



Faculté  
de Médecine  
Aix-Marseille Université

**Préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer :  
organisation des soins au sein de la fédération française des CECOS et  
résultats de 20 ans d'utilisation des paillettes de spermatozoïdes  
conservés.**

## **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 9 Octobre 2017**

**Par Madame Sarah Lyne JOS**

**Née le 2 novembre 1988 à Schoelcher (MARTINIQUE)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur METZLER-GUILLEMAIN Catherine</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur COURBIERE Blandine</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) PERRIN Jeanne</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur SAÏAS-MAGNAN Jackie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur GRAVIS Gwenaëlle</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur SABATIER Florence</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président : Yvon BERLAND**

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen : Georges LEONETTI**

**Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI**

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS**

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHIERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
MM POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-  
Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les  
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les  
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les  
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les  
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les  
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les  
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les  
Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**MM. les  
ProfesseursJ. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)**2000**MM. les  
ProfesseursD. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)**2001**MM. les  
ProfesseursP-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)**2002**MM. les  
ProfesseursM. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)**2003**M. le Professeur  
SirT. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)



## EMERITAT

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUY'S Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RIDINGS Bernard Surnombre  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANDEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

**PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS  
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	ODIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien

BARGIER Jacques

BONNET Pierre-André

CALVET-MONTREDON Céline

GUIDA Pierre

JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES  
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ( mono-appartenants )**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)            LE CORROLLER Thomas (PU-PH)            FIRRO Nicolas (PU-PH)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)            DEGIOANNISALLE Anna (MCF)</p>
LAGIER Aude (MCU-PH)	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
THOLLON Lionel (MCF) (80ème section)	<p>CHARREL Rémi (PU PH)            DRANGOURT Michel (PU-PH)            FENOLLAR Florence (PU-PH)            FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)</p>
<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE3 4203</b>	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
<p>CHARAFEVAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)            DANIEL Laurent (FU-PH)            FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)            GARCIA Stéphane (FU-PH)            XERRI Luc (PU-PH)</p>	<p>LA SCOLA Bernard (PU-PH)            RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)            GOURIET Frédéric (MCU-PH)            NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)            NINOVE Lucilla (MCU-PH)</p>
<p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH)            GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)            LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)            MAUES DE PAULA André (MCU-PH)            SECO Véronique (MCU-PH)</p>	<p>CHABRIERE Eric (PR) (84ème section)            LEVASSEUR Anthony (PR) (84ème section)            DESNUES Benoit (MCF) ( 85ème section )            MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH)            AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Sumbrore            BRUDER Nicolas (PU-PH)            KERBAUL François (PU-PH)            LEONE Marc (PU-PH)            MARTIN Claude (PU-PH) Sumbrore            MICHEL Fabrice (PU-PH)            MICHELET Pierre (PU-PH)            PAUT Olivier (PU-PH)</p>	<p>ENJALBERT Alain (PU-PH)            GABERT Jean (PU-PH)            GUIEU Régis (PU-PH)            QUAFIK L'Houdine (PU-PH)</p>
GUIDON Catherine (MCU-PH)	<p>BUFFAT Christophe (MCU-PH)            MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)            SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
VELLY Lionel (MCU-PH)	

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU-PH)  
 FARRATTE Sébastien (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPANO Fabrice (PU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Sumombre  
 GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 MARANINCHI Dominique (PU-PH) Sumombre  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)  
 SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cécile (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 DUCORNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MÉDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HÉPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
 BOTTA-FRIDLUND Danièle (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laëtitia (PU-PH)  
 GEROLAMISANTANDREA René (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 LAUGIER René (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Sumombre  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 ACHARD Vincent (MCU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)



ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
------------	--------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (FAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPF Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

FERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
--	------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

BELIN Pascal (FR) (59ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

RANIEVA Jean-Philippe (FR) (59ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

WION-DURY Jean (MCU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Théodore Adriana (MCF) (59ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4804**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Sumombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Sumombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Sumombre

GAUDART Jean (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammed (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)  
 NGUYEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 NICCOLISIRE Patricia (PU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4501**

AQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 CHASOT Jean-Michel (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH)  
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 GARDOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(05ème section)  
 TANTHARDOUIN Nicolas (FRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)  
 FERON François (FR) (05ème section)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
 FRERE Corinne (MCU-PH)  
 GELS/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 FOGGI Marjorie (MCF) (04ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 05ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 05ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIERALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHIMARTI Marie-Dominique (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andr  es (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
 BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1  re section)

LACIER Jean-Christophe (MCU-PH)  
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) *Sumombre*  
 GRANELUREY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) *disponibilité*

VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4902**

BOTTA Alain (PU-PH) *Sumombre*  
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARMINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Ga  tan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

**NEPHROLOGIE 5203**

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén.    mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphane (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén.    mi-temps)  
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén.    mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén.    mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén.    temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén.    mi-temps)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RAGGAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (5  me section)

<b>ONCOLOGIE 85 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>	<b>NEUROLOGIE 4001</b>
CHABANNON Christian (PR) (88ème section) SOBOL Hagay (PR) (85ème section)	ATTARIAN Shaïram (PU-PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Sumombre
<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>	<b>PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4004</b>
DENS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Sumombre	DA FONSECA David (PU-PH) POINÇO François (PU-PH)
<b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</b>	<b>PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</b>
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité  REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)  ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)  BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
<b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</b>	<b>PHILOSOPHIE 17</b>
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH)  CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Corélie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  ALTAVILLA Annagrazia (PR. Associé à mi-temps)
<b>PEDIATRIE 5401</b>	<b>PHYSIOLOGIE 4402</b>
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)  ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) CHAUVÉL Patrick (PU-PH) Sumombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/GIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHONIDA FONSECA Agnès (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4203**

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)  
BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERATIBOUODOUREBOUE Françoise (MCF) (40ème section)  
RUEL Jérôme (MCF) (59ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (59ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (59ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 18**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOTRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANVEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Sumombre  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maître de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GANNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Sumombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Théo (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cécile (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## **Remerciements**

**A mon jury de thèse :**

**A Madame le Professeur Catherine GUILLEMAIN :**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie dans votre service et m'avoir permis de réaliser ce travail. Je n'oublierai pas votre grande disponibilité durant mon parcours et vos conseils avisés. Je souhaite de tout cœur pouvoir continuer à collaborer avec toute votre équipe dans ma future vie professionnelle.

**A Madame le Professeur Blandine COURBIERE :**

Vous me faites l'honneur de participer à ce Jury de thèse, soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Votre dynamisme sans faille ainsi que votre investissement dans le développement de l'oncofertilité à Marseille suscitent chez moi une grande admiration. Votre engagement en Assistance Médicale à la Procréation restera pour moi un exemple et une source d'inspiration dans la poursuite de mes projets professionnels.

**A Madame le Professeur Florence SABATIER :**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Gwenaëlle GRAVIS :**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Jackie SAÏAS-MAGNAN :**

Cher Docteur Saïas-Magnan, tout d'abord je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Sois assurée de ma profonde admiration et de ma grande reconnaissance pour tout ce que tu m'as transmis. Tu m'as accueillie à tes consultations au CECOS et tu as su me guider et me faire confiance. Travailler avec toi a été, non seulement un grand plaisir, mais surtout un réel enrichissement, toi qui as su me transmettre ta passion pour l'oncofertilité. Je n'oublierai pas celle qui m'a dit un jour « va, vie et deviens » car même si je m'en vais aujourd'hui poursuivre de nouveaux projets, j'espère de tout cœur que nous pourrons continuer à échanger et travailler ensemble dans ma future vie professionnelle.

**A Madame le Docteur Jeanne PERRIN :**

Cher Docteur PERRIN, tout d'abord je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir confié ce sujet et de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Tu as su mettre à ma disposition tous les moyens nécessaires au bon déroulement de ces travaux et m'accompagner jusqu'à leurs valorisations scientifiques. Au-delà de tes grandes qualités professionnelles et d'encadrement que j'admire, je tiens à souligner à quel point j'ai pu apprécier travailler avec toi. Tes grandes qualités humaines, ton enthousiasme à chaque nouveau projet, ton soutien dans les phases difficiles ont été pour moi une grande source de motivation. Nous avons encore des projets à réaliser et je n'ai aucun doute sur le fait que nous continuerons à travailler ensemble.

**A Monsieur Anderson LOUNDOU :**

Merci pour votre accompagnement dans la réalisation de la partie statistique de ce travail, pour votre patience et votre disponibilité.

**A toute l'équipe du CPMA de la Conception :**

Merci à toute l'équipe du CPMA pour ces bons moments passés ensemble, pour ces heures de formations, pour votre gentillesse et votre patience.

Merci au **Professeur Jean-Marie Grillo** de m'avoir accueillie dans son service et m'avoir fait confiance ;

Merci au **Docteur Odile Lacroix** pour la formation en FIV et sa gentillesse ;

Merci au **Docteur Vincent Achard** pour son humour et la formation en spermio ;

Merci à **Carole, Elodie et Lila** pour les précieux conseils durant mon parcours ;

Merci à **Marine** pour ce semestre d'hiver en mode « Chouchou et Loulou », son humour, ses conseils et ses nombreuses mousses mangue et soupes spok devenues indispensables à nos semaines de FIV ;

Merci à **Jackie Pellegrin** pour sa gentillesse ; à **Florence** pour sa bonne humeur communicative, à **Val et Annie** l'équipe de sportives qui m'a accompagnée lors de ma formation en FIV, à **Anne** pour les quarts d'heure antillais à se remémorer les bonnes choses de chez nous, à **Thi Phong** (ma jumelle rosette) pour les conseils make-up et ces nombreuses relectures de boîtes en FIV, à **Cathy, Irène et Marie-Jo** pour m'avoir accompagnée dans ma formation en spermio à **Michèle, Alexia et aux deux Nathalie** pour les expéditions aux archives du CECOS, et à **Danielle et Laetitia** pour les nombreuses photocopies.

Merci à toute **l'équipe clinique** du CPMA, aux **sages-femmes** et à mon infirmière préférée **Dahbia**.



**A tous mes co-internes :**

A mes co-internes de coag, **Pierre, PA, Manal et Alexia** pour les relais TIH et le « LOVEnox » la sexy Héparine ;

A la fine équipe, **Pascal, Constance, Lisa et Noémie** pour les bons moments passés ensemble, les fous rires et la complicité partagée ;

A **Anne So** pour sa grande gentillesse et le réveillon de Noël passé en tête à tête ;

A **Suzy** pour sa générosité et sa gentillesse ;

A **Juliette** pour les bonnes bières partagées après nos journées aux rickettsies ;

A **Alice** pour ces bons moments parisiens au Master pro ;

A **Momo** pour son soutien, sa gentillesse, ces échanges remplis de sagesse et notre petite chorégraphie des révisions d'hémato ;

A **Marion et Mélodie** pour leur gentillesse, leurs conseils et les bons moments passés au CPMA de la conception ;

A mes co-internes d'Andro pour les fous rires aux consult trans ;

Une mention spéciale à ma voisine **Flofi**, celle qui a réussi à me faire courir sur le Prado à 6h du matin en Hiver par temps de Mistral avant d'aller en stage! Merci pour ta gentillesse ton sourire et ta joie de vivre ;

A **Touzi** mon bossueur, pour m'avoir offert les meilleures pauses café de tout mon internat, et ça, ça n'a pas prix!

## **A mes amies :**

A **Marion**, pour cette rencontre marquante lors de notre premier stage d'externat en oncologie-hématologie. Merci pour ta gentillesse et ta pétillante personnalité ;

A **Lorraine**, malgré le fait que l'on soit affecté dans des villes différentes, on ne s'est jamais lâché depuis notre arrivée dans l'hexagone pour l'externat. Merci pour ces voyages, ces longues soirées de discussion à refaire le monde, pour ton soutien et tes conseils ;

A **Lisa**, pour les bons moments passés en Guadeloupe puis à Marseille, pour les nombreuses heures passées à réviser ensemble durant l'externat, tous les stages choisis en binôme, les révisions de l'ECN à supexam, notre aventure Londonienne, ton soutien et ta générosité ;

A l'équipe de P1, **Elo, Dylae et Kaka** avec laquelle s'est construite une véritable amitié depuis l'époque de l'amphi. Merci pour votre soutien et pour ces moments de décompression toujours aussi festifs lors de nos retrouvailles ;

A ma sœur de cœur, **Wendy**, on se connaît depuis toujours et tant de souvenirs nous unissent. Merci pour ton amitié, ton soutien, ta complicité et ta bienveillance. Nous avons grandi ensemble puis les études nous ont éloignées géographiquement. Toi en Belgique, moi à Marseille, cette distance n'a pas eu raison de notre amitié bien au contraire et je suis ravie de savoir que bientôt nous nous retrouverons pour écrire une nouvelle page de nos vies ;

A **Victoria**, mon amie de toujours sur qui je pouvais compter pour corriger mes dissertations au Lycée. Merci pour ces moments inoubliables partagés ensemble ; pour toutes les virées diurnes et nocturnes organisées à chacun de mes retours en Martinique, merci pour ton soutien dans mes études et merci d'être la femme battante qui a toujours su me pousser à surmonter mes faiblesses.

## **A ma famille :**

A **mes parents**, les premiers à m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets. A ma mère pour les fiches d'anatomie réalisées en première année de médecine, les longues heures passées au téléphone à écouter mes doutes, mes angoisses, mes victoires et mes projets. A mon père pour les nuits blanches à me faire réciter les fiches de santé publique en première année, pour sa patience, sa sagesse et ses conseils avisés. Toujours disponible de jour comme de nuit pour m'épauler durant mon parcours vous avez été mes piliers durant toutes ces années. Vous êtes des parents en or et je mesure la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés. Merci pour tout ce que vous m'avez donné.

A **mes frères Pierre-Emmanuel et Paul-Henri**, merci de m'avoir soutenu durant mon parcours, merci pour toute l'affection que vous m'avez donnée et les bons moments partagés à chacun de mes retours en Martinique. A **ma belle-sœur Elvire**, pour tous tes petits messages d'encouragement qui m'ont toujours fait chaud au cœur. A **Fanny**, pour tous les bons moments passés ensemble, pour ta joie et ta bonne humeur et pour tous les programmes de soirées organisés sur mesure du « before » jusqu'à « l'after » qui ont su me faire oublier la pression et le stress des études. Et à mes 4 petites rayons de soleil : **Naya, Olivier, Leyna et Salomé**.

A **mes grands-parents Lina, Jules, E fleurisse, et Edouard**.

A **mes oncles et tantes, cousins et cousines** et plus particulièrement à mon oncle **Alain** et sa femme **Marie-Pierre** qui m'ont accueillie à Marseille. J'ai retrouvé chez vous la chaleur et le réconfort du foyer familial, merci d'avoir toujours été présents pour moi durant toutes ces années passées à Marseille. Vous avez été un repère pour moi et vous allez beaucoup me manquer.

A **ma marraine Lina**, pour sa joie et sa bonne humeur, les bons moments passés à Marseille et à Montpellier, pour les bons petits plats et pour son soutien dans mes études.

A **ma future belle-famille, Mimi, Benoît, Coco, Nourhya, Lauriane et Manu**. Merci pour toute l'affection que vous m'avez donnée, pour tous les messages de soutien avant les examens et les petites blagues de coco.

A **toi mon Gédou**, ma moitié, mon plus grand réconfort et mon plus grand soutien. Tu as traversé ces 9 années de médecine avec moi et tu es celui qui connaît le mieux mon parcours pour l'avoir vécu. Tu as tout supporté, mes nuits blanches de révisions, mes coups durs, mes doutes, mes angoisses et tu as toujours su me relever. Merci de m'avoir réconforté quand j'étais découragée, de m'avoir fait rire quand j'étais à bout et de m'avoir pris par la main quand je manquais de motivation. Ce parcours c'est aussi le tien et il n'aurait jamais été le même sans ta présence à mes côtés.

A tous ceux que j'ai oubliés...

# Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	3
I. Impact des traitements du cancer sur la fertilité masculine.....	3
1. Impact de la chirurgie .....	3
2. Impact de la chimiothérapie .....	4
3. Impact de la radiothérapie .....	5
4. Risque mutagène.....	5
II. Objectifs de ce travail .....	7
PARTIE 1: Organisation de la préservation de la fertilité masculine au sein de la Fédération Française des CECOS .....	8
I. Introduction.....	9
II. Matériels et méthodes .....	10
III. Résultats.....	12
1. L'incidence du cancer en France.....	12
2. L'activité de préservation de la fertilité masculine en France en 2014..	13
3. L'activité de préservation de la fertilité masculine au sein de la Fédération Française des CECOS en 2015.....	13
IV. Discussion.....	17
1. Une faible proportion de patients atteints du cancer bénéficie d'une préservation de la fertilité .....	17
2. La standardisation des pratiques améliore la qualité de la prise en charge	18
3. La mise en place de réseaux nationaux et internationaux est un élément clé dans l'organisation de la préservation de la fertilité.....	19
4. La mise en place de plateformes multidisciplinaires permet de renforcer le lien avec l'oncologie.....	20
V. Conclusion .....	22
VI. Références.....	23
Annexe 1 .....	26

PARTIE 2 : Spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer: résultats en Assistance Médicale à la Procréation inférieurs aux spermatozoïdes de donneurs .....	32
I. Résumé.....	33
II. Introduction.....	35
III. Matériels et Méthodes.....	36
1. Populations étudiées .....	37
2. Cycles d'assistance médicale à la procréation étudiés .....	37
3. Analyse des paramètres du sperme.....	38
4. Méthodes de congélation et de décongélation des spermatozoïdes .....	38
5. Techniques d'assistance médicale à la procréation .....	39
6. Données collectées.....	40
7. Analyse statistique .....	41
IV. Résultats.....	42
1. Résultats des paramètres du sperme .....	42
2. Résultats des cycles d'AMP .....	47
V. Discussion.....	52
1. Principales forces de l'étude.....	52
2. Diminution significative des paramètres du sperme chez les patients atteints du cancer par rapport aux donneurs .....	53
3. Taux de réutilisation corrélés à l'altération initiale des paramètres .....	55
4. Diminution des taux de grossesse clinique dans les cancers par rapport aux donneurs.....	55
5. Limites de l'étude .....	58
VI. Conclusion .....	58
VII. Références.....	60
VIII. Article en anglais .....	63
CONCLUSION GENERALE.....	92
REFERENCES .....	93
LISTE DES ABREVIATIONS .....	95

## INTRODUCTION GENERALE

### **I. Impact des traitements du cancer sur la fertilité masculine**

L'impact des traitements du cancer sur la fertilité masculine est de mieux en mieux connu, ce qui permet d'améliorer la prise en charge en préservation de la fertilité de ces patients.

#### **1. Impact de la chirurgie**

##### **a. Atteinte directe du testicule**

Certains cancers de l'homme jeune nécessitent le recours à une chirurgie qui peut s'avérer à risque pour leur fertilité. Dans le cancer du testicule, l'orchidectomie unilatérale est en général la première étape du traitement. La majorité (85%) des patients présente une diminution significative de la concentration en spermatozoïdes et 9% une azoospermie après orchidectomie (1). En général on observe une récupération des paramètres spermatiques à 2 ans de la fin du traitement, mais certains patients peuvent présenter une azoospermie persistante (2). La Fédération Française des CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) recommande donc de prévoir une préservation de la fertilité avant toute orchidectomie (3).

##### **b. Atteinte de la fonction érectile et éjaculatoire**

Le curage ganglionnaire rétro-péritonéal, ainsi que les chirurgies digestives ou rachidiennes peuvent entraîner des lésions vasculo-nerveuses (atteinte sympathique et parasympathique) pouvant provoquer une dysfonction érectile et des troubles de l'éjaculation (éjaculation rétrograde, anéjaculation). Cependant, l'amélioration des techniques chirurgicales actuelles a permis de limiter ce risque (4–6).

La prostatectomie totale réalisée dans le traitement du cancer de la prostate entraîne une dysfonction érectile ainsi qu'une disparition de l'éjaculation par obstruction bilatérale irréversible des canaux éjaculateurs. Une préservation de la fertilité avant toute chirurgie est donc indiquée chez ces patients (7).

## **2. Impact de la chimiothérapie**

L'impact de la chimiothérapie sur la spermatogenèse dépend du type de molécule, de la dose reçue et de la qualité initiale des paramètres spermatiques. La destruction des cellules germinales peut être transitoire ou définitive, se traduisant par une oligospermie ou une azoospermie.

Ces molécules ciblent préférentiellement les cellules germinales en division (spermatogonies en mitose et spermatocytes en méiose) et leur toxicité est majeure lorsqu'elles parviennent à traverser la barrière hémato-testiculaire (8).

Les agents alkylants font partie des traitements les plus gonadotoxiques. Leur toxicité est d'autant plus importante lorsqu'ils sont utilisés en association à forte dose (cyclophosphamide associé au busulfan) notamment lors des conditionnements avant autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. On observe alors dans la majorité des cas une atteinte définitive de la spermatogenèse après traitement (8).

Dans le lymphome de hodgkin, grâce aux nouvelles thérapeutiques mises en place dans les formes localisées (protocole ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine)), on observe 90% de récupération de la spermatogenèse de 1 à 5 ans après l'arrêt du traitement (9). En revanche, pour les stades avancés nécessitant un traitement plus lourd à base de bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (BEACOPP), seuls 11% des patients ne présentent pas d'azoospermie à 3,6 ans de l'arrêt du traitement (10).

Dans le cancer du testicule, il a été montré que le taux de récupération de la spermatogenèse variait selon le traitement reçu. Il est de 92% après moins de 2 cycles de BEP (bleomycin, etoposide, and cisplatin) et de 63% après plus de 2 cycles de BEP. Les paramètres spermatiques retrouvent leurs valeurs pré-thérapeutiques en moyenne un an après arrêt du traitement lorsqu'ils ont reçu moins de 2 cycles de BEP mais pas après plus de 2 cycles de BEP (11).



### **3. Impact de la radiothérapie**

La toxicité de la radiothérapie dépend du type de rayonnement, de la dose reçue et de la zone d'irradiation.

La spermatogenèse est susceptible d'être altérée à partir de 0,1 à 1,2 Grays. Une altération permanente de la spermatogenèse survient à partir de 4 grays. La fonction endocrine du testicule est quant à elle altérée pour des doses supérieures à 30 grays. Le délai de récupération de la spermatogenèse semble variable et peut survenir jusqu'à 9 ans après l'arrêt du traitement, mais peut être favorisé par la mise en place de protection locale des gonades.

L'irradiation en dose fractionnée semble plus toxique pour le testicule qu'en dose unique équivalente. La gonadotoxicité des radiothérapies est majorée par l'association avec une chimiothérapie, notamment lors des conditionnements pour allogreffe de moelle.

Dans le cancer du testicule le taux de récupération est de 86% après radiothérapie mais les paramètres du sperme ne retrouvent pas leurs valeurs pré-thérapeutiques (12).

### **4. Risque mutagène**

Les chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer induisent des anomalies chromosomiques des spermatozoïdes. Les agents alkylants induisent un risque mutagène à tous les stades de la maturation des cellules germinales (13).

Les technologies de FISH (fluorescence in situ hybridization) actuellement disponibles permettent la détection des anomalies chromosomiques de nombre dans les spermatozoïdes (utilisation habituelle de sondes pour les chromosomes 21, 18, 13, X, et Y).

Dans le cancer du testicule, on retrouve une élévation significative des taux d'aneuploïdie des chromosomes sexuels dans les spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes diploïdes chez les patients traités par BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine) un an après le traitement (14). Les taux d'aneuploïdies sont significativement augmentés 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie et restent élevés après plus de deux cycles de BEP. Après radiothérapie, le taux d'aneuploïdie retourne à des valeurs inférieures aux valeurs prétraitements deux ans après l'arrêt du traitement (15).

Les patients atteints de lymphome hodgkinien auraient une augmentation plus importante du taux d'aneuploïdies (pour les chromosomes X, Y, 18, 13 et 21) pendant leur traitement par rapport au cancer du testicule (16).

Dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens les taux d'aneuploïdies sont très augmentés 3 mois après l'arrêt du traitement par ABVD ± radiothérapie mais retournent à des taux inférieurs à ceux observés avant traitement 1 à 2 ans après l'arrêt du traitement. En revanche, après traitement par CHOP/MOPP-ABV (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone /mechlorerethamine, oncovin, procarbazine, prednisone- doxorubicin, bleomycin, et vinblastine) les taux d'aneuploïdies restent élevés plus de 2 ans après l'arrêt du traitement (17).

Or, il a été montré que les spermatozoïdes porteurs de ces altérations nucléaires étaient capables de féconder des ovocytes. Ces anomalies seraient susceptibles d'entraîner des malformations congénitales, des pathologies génétiques, ou encore des cancers chez la descendance. Il est donc recommandé au patient l'utilisation d'une contraception efficace pendant au moins 1 à 2 ans après l'arrêt du traitement, selon le traitement reçu. Il peut être recommandé dans certains cas l'analyse par FISH des spermatozoïdes éjaculés après traitement afin d'identifier la persistance du risque mutagène. En cas de risque accru, l'utilisation des paillettes de spermatozoïdes conservés avant traitement pourrait être proposée si celles-ci présentent un risque mutagène moins important (FISH sur paillettes de spermatozoïdes autoconservés). Dans le cas contraire, un conseil génétique pourra être proposé avec suivi échographique rapproché ou screening génétique préimplantatoire (dans les pays où l'utilisation de cette technique est autorisée dans cette indication mais pour l'instant interdite en France) (17).

## **II. Objectifs de ce travail**

Ce travail s'articule en deux parties :

Dans un premier temps, afin de mieux comprendre les enjeux et les difficultés actuels dans le domaine de la préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer, l'objectif de ce travail est de décrire l'organisation de la préservation de la fertilité masculine au sein de la Fédération Française des CECOS.

Dans un second temps, afin d'évaluer les résultats de la préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer, nous avons étudié sur une période de 20 ans au CECOS de Marseille l'activité de congélation des spermatozoïdes dans le cadre du cancer, les paramètres spermatiques avant traitement, ainsi que les résultats de leur réutilisation en assistance médicale à la procréation comparés avec ceux de témoins fertiles (donneurs de sperme).

Les deux parties de ce travail sont valorisées (et présentées dans ce manuscrit) chacune par une publication scientifique. La deuxième partie est soumise à la revue *Human Reproduction* et la première est en cours de finalisation pour une soumission dans la même revue.

**PARTIE 1: Organisation de la  
préservation de la fertilité  
masculine au sein de la Fédération  
Française des CECOS**

## I. Introduction

La cryoconservation de spermatozoïdes est une technique reconnue qui permet aux patients atteints du cancer d'être père après un traitement gonadotoxique. Même lorsque le sperme est très altéré, la fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI) permet d'assurer des taux de fécondation satisfaisants après décongélation des spermatozoïdes (1,2). L'organisation de la préservation de la fertilité masculine dépend du type de cancer, du temps disponible entre le diagnostic et l'initiation du traitement, de l'âge du patient, du statut familial du patient, du type et de la dose de chimiothérapie et/ou de radiothérapie reçu ou prévu (3). Par conséquent, le lien entre les oncologues et les médecins de la reproduction joue un rôle important dans la stratégie de cryoconservation chez les patients atteints du cancer.

Cependant, l'accès à la préservation de la fertilité n'est pas homogène dans les différents pays. Selon Schover LR *et al.*, 30% à 40% des hommes atteints de cancer signalent que les médecins n'ont pas soulevé la question de la fertilité ou de la conservation des spermatozoïdes avant leur traitement (4). Quinn *et al.* ont montré que moins de la moitié des médecins américains adressent toujours ou souvent leurs patients atteints du cancer à un spécialiste de la fertilité, comme recommandé par les directives de l'American Society of Clinical Oncology, qui suggère que tous les patients en âge de procréer devraient être informés sur la préservation de la fertilité (5). Des programmes de préservation de la fertilité ont été lancés dans de nombreux pays européens (6). Néanmoins, les données sur ces programmes et leurs pratiques sont très limitées.

En France, un réseau public original de banques de sperme a été créé en 1973: la Fédération Française des CECOS (Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain). Chaque centre est installé dans un Centre Hospitalo-Universitaire public. Une équipe médicale multidisciplinaire de médecins, biologistes de la reproduction, psychologues, généticiens et techniciens assure la préservation de la fertilité pour les hommes, les femmes et les enfants, avant tout traitement ou toute circonstance pouvant présenter un risque pour leur fertilité future grâce à des plateformes de cryobiologie hautement spécialisées. Cette organisation coordonne actuellement vingt-huit centres répartis sur tout le territoire métropolitain et ultramarin et est en cours d'expansion. Elle vise à harmoniser les pratiques de soins entre les différents centres et participe à l'amélioration de la qualité et à l'évaluation des

pratiques. La Fédération Française des CECOS aide chaque centre à la prise de décision, en particulier dans les cas difficiles, afin d'optimiser les soins, elle favorise les échanges entre les centres, la formation de tous les membres du personnel médical et paramédical, les échanges nationaux et internationaux et informe le public sur ses différentes missions (<https://www.cecros.org> , consulté en Août 2017).

L'objectif de cette étude est de décrire la gestion de la cryoconservation du sperme dans le cadre du cancer au sein de la Fédération Française des CECOS.

## **II. Matériels et méthodes**

Nous avons effectué une étude descriptive au sein de la Fédération Française des CECOS. En 2015, chaque centre (27 centres en 2015) a reçu un questionnaire contenant 4 parties:

- organisation de l'activité biologique (4 questions)
  
- gestion des urgences (8 questions)
  
- lien avec l'oncologie (7 questions)
  
- oncosexualité (3 questions).

L'enquête a été envoyée par courrier électronique et les réponses ont été obtenues par e-mail. Le questionnaire complet est fourni en **annexe 1**.

Chaque centre a également envoyé à la Fédération le résultat de son bilan annuel d'activité de cryoconservation du sperme en 2015 (28 centres participants en 2017).

Les réponses ont été saisies dans une base de données créée dans Microsoft Excel et analysées avec le même logiciel.

Les données sur l'activité nationale de cryoconservation du sperme avant traitement du cancer ont été obtenues à partir de l'enquête annuelle de l'Agence de la biomédecine (ABM). Les centres clinico-biologiques et les laboratoires d'assistance médicale à la procréation (AMP) autorisés à mener des activités d'AMP sont tenus de soumettre un rapport annuel à l'Agence de biomédecine le 31 décembre de chaque année. La base de données utilisée par l'Agence pour la collecte des données de 2014 a été clôturée le 8 mars 2016. Les données de l'ABM pour 2015 n'étant pas encore disponibles, nous avons utilisé l'enquête nationale de 2014 (<https://www.agence-biomedecine.fr/> Consulté en août 2017).

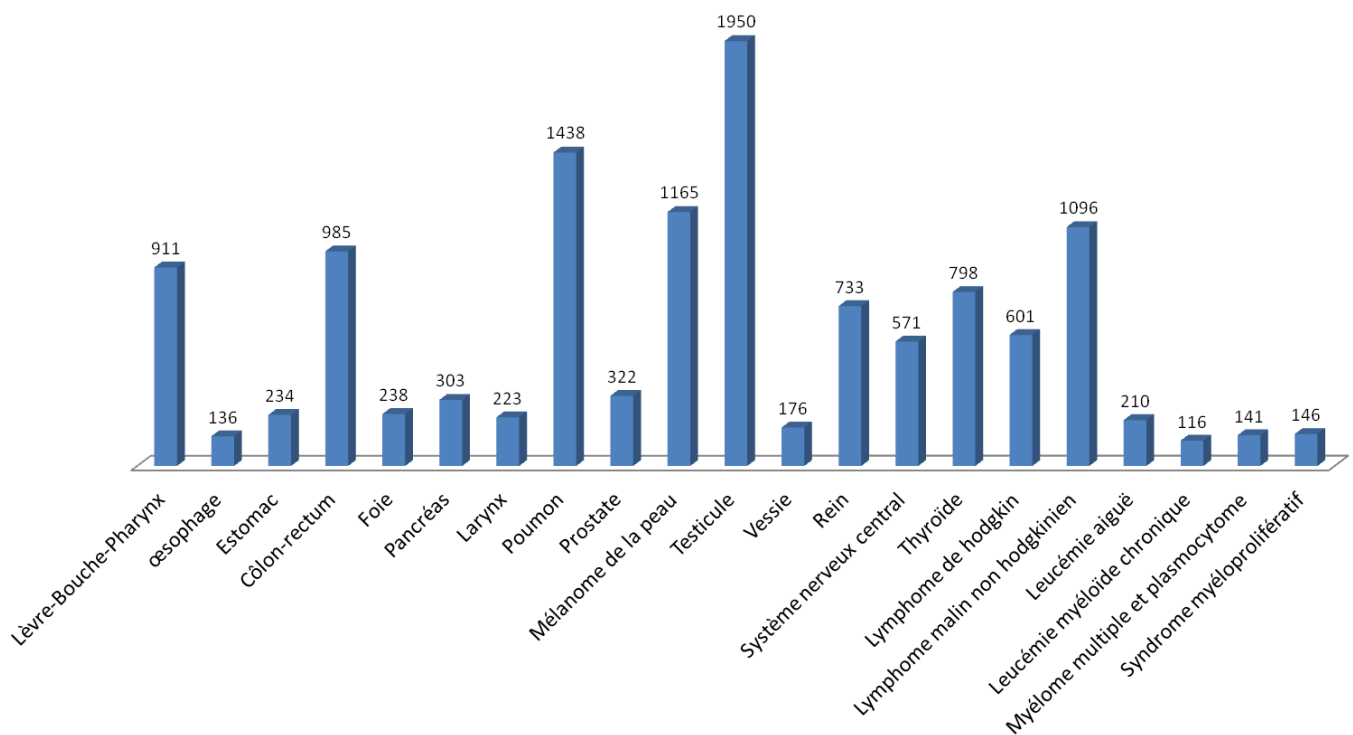
Les données les plus récentes concernant l'estimation de l'incidence du cancer chez les hommes analysées par classe d'âge étaient disponibles pour l'année 2011. Elles ont été obtenues à partir de l'estimation calculée de l'Institut National du Cancer (INCa) (<http://www.e-cancer.fr/> consulté au mois d'août 2017). Le réseau français des registres du cancer, le réseau Francim, a une base de données qui regroupe les données de registres généraux et spécialisés d'organes. Cette base de données permet des études sur l'incidence, la survie et la prévalence des cancers. Les registres actuels couvrent environ 20% de la population et la période de mise à disposition des données est actuellement de 3 ans.

### III. Résultats

#### 1. L'incidence du cancer en France

Selon les données de l'INCa, il y a eu en France 385 000 nouveaux cas de cancer en 2015 dont 211 000 hommes.

Il y avait 13 860 nouveaux diagnostics de cancer parmi les hommes en âge de procréer (âgés de 15 à 49 ans) en France en 2012. Les cancers les plus fréquents étaient le cancer du testicule (1 950 nouveaux cas) et les tumeurs malignes hématologiques (2 164 nouveaux cas) telles que le lymphome et la leucémie aiguë.



**Figure 1 :** Incidence des différents types de cancer en 2012 en France chez les hommes âgés de 15 à 49 ans.



## **2. L'activité de préservation de la fertilité masculine en France en 2014**

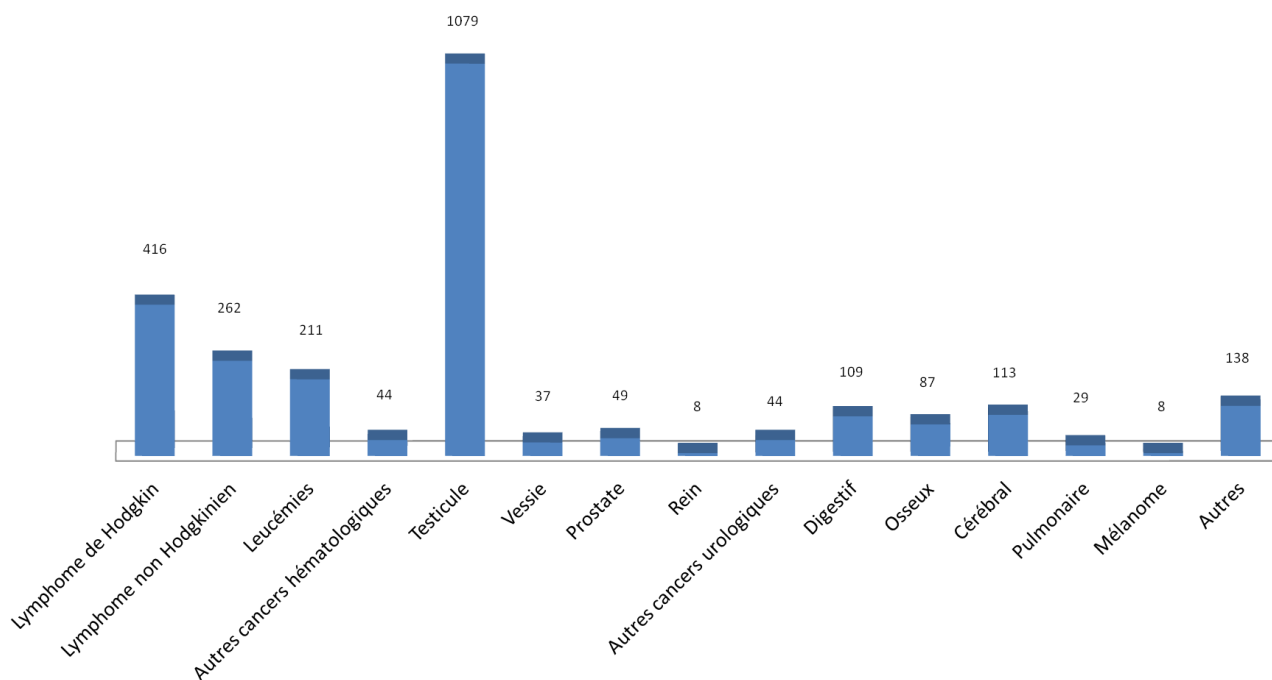
La conservation des gamètes et/ou des tissus germinaux afin de préserver la fertilité est proposée dans 49 centres clinico-biologiques d'AMP spécialement autorisés. 4 374 nouvelles conservations de spermatozoïdes ont été réalisées dans le contexte de la préservation de la fertilité dans 44 centres et 87 conservations de tissus testiculaires ont été réalisées dans 12 centres. La congélation de tissu testiculaire est en général proposée aux jeunes patients pour lesquels il était impossible de collecter un éjaculat. D'autres raisons peuvent justifier la cryoconservation des gamètes dans le cadre d'un projet parental : difficultés de recueil du sperme, absence du conjoint prévue le jour de l'AMP... Dans ces situations, la conservation, à distinguer de la préservation de la fertilité, n'est généralement pas assurée sur une longue période. 5 706 patients ont bénéficié de la cryoconservation de leurs spermatozoïdes au cours d'une procédure d'AMP (<https://www.agence-biomedecine.fr/> Consulté en août 2017).

## **3. L'activité de préservation de la fertilité masculine au sein de la Fédération Française des CECOS en 2015**

### **a. Le volume de l'activité**

Au sein de la Fédération Française des CECOS, 6 577 nouvelles cryoconservations ont été enregistrées en 2015 dans 28 CECOS. 2 635 (40%) cryoconservations ont été effectuées avant le traitement d'un cancer.

La cryoconservation a été réalisée pour différents types de cancer: 46% pour cancers urologiques, 36% pour cancers hématologiques et 18% pour d'autres types de cancers.



**Figure 2 :** Localisation des cancers pour lesquels une cryoconservation a été réalisée en 2015

Dans les cancers hématologiques, la majorité des cryoconservations a été effectuée pour le lymphome de Hodgkin (416 patients (44%)). Dans les cancers urologiques, le cancer du testicule représentait 89% des cryoconservations (1 079 patients). Il s'agit de la première indication de cryoconservation dans le cadre du cancer.

Dans les affections non cancéreuses, 58% (1 445 patients) des cryoconservations ont été réalisées à cause d'une altération majeure des paramètres du sperme (oligozoospermie ou cryptozoospermie).

Les autres indications non cancéreuses de la cryoconservation étaient les affections hématologiques (2%), les affections neurologiques (1%), les affections immunologiques (3%), les affections néphrologiques (1%), les affections endocrinologiques (2%), le risque chirurgical (16%), la dysfonction érectile et les troubles de l'éjaculation (6%) et la vasectomie (11%).

La principale affection hématologique non cancéreuse était la drépanocytose (77%). Les lésions de la colonne vertébrale étaient la principale étiologie dans le risque de dysfonction érectile et de troubles de l'éjaculation (65%). La principale indication pour les risques chirurgicaux était la chirurgie de varicocèle (35%).

## **b. Les pratiques biologiques**

Les principales analyses biologiques réalisées avant la cryoconservation du sperme étaient : le spermogramme pour 26/27 centres (96%), le spermocytogramme pour 21/27 (77%), le test de décongélation pour 24/27 (88%) et la spermoculture avant la congélation pour 20/27 (74%). Le nombre de recueils de sperme programmé en routine (hors situations d'urgence extrême) pour une préservation optimale de la fertilité est adapté au contexte pour 12/27 centres (44%), 2 recueils pour 7/27 (26%), 3 recueils pour 5/27 (18%), et est réévalué après le premier recueil pour 2/27 centres (7%). Les critères permettant de planifier plus d'un recueil de sperme avant traitement sont : la qualité des paillettes pour 23/27 centres (85%), l'âge du patient pour 18/27 (67%), les informations reçues sur le traitement proposé pour 14/27 (52%) et le nombre d'enfants que le patient a déjà pour 14/27 centres (52%).

## **c. La gestion de l'urgence**

En cas de traitement urgent, dans tous les centres, il est possible de programmer une cryoconservation des spermatozoïdes le jour de l'appel de l'oncologue. La proportion de patients pour lesquels cette cryoconservation est possible varie selon les centres. Il est possible de programmer un rendez-vous d'urgence pour 100% des patients dans 52% des centres (14 /27) et plus de 75% des patients dans 37% des centres (10/27).

64% (17/27) des CECOS n'ont pas de service d'astreinte en dehors des heures d'ouverture, mais presque tous les CECOS 25/27 (92%) assurent la continuité des soins pendant les vacances.

La congélation des spermatozoïdes alors que le traitement gonadotoxique a déjà commencé est exceptionnelle (moins de 3 fois par an) dans 59% (16/27) des CECOS et rare (3 à 10 fois par an) dans 37% des CECOS (10/27). Dans 46% (12/27) des centres, cette congélation est effectuée quel que soit le traitement reçu auparavant. Des informations spécifiques sur le risque mutagène à la réutilisation potentielle des spermatozoïdes congelés sont ensuite données au patient.

Dans 89% (24/27) des centres, la cryoconservation du sperme recueilli à l'extérieur du CECOS est possible pour les patients qui ne peuvent pas être transportés en dehors de l'unité d'oncologie.

**d. Le lien avec l'oncologie**

52% (14/27) des centres opèrent avec une plateforme pour promouvoir le lien entre le CECOS et les oncologues.

Dans 48% (13/27) des CECOS, à leur arrivée, plus de 75% des patients ont été bien informés par l'équipe d'oncologie sur le risque du traitement prévu et donc sur l'intérêt de préserver la fertilité.

Le jour de la cryoconservation du sperme, 18% (5/27) des CECOS avaient suffisamment d'informations sur la maladie et les traitements prévus pour discuter spécifiquement de leur impact sur la fertilité. Les informations manquant le plus souvent étaient : la nature (81%), la dose (96%) et la durée (85%) du traitement ainsi que l'histologie de la maladie (63%).

**e. Le suivi des patients après traitement**

Dans 70% (19/27) des centres, le praticien du CECOS qui a vu le patient en consultation reçoit les courriers de suivi thérapeutique et post-traitement pour moins de 25% des patients alors que, moins de 25% de patients sont perdus de vue après le traitement du cancer pour 63% (17/27) des CECOS.

**f. L'oncosexualité**

41% des centres rencontrent des patients ayant besoin d'aide et d'information pour la gestion de troubles sexuels après le traitement du cancer et 52% des centres sont en lien avec un sexologue / urologue / gynécologue / ou infirmière diplômée en sexologie capable de traiter les troubles sexuels dans l'après le cancer.

## IV. Discussion

### 1. Une faible proportion de patients atteints du cancer bénéficie d'une préservation de la fertilité

La Fédération prend en charge la majorité des patients adressés pour préservation de la fertilité avant le traitement du cancer en France. Cependant, nous constatons qu'une faible proportion de patients atteints du cancer est adressée pour préserver la fertilité avant le traitement gonadotoxique. En effet, il y avait 13 860 nouveaux diagnostics de cancer chez les hommes âgés de 15 à 49 ans en France en 2012, et seulement 4 374 préservations de fertilité ont été enregistrées par l'ABM en 2014. La décision de cryoconservation des spermatozoïdes est souvent compromise par : la volonté de lancer rapidement un traitement; les contraintes ultérieures de surveillance de la fertilité ; l'influence des membres de la famille sur la décision de conserver les spermatozoïdes ; l'incapacité des hommes à comprendre les implications à plus long terme ou leur réticence à se prévaloir des soins de santé en général ; ou le manque d'information des médecins et des patients sur le sujet (7). De plus, la préservation de la fertilité n'est pas proposée à tous les patients à risque et l'information semble être sélective (5). Terenziani *et al.* ont mené une étude européenne sur la préservation de la fertilité en unité d'oncologie et d'hématologie pédiatrique. Pour les hommes pubères, la cryoconservation de spermatozoïdes était hétérogène en Europe (la conservation variait de 20 à 100% des patients). La cryoconservation était proposée à tous les hommes avant chimiothérapie et radiothérapie uniquement par 59% des centres et seulement dans certains cas (8). Une enquête au Royaume-Uni a montré que les principales barrières à discuter de la préservation de la fertilité étaient le manque d'information, l'idée que la préservation de la fertilité présente de mauvais résultats, le risque de retarder le début du traitement et le pronostic de la maladie. D'autres obstacles peuvent être d'ordre éthique ou sociale (si le patient a déjà eu des enfants ou est célibataire ou homosexuel) (4). Dans certains pays, le coût des procédures d'assistance médicale à la procréation doit être assumé par le patient lui-même : cela constitue une autre barrière pour accéder à la préservation de la fertilité. Cependant, le coût semble avoir moins d'impact pour la préservation de la fertilité chez les hommes par rapport aux femmes (4,9). Il convient d'améliorer l'accès des patients à l'information d'autant plus qu'il a été identifié que l'absence d'information des patients concernant l'impact du traitement du cancer sur leur fertilité entraînerait des effets psychologiques et émotionnels négatifs (10). De plus, cette information est prévue dans la loi française : «Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les

possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinale. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.» (Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, Article 1 III-4.1).

## **2. La standardisation des pratiques améliore la qualité de la prise en charge**

Les pratiques biologiques et l'organisation des soins sont plutôt homogènes au sein de la Fédération Française des CECOS. Ces résultats sont liés à la mise en œuvre d'un recueil régulier des données sur l'activité des centres et leurs pratiques biologiques ainsi qu'à l'organisation de séminaires nationaux annuels dont l'objectif est d'améliorer les recommandations au sein de la Fédération et d'homogénéiser les pratiques biologiques.

La gestion des urgences est assurée avec une bonne réactivité tout au long de l'année. Les CECOS se trouvent dans des hôpitaux universitaires dotés d'un service public assurant la continuité des soins. Cependant, celle-ci n'est pas assurée 7 jours sur 7 dans la plupart des centres. Les centres fonctionnant avec des plateformes multidisciplinaires ont la possibilité de gérer les situations d'urgence et de coordonner les soins avec une bonne réactivité grâce notamment à la mise en place de fiches de liaison pour les oncologues afin de leur permettre une transmission rapide et efficace de l'information ainsi qu'une prise de rendez-vous plus rapide.

En revanche, il existe une hétérogénéité des pratiques concernant le nombre de recueils organisés dans le cadre de la préservation de la fertilité masculine selon les centres. En effet, le nombre de recueils à programmer ainsi que le nombre de paillettes à réaliser pour chaque patient sont difficiles à déterminer. Cela dépend des paramètres du sperme observés lors du premier recueil et du temps disponible pour organiser la congélation avant de commencer le traitement. Dans tous les cas, il est nécessaire de congeler au moins un recueil de sperme. En effet, grâce à l'ICSI, il est possible d'utiliser un nombre très limité de spermatozoïdes pour avoir un enfant (1,2). Dans ce cas, la cryoconservation se fera en plus petits échantillons afin de constituer un plus grand nombre de paillettes. Si les paramètres du sperme sont acceptables et que le temps disponible est suffisant pour planifier plusieurs recueils, un grand nombre de paillettes de bonne qualité pourra être constitué. Ces paillettes pourront alors être utilisées en

insémination intra-utérine, si les paramètres féminins le permettent. Cependant, dans la majorité des cas, les paramètres du sperme au moment de la congélation sont insuffisants et l'ICSI sera nécessaire pour la réutilisation des spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer (11).

Au cours de la dernière décennie, de nombreux pays ont mis en place des guides de bonnes pratiques pour assurer la sécurité et la standardisation des pratiques. Plusieurs pays ont leurs propres recommandations concernant la préservation de la fertilité (AYA cancer fertility preservation guidance working group, 2015) ; (12–16). En 2016, des recommandations internationales sur la préservation de la fertilité ont également été élaborées (17).

### **3. La mise en place de réseaux nationaux et internationaux est un élément clé dans l'organisation de la préservation de la fertilité**

Malgré toutes ces recommandations, la mise en place de réseaux nationaux et internationaux est essentielle pour assurer la bonne application de ces différents guides.

Pour améliorer les pratiques, plusieurs pays se sont également structurés en réseaux afin de partager leurs protocoles et étudier certains cas de patients en collaboration multidisciplinaire. Pour promouvoir la recherche sur la fertilité, ils partagent leurs résultats de manière à accélérer le travail. Ils ont également mis en place des sites Web éducatifs, des outils de décision et un navigateur pour patients afin d'améliorer la prise en charge. Le consortium d'oncofertilité (OC) est un réseau important à travers les États-Unis qui rassemble 60 centres d'oncofertilité pour permettre l'accès à la préservation de la fertilité à tout patient susceptible de subir une altération iatrogène de la fertilité ou de la sexualité. Ils ont créé une communauté mondiale d'oncofertilité qui compte actuellement 19 pays. L'OC soutient les interactions au sein du réseau mondial de l'oncofertilité, le partage des connaissances, l'amélioration des pratiques grâce à des contrôles de qualité, à la mise en place de guides pratiques et à la standardisation des pratiques. Tous ces pays sont également structurés sur le plan local pour améliorer les pratiques, promouvoir la recherche et améliorer la qualité de vie des patients (6).

#### **4. La mise en place de plateformes multidisciplinaires permet de renforcer le lien avec l'oncologie**

Dans notre étude, les patients sont adressés exceptionnellement après le début du traitement et l'attitude des praticiens face à cette situation varie selon les centres. Il s'agit d'un autre point inhomogène de notre enquête : la cryoconservation des spermatozoïdes peut-elle être réalisée lorsque le traitement gonadotoxique a déjà été administré ? Ce résultat souligne l'intérêt d'une transmission optimale de l'information entre les services d'oncologie et le CECOS. En effet, le CECOS doit informer le patient du risque mutagène pendant le traitement, ce qui justifie l'utilisation d'une contraception efficace et conditionne la réutilisation des spermatozoïdes cryoconservés après le début du traitement.

D'autre part, lorsque les patients sont adressés au CECOS juste après le diagnostic, le manque d'information sur le traitement pourrait être lié au fait que le patient soit toujours en cours de bilan et donc que ces informations ne soient pas encore disponibles. Sans information suffisante sur le traitement envisagé, la conservation est faite parfois «par excès» dans les pathologies nécessitant un traitement faiblement gonadotoxique. Cette attitude est différente de la préservation de fertilité féminine où la prise en charge est beaucoup plus invasive. Chez les hommes, cette attitude se justifie par un accès plus facile et plus rapide à la préservation de la fertilité et elle peut toutefois s'avérer utile en cas d'intensification secondaire du traitement. En effet, plusieurs études ont montré que le taux d'utilisation des paillettes conservées avant le traitement du cancer est autour de 10% (3,18–26). Ces résultats s'expliquent par le fait que la majorité des patients récupère une spermatogenèse suffisante après avoir arrêté le traitement pour concevoir naturellement et/ou avec une aide médicale, mais sans utiliser leurs spermatozoïdes congelés (22).

L'OC a rapporté que peu d'hommes atteints du cancer ont accès à une cryoconservation de leurs spermatozoïdes avant de subir un traitement. Ils mettent en évidence l'écart existant entre le niveau d'information des médecins concernant l'impact des traitements du cancer sur la fertilité, qui est plutôt satisfaisant, et la faible proportion de patients adressés à un spécialiste de la fertilité (4,27).

La force de la Fédération Française des CECOS réside dans la mise en place de plateformes multidisciplinaires. Elles permettent non seulement d'améliorer la transmission de



l'information entre les oncologues et le CECOS pour faciliter l'organisation de la préservation de la fertilité mais aussi d'améliorer la communication dans l'après cancer. Ces plateformes sont structurées à l'échelle régionale et fonctionnent avec un numéro vert permettant aux patients et aux oncologues de planifier la préservation de la fertilité le plus rapidement possible et dans les meilleures conditions. Elles fonctionnent avec un site Web fournissant aux patients et aux médecins les informations nécessaires pour l'organisation de la préservation de la fertilité. Pour les cas difficiles à gérer, une collaboration nationale entre praticiens a été développée afin que ces dossiers soient discutés en concertation multidisciplinaire. Une charte régionale est signée par chaque établissement participant à la plateforme. Les structures signataires s'engagent à informer et à adresser les patients pour préservation de la fertilité et à organiser le suivi dans l'après cancer.

Après la congélation, un courrier de relance est envoyé au patient chaque année afin que les patients puissent informer le CECOS de leur volonté de poursuivre ou d'arrêter la conservation. Cela permet de limiter le nombre de patients perdus de vue lors du suivi après cancer. Un contrôle du spermogramme est programmé un an après l'arrêt du traitement gonadotoxique. Cependant, tous les centres ne semblent pas être structurés pour la gestion des troubles sexuels post-cancers, bien que ce soit parfois pour ces patients la seule possibilité d'aborder médicalement cette question dans l'après cancer. La capacité à concevoir est un facteur majeur de la qualité de vie des patients après le cancer, il est donc important d'améliorer leur suivi.

Une équipe a développé un algorithme impliquant le personnel de soutien, des conseillers en génétiques et des travailleurs sociaux pour permettre un accès plus rapide et plus facile aux spécialistes de la reproduction. Cette stratégie a montré une amélioration importante de la prise en charge des patients en oncofertilité (28).

Preaubert *et al.* ont évalué le bénéfice sur les connaissances et les pratiques des médecins après le développement d'un réseau de préservation de la fertilité et d'une plateforme d'oncofertilité en 2012 dans le sud-est de la France. Ils retrouvent une amélioration significative de l'information délivrée aux patients avant le début du traitement gonadotoxique ainsi qu'une amélioration, toutefois moins importante, de la proportion de patients adressés

pour contrôle des paramètres du sperme dans l'après cancer. Un pourcentage plus élevé de médecins adressait leurs patients en consultation d'oncofertilité et avec moins de difficultés après la mise en place de la plateforme. De nombreux médecins utilisaient cette plateforme comme source d'information et pour la plupart avec un haut niveau de satisfaction (29).

## **V. Conclusion**

Nous constatons qu'une faible proportion de patients atteints du cancer est adressée pour cryoconservation de spermatozoïdes avant traitement du cancer en France, alors que les méthodes actuelles de préservation de la fertilité masculine sont accessibles rapidement et sont, dans la majorité des cas, non invasives. Les recommandations et outils mis en œuvre ces dernières années par la Fédération Française des CECOS ont permis d'obtenir une pratique biologique et une organisation des soins plutôt homogènes au sein de la Fédération ainsi qu'une gestion efficace des urgences tout au long de l'année. Toutefois, le lien avec l'oncologie doit être amélioré surtout dans l'après cancer. La mise en place de plateformes multidisciplinaires semble être un outil important pour faciliter ce lien. Peu de patients sont adressés pour l'évaluation des paramètres du sperme après traitement et les centres ne semblent pas tous être structurés pour la gestion des troubles sexuels dans l'après cancer bien que ce soit parfois la seule occasion d'aborder médicalement cette question.

## VI. Références

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2006;24(18):2917-31.
2. Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Ther Adv Urol*. févr 2010;2(1):19-34.
3. Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Pierro I, Conway AJ, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2001;16(12):2632-9.
4. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2002;20(7):1890-7.
5. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5952-7.
6. Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JPJ, Chehin MB, Alves da Motta EL, et al. Creating a Global Community of Practice for Oncofertility. *J Glob Oncol*. 23 déc 2015;2(2):83-96.
7. Pacey AA, Eiser C. Banking sperm is only the first of many decisions for men: What healthcare professionals and men need to know. *Hum Fertil*. 1 déc 2011;14(4):208-17.
8. Practices of pediatric oncology and hematology providers regarding fertility issues: A European survey - Terenziani - 2014 - *Pediatric Blood & Cancer* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 août 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25163/abstract;jsessionid=9CCC6D65CF C7075786F58996ACB06D70.f03t01>
9. Wunder D, Perey L, Réseau Romand Cancer et Fertilité, Achtari C, Ambrosetti A, Bellavia M, et al. Fertility preservation in cancer patients. Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations. *Swiss Med Wkly*. 1 oct 2012;142:w13645.
10. Carvalho BR de, Kliemchen J, Woodruff TK. Ethical, moral and other aspects related to fertility preservation in cancer patients. *JBRA Assist Reprod*. 1 févr 2017;21(1):45-8.
11. Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl* [Internet]. 18 févr 2016 [cité 7 août 2017]; Disponible sur: <http://www.hal.inserm.fr/inserm-01282432/document>

12. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 oct 2013;24(suppl\_6):vi160-vi170.
13. Ronn R, Holzer HEG. Oncofertility in Canada: cryopreservation and alternative options for future parenthood. *Curr Oncol.* févr 2014;21(1):e137-46.
14. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod.* 1 nov 2015;30(11):2463-75.
15. Reynolds KA, Grindler NM, Rhee JS, Cooper AR, Ratts VS, Carson KR, et al. Variability in the Practice of Fertility Preservation for Patients with Cancer. *PLoS ONE* [Internet]. 26 mai 2015 [cité 21 août 2017];10(5). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444257/>
16. Muñoz M, Santaballa A, Seguí MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, et al. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1229-36.
17. 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.* 4 janv 2016;14:1.
18. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril.* févr 2004;81(2):342-8.
19. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril.* mars 2006;85(3):640-5.
20. van Casteren NJ, van Santbrink EJP, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* déc 2008;90(6):2245-50.
21. Crha I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubsova B, Hudecek R, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril.* juin 2009;91(6):2344-8.
22. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online.* mars 2012;24(3):321-30.
23. Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years' experience. *Int J Clin Oncol.* déc 2012;17(6):598-603.
24. Botchan A, Karpol S, Lehavi O, Paz G, Kleiman SE, Yogev L, et al. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. *Asian J Androl.* mai 2013;15(3):382-6.

25. Depalo R, Falagario D, Masciandaro P, Nardelli C, Vacca MP, Capuano P, et al. Fertility preservation in males with cancer: 16-year monocentric experience of sperm banking and post-thaw reproductive outcomes. *Ther Adv Med Oncol*. nov 2016;8(6):412-20.
26. Muller I, Oude Ophuis RJA, Broekmans FJM, Lock TMTW. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reprod Biomed Online*. févr 2016;32(2):147-53.
27. Woodruff TK. The Oncofertility Consortium—addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2010;7(8):466-75.
28. Eichmeyer JN, Christiaens K, PENCHANSKY K, Betts M, Zuckerman DS, Beck TM. Driving improvement in oncofertility. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 2013;31(31\_suppl):183.
29. Preaubert L, Pibarot M, Courbiere B. Can we improve referrals for fertility preservation? Evolution of practices after the creation of a fertility network. *Future Oncol Lond Engl*. oct 2016;12(19):2175-7.

<https://www.cecos.org>

<https://www.agence-biomedecine.fr>

<http://www.e-cancer.fr>

Fertility preservation for AYAs diagnosed with cancer: Guidance for health professionals.

Sydney: Cancer Council Australia.

Available from: [http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA\\_cancer\\_fertility\\_preservation](http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA_cancer_fertility_preservation)

## **Annexe 1 Questionnaire d'évaluation des pratiques**

Nous nous intéressons à votre pratique clinique quant aux questions de préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer.

Répondez aux questions suivantes en sélectionnant la ou les réponses qui correspondent le mieux à votre situation.

### **I. La pratique biologique :**

#### **1. Quelle proportion de patients venant pour une conservation de sperme est vue en consultation par un biologiste du CECOS dans votre centre ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

#### **2. Quel type d'analyses biologiques allez-vous réaliser lors d'une congélation de sperme (plusieurs réponses possibles) ?**

- Spermogramme
- Spermocytogramme sur un des recueils
- Spermocytogramme sur chacun des recueils
- Spermoculture sur sperme avant congélation
- Spermoculture sur paillettes
- Recherche de mycoplasmes sur sperme avant congélation
- Recherche de mycoplasmes sur paillettes
- Recherche de Chlamydiae trachomatis sur sperme avant congélation
- Recherche de Chlamydiae trachomatis sur paillettes
- Sélection des spermatozoïdes mobiles sur gradient dans certains cas
- Sélection des spermatozoïdes mobiles sur gradient systématiquement
- Test de décongélation
- Autres (préciser : .....

#### **3. En dehors du contexte de l'urgence et avant la venue du patient au CECOS, combien de rendez-vous pour recueil de sperme prévoyez-vous ?**

- 1 seul recueil qui est réalisé avant début du traitement
- 2 recueils avant début du traitement
- 3 recueils avant début du traitement
- Avant la venue du patient, le nombre de rendez-vous prévus pour recueil de sperme prévu dépend du contexte (à préciser : ...)
- Je ne sais pas répondre

**4. Quels sont les critères dont vous allez tenir compte pour réaliser plusieurs congélations avant traitement (plusieurs réponses possibles) ?**

- Age du patient
- Nombre d'enfants
- Qualité des paillettes
- Nombre de paillettes
- Information sur la maladie
- Information sur le traitement envisagé
- Age de la conjointe
- Technique d'Assistance Médicale à la Procréation envisagée
- Autres (préciser : .....

**II. La gestion des urgences**

**1. En cas d'urgence thérapeutique (par exemple une leucémie aigüe très menaçante), pour quelle proportion de patients estimez-vous être en mesure de réaliser une conservation de sperme le jour même de l'appel de l'oncologue ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

**2. Si l'oncologue vous dit qu'il ne peut différer le début de la chimiothérapie que de quelques jours (moins d'une semaine), pour quelle proportion de patients estimez-vous être en mesure de réaliser 3 tentatives de conservation de sperme avant le début du traitement ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

**3. Disposez-vous d'une astreinte pour les conservations de sperme en dehors des heures d'ouverture du CECOS (plusieurs réponses possibles)?**

- Le vendredi soir
- Le samedi après-midi
- Le samedi soir
- Le dimanche dans la journée
- Le dimanche soir
- Les jours fériés
- Aucune astreinte
- Autre (préciser.....)
- Je ne sais pas répondre

**4. La permanence des soins est-elle assurée pendant les congés ?**

- Oui toute l'année
- Non, le CECOS ferme durant les congés d'été
- Non, le CECOS ferme durant les congés de fin d'année
- Non, le CECOS ferme durant les congés d'été et de fin d'année
- Autre (préciser.....)
- Je ne sais pas répondre

**5. Vous arrive-t-il de recevoir au CECOS un patient adressé pour congélation de sperme alors que le traitement gonadotoxique a déjà débuté ?**

- Oui exceptionnellement (moins de 3 fois par an)
- Oui rarement (de 3 à 10 fois par an)
- Oui, plus de 10 fois par ans
- Non, jamais
- Je ne sais pas répondre

**6. Si oui à la question précédente, quelle est alors votre attitude quand le patient se présente au CECOS ?**

- Conservation contre-indiquée et non réalisée quel que soit le traitement reçu
- Conservation contre-indiquée et non réalisée, mais proposition de conservation de tissu testiculaire si traitement très gonadotoxique et âge du patient inférieur à 30 ans
- Conservation réalisée quel que soit le traitement reçu, avec délivrance de l'information habituelle sur l'autoconservation de sperme
- Conservation réalisée quel que soit le traitement reçu, avec délivrance d'une information spécifique sur l'impossibilité d'utilisation ultérieure
- Conservation réalisée quel que soit le traitement reçu, avec délivrance d'une information spécifique sur les risques mutagènes lors de la réutilisation potentielle
- Mon attitude dépend du type de traitement reçu (alkylants ou pas, radiothérapie sous diaphragmatique...)
- D'autres facteurs peuvent influencer sur ma décision (préciser :.....)
- Je ne sais pas répondre

**7. Vous arrive-t-il de congeler au CECOS un sperme prélevé hors du CECOS par un patient en service d'oncologie ?**

- Non, jamais
- Oui exceptionnellement, en cas d'altération majeure de l'état général ou d'urgence thérapeutique (moins de 3 fois par an)
- Oui rarement (de 3 à 10 fois par an)
- Oui, plus de 10 fois par an
- Je ne sais pas répondre



**8. Lorsque vous réceptionnez un prélèvement de sperme réalisé hors du CECOS, quelles étapes font partie de votre procédure (plusieurs réponses possibles) ?**

- Transmission au service d'oncologie d'une procédure pour l'identification de l'échantillon
- Transmission au service d'oncologie d'une procédure pour le transport de l'échantillon
- Demande au service d'oncologie des renseignements sérologiques, cliniques et thérapeutiques sur le patient
- Demande au service d'oncologie des renseignements administratifs sur le patient
- Entretien téléphonique avec le patient
- Transmission au patient d'une notice d'information écrite
- Transmission au patient d'un compte-rendu de congélation
- Transmission au patient du contrat d'auto-conservation à retourner signé
- Consultation réalisée dans la chambre du patient avec signature du consentement, et informations données lors de la consultation concernant le recueil, récupération dans le même temps des sérologies
- Autre (préciser)
- Je ne sais pas répondre

### **III. Les liens avec l'oncologie :**

**1. Existe-t-il dans votre région une plateforme de préservation de la fertilité?**

Oui Non Ne sais pas

**2. Lors de la venue du patient au CECOS, quelle proportion de patients est suffisamment informée sur les risques des traitements prévus et donc sur l'intérêt la préservation de sa fertilité ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

**3. Pour quelle proportion de patients disposez-vous le jour de la consultation avant autoconservation de sperme d'informations suffisantes concernant la maladie et/ou les traitements pour discuter précisément du risque d'atteinte de la fertilité liée aux traitements ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

**4. Généralement, quelles informations vous manquent (plusieurs réponses possibles) ?**

- La date de début du traitement
- La localisation tumorale
- Le type histologique de tumeur
- Le stade TNM de la maladie
- Le nom du (des) traitement(s)
- Les doses de traitement
- La durée du traitement
- Le pronostic de la maladie

**5. Pour quelle proportion de patients disposez-vous le jour de la consultation avant autoconservation de sperme d'informations suffisantes concernant la maladie et/ou les traitements pour discuter précisément du risque d'atteinte du génome des spermatozoïdes liée aux traitements ?**

- Moins de 25%
- 26% à 50%
- 51% à 75%
- Plus de 75%
- 100% des patients concernés
- Je ne sais pas répondre

6. **Pour quelle proportion de services correspondants le praticien du CECOS qui a reçu le patient en consultation avant la conservation de sperme reçoit-il les comptes rendus de suivi thérapeutiques et post-thérapeutiques adressés par l'oncologue du patient ?**
- Moins de 25% des services correspondants
  - 26% à 50%
  - 51% à 75%
  - Plus de 75%
  - 100%
  - Je ne sais pas répondre
7. **Parmi les patients qui ont réalisé une conservation de sperme dans votre centre, quelle est la proportion de patients que vous ne parvenez pas à joindre dans l'après-cancer (perdus de vue)?**
- Moins de 10%
  - 11% à 25%
  - 26% à 50%
  - Plus de 50%
  - Je ne sais pas répondre

#### IV. **L'oncosexualité :**

1. **Avez-vous déjà identifié des patients ayant des besoins d'information et/ou de prise en charge de troubles de la sexualité après traitement du cancer ?**
- Oui      Non   Ne sais pas
2. **Si oui, quelle est la proportion estimée des patients que vous prenez en charge qui présenterait des besoins d'information et/ou de prise en charge de troubles de la sexualité après traitement du cancer ?**
- Moins de 25%
  - 26% à 50%
  - 51% à 75%
  - Plus de 75%
  - 100% patients concernés
  - Je ne sais pas répondre
3. **Etes-vous en lien avec un Sexologue/Urologue/gynécologue/IDE diplômée en sexologie près de chez vous capable de prendre en charge les troubles de la sexualité après cancer ?**
- Oui   Non   Ne sais pas

**PARTIE 2 : Spermatozoïdes congelés  
avant traitement du cancer: résultats en  
Assistance Médicale à la Procréation  
inférieurs aux spermatozoïdes de  
donneurs**

## **I. Résumé**

### **Question étudiée :**

Les paramètres du sperme des patients atteints du cancer et les résultats en assistance médicale à la procréation (AMP) de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer sont-ils différents d'une population de référence d'hommes fertiles?

### **Réponse :**

Les paramètres du sperme des patients atteints du cancer et les résultats en AMP de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer sont significativement différents d'une population de donneurs de spermatozoïdes.

### **Connaissances actuelles :**

La qualité et la quantité de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer conditionnent les chances de réussite en AMP lors de leur réutilisation. Or, un nombre limité d'études ont analysé les résultats en AMP lors de la réutilisation des paillettes conservées avant le traitement du cancer par rapport à une population de référence.

### **Schéma de l'étude, taille, durée :**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée sur une période de 20 ans au CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille, France.

### **Participants, matériels et méthodes :**

1927 patients adressés pour congélation de spermatozoïdes dans le cadre du cancer et 217 donneurs de spermatozoïdes validés entre Janvier 1995 et Décembre 2015 ont été inclus à partir de la base de données du CECOS de Marseille. 210 cycles d'AMP chez 91 patients ayant congelé des spermatozoïdes avant traitement à risque gonadotoxique du cancer et 1920 cycles d'AMP réalisés avec spermatozoïdes de donneurs entre Janvier 1995 et Décembre 2015 ont été inclus.

**Principaux résultats :**

Les paramètres du sperme avant congélation sont significativement inférieurs dans le groupe cancer par rapport au groupe donneur ( $p < 0,001$ ). En insémination intra-utérine (IIU), les taux de grossesses cliniques, évolutives et taux de naissances vivantes sont significativement plus bas dans le groupe cancer (respectivement 8,8% ; 8,8% et 8,8%) par rapport au groupe donneur (respectivement 21,1% ; 19,3% et 19,0%) ( $p < 0,05$ ). En fécondation in vitro classique (FIV), la qualité embryonnaire est significativement inférieure dans le cancer (nombre moyen d'embryons grade A+B obtenus  $0,6 \pm 1,79$  (ASEBIR classification)) par rapport aux donneurs ( $1.13 \pm 1.67$ ) ( $p < 0,05$ ). En revanche, les résultats en fécondation in vitro avec micro injection (ICSI) sont satisfaisants dans le groupe cancer.

**Limites de l'étude :**

Il est nécessaire de mener une étude plus large multicentrique pour confirmer ces observations avec des effectifs plus élevés.

**Impact des résultats :**

Il s'agit à notre connaissance de la seule étude comparant les paramètres spermatiques et les résultats d'utilisation en AMP du sperme congelé chez des patients atteints de cancer, avec ceux du sperme congelé de donneurs. Nous confirmons l'altération significative des paramètres spermatiques chez les patients atteints de cancer, et nous montrons que l'utilisation en AMP des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer donne des taux de grossesses cliniques et de naissances inférieurs à ceux des spermatozoïdes de donneurs en IIU. L'ICSI est recommandée dans la majorité des cas pour la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer.

**Financement de l'étude, conflit d'intérêts :**

Ce travail a été réalisé grâce au soutien du projet A \* MIDEX «CREER» (n ° ANR-11-IDEX-0001-02) financé par le programme «Investissements d'Avenir» du gouvernement français, géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) française.

Aucun des auteurs n'a un conflit d'intérêts à déclarer.

**Mots clés:** préservation de la fertilité, cancer, AMP, donneur de sperme, spermatozoïdes congelés

## II. Introduction

La survie nette standardisée à 5 ans des patients atteints du cancer en France est en augmentation ces dernières années (96% dans le cancer du testicule et 83% dans le lymphome de hodgkin) (Institut national du cancer (INCa) ; 2016 [tumeurs solides](#) - [hémopathies malignes](#)). La qualité de vie dans l'après cancer est devenue une problématique importante de la prise en charge. La possibilité d'être parent est l'un des facteurs majeurs de cette qualité de vie. Or, de nombreux traitements du cancer entraînent un risque d'altération de la fertilité. La possibilité de retrouver un sperme normal après traitement du cancer dépend des paramètres spermatiques initiaux et du type de traitement reçu (1,2). Dans le cas contraire, l'utilisation des spermatozoïdes congelés avant le traitement du cancer peut leur offrir des chances de paternité. En France, la [loi du 6 Août 2004](#) relative à la bioéthique (article L2141-11 du code de la santé publique) stipule que «*En vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de son tissu germinal... lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité.*».

La Fédération Française des CECOS (Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) prend en charge ces patients en développant des plateformes pluridisciplinaires pour favoriser le lien avec les oncologues. Elle coordonne la congélation et la conservation des gamètes, informe les patients sur le risque gonadotoxique et mutagène du traitement à venir et sur les possibilités de récupération de la spermatogenèse et de réutilisation des spermatozoïdes congelés en assistance médicale à la procréation (AMP) après traitement. Dans l'après cancer, un contrôle du spermogramme un an après l'arrêt du traitement est programmé. En cas d'azoospermie ou d'oligospermie, un nouveau contrôle est programmé à un an. En cas de non reprise de la spermatogenèse, l'utilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés est alors proposée dans le cadre d'une prise en charge en AMP s'il existe un projet parental et que le patient est considéré en rémission ou la pathologie stable.

Les données de la littérature suggèrent une altération des paramètres spermatiques chez les patients atteints de cancer, avant le début de leur traitement ; cette altération semble être d'intensité variable en fonction du type de pathologie. Plusieurs études montrent en effet une altération plus importante chez les patients souffrant d'une tumeur testiculaire et du lymphome de hodgkin par rapport aux autres cancers (3–14).

La qualité du sperme chez les patients atteints du cancer nécessite d'être évaluée non seulement en fonction du type de pathologie, mais aussi par rapport à une population de référence.

Une étude récente a clairement mis en évidence une altération des paramètres spermatiques chez tous les patients atteints de cancer, par rapport à un groupe témoin de donneurs de sperme (15).

La qualité des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer conditionne les chances de réussite en AMP lors de leur réutilisation. Or, il existe très peu de données dans la littérature ayant évalué cette qualité. Des études récentes suggèrent une altération de la qualité nucléaire des spermatozoïdes des patients atteints du cancer avant l'initiation du traitement gonadotoxique notamment dans le cancer du testicule et le lymphome de hodgkin (2,16,17).

Un nombre limité d'études a analysé les résultats en AMP lors de la réutilisation des paillettes conservées avant le traitement du cancer. La littérature reste controversée sur la technique d'AMP la plus appropriée à la réutilisation de ces spermatozoïdes. Les résultats en AMP sont plutôt hétérogènes selon les centres et n'ont pour la majorité pas été comparés à une population de référence (3–8,10–12,14,18–22).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les paramètres du sperme des patients atteints du cancer et les résultats en AMP de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer, par rapport à une population de donneurs de sperme.

### **III. Matériels et Méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée sur une période de 20 ans au CECOS (Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain) du Centre Hospitalo-universitaire de Marseille, France.



## **1. Populations étudiées**

Deux groupes d'hommes ont été inclus à partir de la base de données du CECOS de Marseille : patients atteints de cancer (groupe Cancer) et donneurs de sperme (groupe Donneur) entre Janvier 1995 et Décembre 2015.

Critères d'inclusion groupe Cancer : patients atteints d'un cancer et adressés pour congélation de spermatozoïdes au CECOS de Marseille avant l'initiation d'un traitement à risque gonadotoxique du cancer.

Critères d'exclusion groupe Cancer: patients qui avaient déjà débuté le traitement gonadotoxique au moment de la congélation; congélations de spermatozoïdes réalisées à partir de prélèvements testiculaires ou d'urine ; patients n'ayant pas pu congeler de spermatozoïdes en raison d'un échec de recueil de sperme.

Critères d'inclusion groupe Donneur : patients sains fertiles âgés de 18 à 45 ans candidats au don de spermatozoïdes et ayant congelé des spermatozoïdes à partir de sperme éjaculé pour don de gamètes au CECOS de Marseille.

Critères d'exclusion groupe Donneur : un bilan clinico-biologique et une anamnèse sont réalisés avant le don pour vérifier l'état de santé des donneurs. Les hommes dont le bilan n'était pas satisfaisant ont été exclus du don et donc de notre analyse.

## **2. Cycles d'assistance médicale à la procréation étudiés**

Deux groupes de cycles d'AMP ont été constitués à partir des registres du centre de procréation médicale assistée du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille: patients atteints de cancer (groupe Cancer) et donneurs de sperme (groupe Donneur) entre Janvier 1995 et Décembre 2015.

Critère d'inclusion groupe cancer : Cycles d'AMP réalisés avec paillettes de spermatozoïdes congelés à partir de sperme éjaculé avant l'initiation d'un traitement à risque gonadotoxique du cancer.

Critères d'exclusion groupe cancer : Cycles réalisés à partir de spermatozoïdes congelés alors que le traitement gonadotoxique avait déjà débuté ; cycles réalisés avec paillettes de spermatozoïdes congelés à partir de prélèvements testiculaires ou d'urines ; cycles réalisés dans un autre centre d'AMP que Marseille CHU.

Critères d'inclusion groupe donneur : Cycles d'AMP réalisés dans le centre Marseille CHU avec paillettes de spermatozoïdes éjaculés congelés de donneurs.

Critères d'exclusion groupe donneur : Cycles réalisés dans un autre centre d'AMP que Marseille CHU.

Le taux de réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés a été calculé en fonction du nombre de patients ayant réutilisé leurs spermatozoïdes congelés par rapport au nombre de patients ayant congelé des spermatozoïdes entre Janvier 1995 et Décembre 2015.

### **3. Analyse des paramètres du sperme**

Le sperme a été recueilli par masturbation au laboratoire du CECOS. Exceptionnellement, le recueil de sperme a été réalisé en chambre d'hospitalisation. Dans ce cas, le recueil a été amené au laboratoire du CECOS après un délai de moins de 30 minutes.

Le délai d'abstinence était compris entre 2 et 7 jours quand cela était possible. L'analyse du sperme a été effectuée selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (23,24) après 30 minutes de liquéfaction à 37 °C.

### **4. Méthodes de congélation et de décongélation des spermatozoïdes**

Les recueils de sperme présentant une oligospermie extrême, une asthénospermie totale ou une nécrospermie totale n'étaient pas congelés.

Chaque recueil de sperme a été dilué dans un milieu cryoprotecteur selon les recommandations du fabricant (Spermfreeze, JCD, La Mulatière, France). Comme recommandé par la Fédération Française des CECOS, chaque recueil de sperme a été

transféré dans des paillettes d'une capacité de 250 microlitres avant 2004 (Cryo Bio System, Saint Ouen sur Iton, France) et dans des paillettes haute sécurité de 300 microlitres après 2004 (Cryo Bio System).

Les paillettes ont été mises en suspension dans les vapeurs d'azote avant d'être plongées puis conservées dans l'azote liquide à -196°C.

Un test de décongélation a été réalisé pour chaque congélation de sperme. Le test de décongélation était considéré comme positif si des spermatozoïdes mobiles étaient récupérés et négatifs si aucun spermatozoïde mobile n'était récupéré malgré l'utilisation de pentoxifylline. Si le test de décongélation était positif, la congélation était considérée comme valide et les paillettes pouvaient être utilisées pour les technologies d'assistance médicale à la procréation (AMP). Si le test de décongélation était négatif, la congélation était jugée invalide et les paillettes ne pouvaient pas être utilisées.

Lors de la réutilisation des paillettes pour une AMP, la décongélation était réalisée par réchauffement rapide à 37°C dans une compresse stérile puis goutte à goutte dans un milieu de culture stérile pour permettre la sortie du cryoprotecteur. Une phase de lavage était réalisée puis une sélection des spermatozoïdes par migration ascendante ou une mise en goutte directe du culot pour fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI) était réalisée. L'évaluation du nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs disponibles dans la préparation se faisait avec ou sans pentoxifylline selon le rendement de la paillette.

## **5. Techniques d'assistance médicale à la procréation**

Le choix de la technique de procréation médicale assistée a été réalisé par l'équipe clinico-biologique du centre d'AMP du centre Hospitalo-Universitaire de Marseille. Il était nécessaire d'avoir au moins un million de spermatozoïdes mobiles progressifs après décongélation pour envisager une insémination intra-utérine (IIU) ou une fécondation in vitro classique (FIV). En dessous d'un million, nous avons recours à l'utilisation de plusieurs paillettes ou à une fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI).

Les techniques de préparation du sperme, de recherche ovocytaire, de mise en fécondation, de micro-injection, de culture embryonnaire et de congélation embryonnaire ont été réalisées par des techniciens expérimentés selon des procédures standardisées respectant les recommandations internationales en vigueur au moment de la tentative.

La stratégie de transfert et de congélation des embryons fait l'objet d'une concertation clinico-biologique selon un protocole standardisé ([Règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation](#)).

La grossesse débutante était définie comme un taux d'HCG >100 UI dans le sang 14 jours après l'IU ou le transfert embryonnaire. La grossesse clinique était définie comme la présence d'au moins un embryon avec activité cardiaque à l'échographie à 6 semaines. La grossesse évolutive était définie comme la présence d'un fœtus vivant à 22 semaines. La naissance vivante était définie comme l'expulsion du corps de la mère d'un produit de conception présentant des signes de vie (activité cardiaque, pulsation du cordon ombilical ou mouvements musculaires volontaires) de plus de 22 semaines d'âge gestationnel et de plus de 500g.

## **6. Données collectées**

Pour le groupe Cancer : Le type de cancer a été défini selon le résultat de l'histologie ou le courrier de l'oncologue. Six sous-groupes de pathologies en fonction du type de cancer ont été définis : lymphome de hodgkin (LH), lymphome non hodgkinien (LNH), autres cancers hématologiques (AH), séminome testiculaire (S), tumeur testiculaire non séminomateuse (NS) et autres cancers (AC).

Pour les 2 groupes : Nous avons sélectionné le meilleur recueil de sperme de chaque patient pour l'analyse des paramètres du sperme. Le meilleur recueil était défini comme celui ayant le nombre total de spermatozoïdes mobiles progressifs (a+b) disponibles dans l'éjaculat le plus élevé par patient.

Pour l'analyse des paramètres du sperme nous avons considéré les variables suivantes: le volume éjaculé (mL), la concentration en spermatozoïdes ( $10^6$ /mL), le nombre total de

spermatozoïdes dans l'éjaculat ( $10^6$ / éjaculat), la mobilité progressive (a+b%), la morphologie (% des formes typiques, classification de David (25), modifié par Jouannet (26)), et le nombre total de spermatozoïdes progressifs dans l'éjaculat ( $10^6$ / échantillon).

Pour l'analyse des résultats des tentatives d'AMP nous avons recueilli les variables suivantes :

- pour toutes les tentatives (cancer et donneurs) : la date de la tentative, l'âge des femmes le jour de la tentative, le rang de la tentative, la technique d'AMP réalisée (IIU, FIV ou ICSI), le nombre de grossesses débutantes, le nombre de grossesses cliniques, le nombre de grossesses évolutives, le nombre d'enfants nés vivants.
- pour le groupe cancer seulement : l'âge des hommes le jour de la tentative, le type de cancer, le nombre de paillettes utilisées par cycle,
- pour chaque IIU : le nombre de follicules matures,
- pour chaque ponction en vue de FIV ou ICSI : le nombre d'ovocytes recueillis, le nombre d'ovocytes matures, le nombre de zygotes à 2PN, le nombre d'embryons diploïdes, le nombre d'embryons grade A et grade B (The Istanbul consensus workshop on embryo assessment, ASEBIR 2011) (27), le nombre d'embryons transférés, le nombre d'embryons congelés, le nombre d'embryons congelés transférés, le nombre de grossesses après transfert d'embryons congelés.

## **7. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (Inc.,Cary, NC,USA) et le package GGLOT de R. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes+/-écart type ou sous forme de médiane avec l'écart interquartile, les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. La liaison entre deux variables qualitatives (comparaison de pourcentages) a été évaluée à l'aide du test du chi deux de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. La liaison entre une variable quantitative et une variable qualitative avec deux modalités

(comparaison de moyennes) a été évaluée à l'aide du test t de Student pour échantillons indépendants ou à l'aide du test de Mann-Whitney si la distribution de la variable quantitative n'était pas normale. Un appariement a été réalisé à l'aide de la macro Gmatch développée par Kosanke et utilisant l'algorithme de Greedy. Pour tous les tests, la signification statistique a été fixée à  $p < 0.05$ .

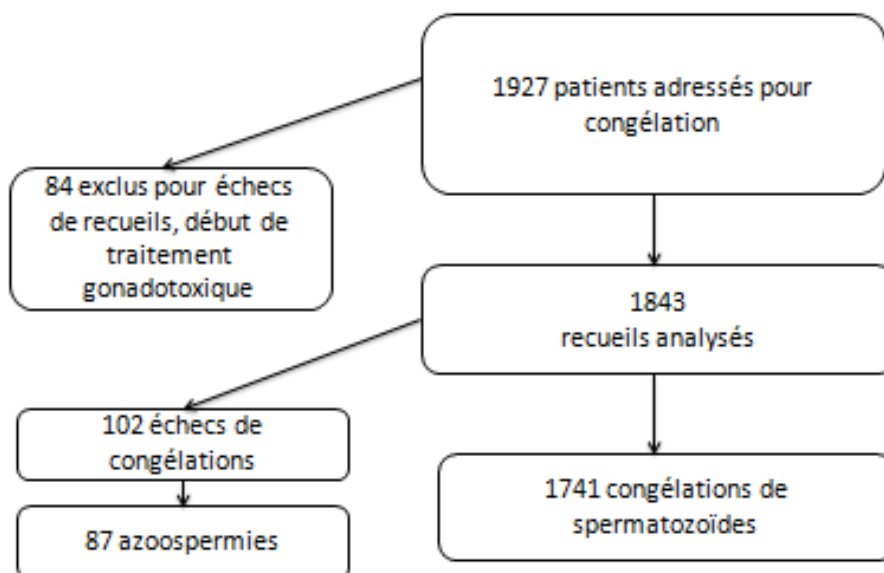
## IV. Résultats

### 1. Résultats des paramètres du sperme

#### a. Caractéristiques des patients

##### ➤ *Groupe cancer :*

Parmi les 1927 patients atteints du cancer adressés au CECOS pour congélation de spermatozoïdes, 1741 (90,3%) patients ont pu congeler des spermatozoïdes (**Figure 1**).

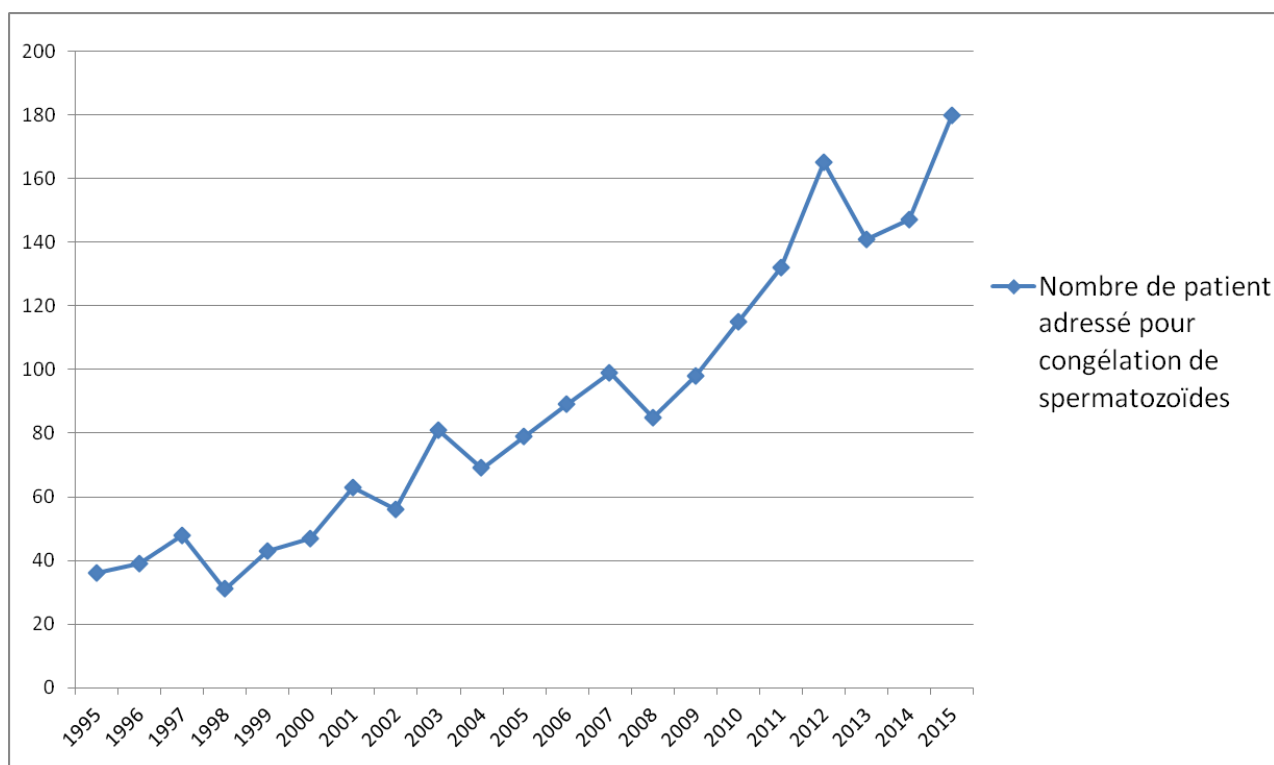


**Figure 1 :** Détail du nombre de patients inclus dans l'étude

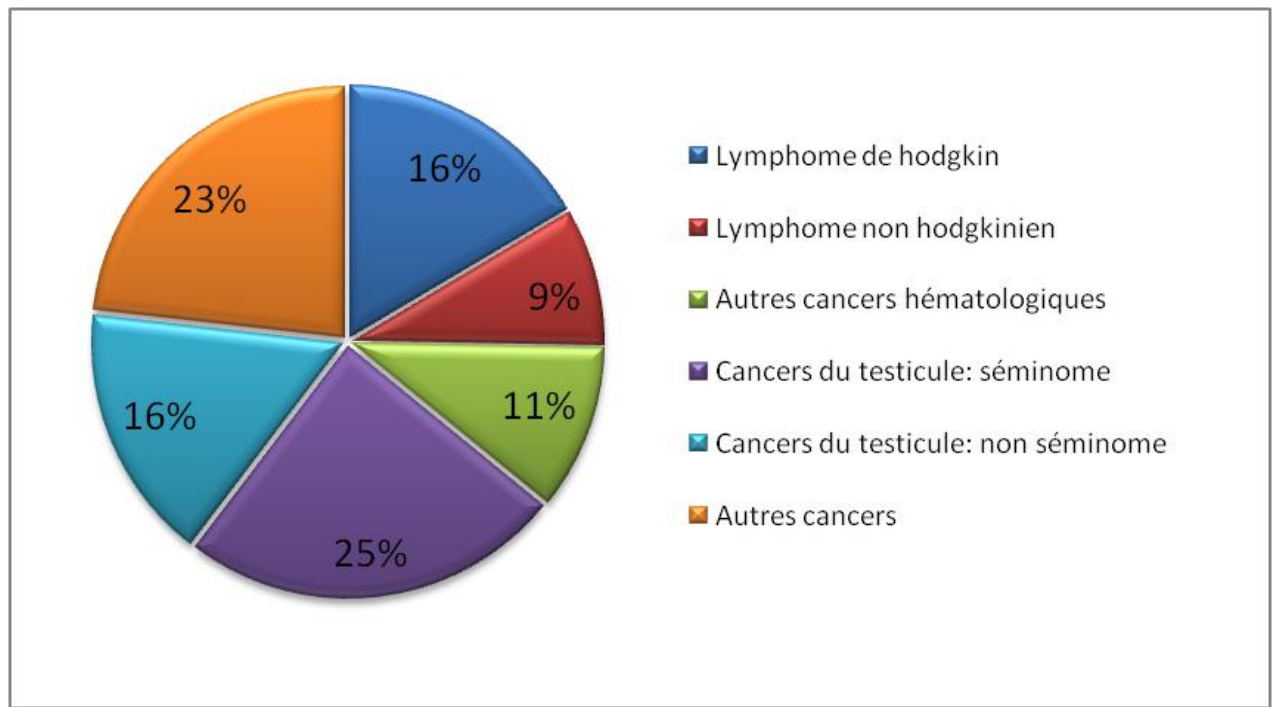
Le nombre de patients adressés pour congélation de spermatozoïdes a été multiplié par 5 en 20 ans. En 2015, 180 patients avaient effectué un recueil de spermatozoïdes pour congélation, alors qu'ils n'étaient que 36 en 1995 (**figure 2**). Les principales étiologies étaient le cancer du testicule (n=754 ; 41%) et les cancers hématologiques (n=661 ; 36%). Le détail de la répartition des patients adressés pour congélation de spermatozoïdes selon le type de cancer est présenté (**figure 3**).

➤ *Groupe donneur :*

217 hommes avaient été validés après examens médicaux pour le don de spermatozoïdes dans la base de données. Nous avons analysé le meilleur recueil de chaque donneur inclus soit 217 recueils.



**Figure 2 :** Evolution du nombre de patients adressés pour congélation de spermatozoïdes entre 1995 et 2015



**Figure 3 :** Répartition des patients adressés pour congélation de spermatozoïdes selon le type de cancer

**b. Paramètres du sperme**

➤ *Groupe cancer :*

Pour la totalité du groupe cancer, les paramètres du sperme étaient au dessus des valeurs seuils de l’OMS 1999 et 2010 sauf la mobilité qui était à la limite de la normale voir diminuée. Le détail des paramètres spermatiques dans les différents groupes de cancer est présenté dans le (**tableau 1**).

➤ *Groupe donneur :*

Le 5<sup>e</sup> percentile de la population des donneurs correspondait à un volume de 1,48 mL, une numération de 30,9 millions/mL et de 69,8 millions/éjaculat, un pourcentage de spermatozoïdes progressifs (a+b) de 20% et de formes typiques de 11%.



### c. Comparaison des groupes

Les paramètres du sperme sont significativement inférieurs dans le groupe cancer par rapport au groupe donneur ( $p < 0,001$ ). Tous les sous-groupes de cancers ont des paramètres du sperme significativement inférieurs au groupe donneur ( $p < 0,001$ ) sauf pour le volume (**tableau 1**).

La proportion de patients atteints du cancer inférieure au 5<sup>e</sup> percentile des paramètres du sperme des donneurs et inférieure aux seuils de l'OMS 2010 sont respectivement de: 44,3% et 29% pour la concentration/mL, 40,6% et 30,2% pour la numération totale par éjaculat, 16,8% et 46,9% pour le nombre de spermatozoïdes progressifs (a+b) et 13,8% pour le pourcentage de formes typiques.

	Lymphome de hodgkin (LH)	Lymphome non hodgkinien (LNH)	Autres cancers hématologiques (AH)	Cancers du testicule: Sémrome (S)	Cancers du testicule: Non séminome (NS)	Autres cancers (AC)	Total cancers (T)	Donneurs (D)	Comparaison entre les groupes de cancer Significativité $p < 0,05$	Comparaison entre groupes cancéreux et donneurs
Efficacité	304	162	195	452	302	428	1843	217		
Age (année)	26,21 ± 7,82 ***	29,92 ± 8,52 ***	27,04 ± 8,42 ***	32,16 ± 6,61	28,63 ± 6,27	31,89 ± 11,21 ***	29,8 ± 8,70 ***	37,16 ± 6,74	LH/AH/LNH<NS<AC<S	*** $p < 0,001$
Volume (mL)	2,84 ± 1,52***	3,144 ± 1,66**	2,70 ± 1,81***	3,75 ± 1,94	3,40 ± 1,81	2,96 ± 1,72***	3,19 ± 1,80	3,718 ± 1,82	AH<AC<NS/LNH<S LH<NS<S	*** $p < 0,001$ ** $p < 0,01$
Concentration ( $10^6$ /mL)	56,18 ± 59,32	73,01 ± 75,13	76,65 ± 75,64	42,73 ± 47,10	40,66 ± 49,64	77,18 ± 85,87	58,86 ± 67,66	118,3 ± 61,09	NS/S<LH<AH/LNH/AC	$p < 0,001$
Numération totale ( $10^6$ /éjaculat)	169,52 ± 198,01	228,55 ± 257,95	191,43 ± 223,74	151,91 ± 184,67	135,87 ± 185,28	231,42 ± 274,44	181,57 ± 224,32	423,68 ± 289,06	NS<S/LH/AH<AC NS<S/LH<LNH	$p < 0,001$
Pourcentages spermatozoïdes progressifs (a + b%)	34,75 ± 18,39	32,32 ± 18,41	29,95 ± 17,17	35,41 ± 17,91	35 ± 18,37	34,65 ± 17,05	34,21 ± 17,89	42,99 ± 13,59	AH<LH/S/AC	$p < 0,001$
Formes typiques (%)	30,50 ± 20,11	29,19 ± 19,10	25,33 ± 20,20	28,97 ± 19,04	30,15 ± 17,93	27,97 ± 18,55	28,79 ± 19,09	47,08 ± 20,57	AH<LH/S/NS	$p < 0,001$
Nombre total de spermatozoïdes progressifs ( $10^6$ /éjaculat)	70,21 ± 87,24	88,72 ± 105,53	72,43 ± 100,09	64,84 ± 90,74	56,99 ± 79,43	98,65 ± 250,36	75,19 ± 145,15	189,70 ± 155,19	S<LNH/AC NS<LNH/LH/AC LH<AC AH<AC	$p < 0,001$

**Tableau 1 :** Etudes et comparaison des paramètres du sperme entre chaque sous-groupe de cancers et par rapport au groupe donneur  
**Résultats :** Moyenne ± écarts-types

## 2. Résultats des cycles d'AMP

### a. Caractéristiques des patients

#### ➤ *Groupe cancer :*

Dans la base de données du CECOS de Marseille, 348 cycles d'AMP chez 134 couples avaient été réalisés avec paillettes de spermatozoïdes congelés avant l'initiation d'un traitement à risque gonadotoxique du cancer entre Janvier 1995 et Décembre 2015. En moyenne, 2,6 cycles d'AMP ont été réalisés par couple. Le taux de réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés était de 7,7% (134/1741).

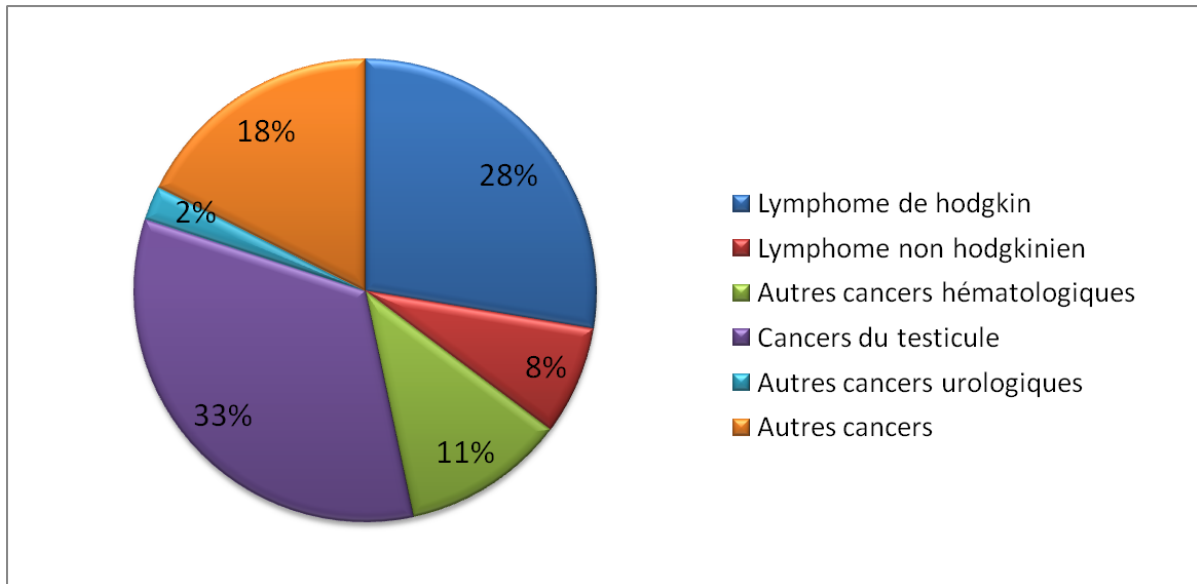
131 cycles d'AMP avaient été réalisés dans d'autres centres d'AMP et n'ont pas été inclus dans cette étude. 217 cycles d'AMP avaient été réalisés dans le laboratoire de biologie de la reproduction du CHU de Marseille et ont été inclus. 7 cycles ont été exclus car réalisés à partir de spermatozoïdes d'origine testiculaire ou urinaire.

Nous avons étudié 210 cycles d'AMP réalisés chez 91 patients qui avaient congelé des spermatozoïdes à partir de sperme éjaculé avant l'initiation d'un traitement à risque gonadotoxique du cancer. La durée moyenne de conservation des paillettes avant réutilisation était de 4 ans. La moyenne d'âge  $\pm$  écart-type des hommes à la réutilisation était de  $35,49 \pm 6,9$  ans. La moyenne d'âge  $\pm$  écart-type des femmes à la réutilisation était de  $32,17 \pm 4,5$  ans.

La majorité des cycles était réalisée après cancer du testicule (70 cycles) et lymphome de hodgkin (58 cycles) (**Figure 4**).

#### ➤ *Groupe donneur :*

Dans la base de données du CECOS, 1920 cycles d'AMP avaient été réalisés au CHU de Marseille avec spermatozoïdes de donneurs et ont été inclus dans cette étude.



**Figure 4** : Répartition des types de cancer chez les patients ayant utilisé leurs paillettes de spermatozoïdes congelés

#### **b. Résultats en AMP**

Dans le groupe cancer, la majorité des paillettes a été réutilisée en ICSI (55,7%) surtout dans le cancer du testicule (75,7%) et le lymphome de hodgkin (55,2%). En revanche, dans les lymphomes non hodgkiniens, une majorité d'IIU (62,5%) et de FIV (18,8%) a été réalisée.

Dans le groupe donneur, la majorité des paillettes a été utilisée en IIU (79,2%) et en FIV (18,9%).

#### **i. Comparaison des groupes par pathologies (Tableau 2)**

La qualité embryonnaire (embryon grade B classification ASEBIR) est significativement inférieure dans le cancer par rapport aux donneurs ( $p < 0,01$ ).

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe cancer et le groupe donneur pour les issues des tentatives.

## ii. Comparaison des groupes par technique d'AMP (Tableau 3)

### ➤ *Insémination intra utérine:*

Nous avons analysé 72 IUI dans le groupe cancer et 1521 dans le groupe donneur. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge des femmes et le nombre de follicules matures pour l'IUI. Les taux de grossesses cliniques, évolutives et taux de naissances vivantes par cycle sont significativement plus bas dans le groupe cancer par rapport au groupe donneur ( $p < 0,05$ ).

### ➤ *Fécondation in vitro classique :*

Nous avons analysé 21 FIV dans le groupe cancer et 362 FIV dans le groupe donneur. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes pour l'âge de la femme et le nombre d'ovocytes matures. La qualité embryonnaire (embryons grade A+B classification ASEBIR) est significativement moins bonne dans le cancer que chez les donneurs  $p < 0,05$ . De plus, il existe une tendance non significative à des taux de fécondation et des taux de grossesses cliniques inférieurs dans le cancer par rapport aux donneurs.

### ➤ *Fécondation in vitro avec micro-injection :*

Nous avons analysé 117 ICSI dans le groupe cancer et 37 dans le groupe donneur. L'âge des femmes est significativement supérieurs dans le groupe donneur par rapport au groupe cancer et le nombre d'ovocytes significativement inférieur dans le groupe donneur par rapport au groupe cancer. On observe dans le groupe cancer une tendance non significative à une meilleure qualité embryonnaire et de meilleurs taux de grossesses par rapport au groupe donneur. Dans le groupe cancer, les résultats ont tendance à être supérieurs en ICSI par rapport à la FIV.

		Lymphome de hodgkin	Lymphome non hodgkinien	Autres cancers hématologiques	Cancers du testicule	Autres cancers urologiques	Autres cancers	Total cancers	Donneurs	significativité (p) total cancers versus donneurs	
Nombre de cycles		58	16	24	70	5	37	210	1920		
Nombre de couples		23	6	10	32	3	17	91			
Durée moyenne de conservation avant réutilisation (années)		6	2	4	4	3	4	4			
Ages hommes le jour de la tentative		34,27 ± 7,87	39,25 ± 9,55	34,96 ± 6,36	34,84 ± 4,33	50,24 ± 2,20	35,40 ± 6,92	35,49 ± 6,9			
Ages femmes le jour de la tentative		30,55 ± 4,71	30,96 ± 4,42	33,02 ± 5,21	32,36 ± 3,36	38,93 ± 2,58	33,36 ± 5,01	32,17 ± 4,5	32,55 ± 4,41	0,275	
Par cycles	Nombre de paillettes utilisées	3,05 ± 2,80	1,81 ± 1,22	2,25 ± 2,01	3,29 ± 4,07	2 ± 0	2,22 ± 1,18	2,77 ± 2,95			
	Rang de la tentative	1,74 ± 1,07	1,88 ± 0,96	1,67 ± 0,87	1,69 ± 0,91	1,6 ± 0,89	1,59 ± 0,76	1,7 ± 0,92*	2,63 ± 1,67*	*p < 0,01	
	Nombre d'IIU	21 (36,2%)	10 (62,5%)	6 (25%)	15 (21,4%)	3 (60%)	17 (45,9%)	72 (34,3%)*	1521 (79,2%)*	*p < 0,01	
	Nombre de FIV	5 (8,6%)	3 (18,8%)	7 (29,2%)	2 (2,9%)	0 (0%)	4 (10,8%)	21 (10%)*	362 (18,9%)*	*p < 0,01	
	Nombre d'ICSI	32 (55,2%)	3 (18,8%)	11 (45,8%)	53 (75,7%)	2 (40%)	16 (43,2%)	117 (55,7%)*	37 (1,9%)*	*p < 0,01	
	Nombre d'ovocytes recueillis	8,57 ± 5,51	7,83 ± 5,94	9,83 ± 4,53	8,33 ± 5,73	8 ± 5,66	9,85 ± 5,42	8,79 ± 5,43	8,05 ± 5,11		0,169
	Nombre d'ovocytes matures	7,35 ± 4,84	5,83 ± 4,17	8,11 ± 4,16	6,69 ± 5,02	4,5 ± 3,54	7,5 ± 4,96	7,10 ± 4,77	6,41 ± 4,33		0,119
	Nombre de zygote à 2PN	3,86 ± 3,05	1,5 ± 2,07	4,22 ± 3,72	3,41 ± 3,34	2,5 ± 2,12	3,6 ± 3,28	3,57 ± 3,24	3,27 ± 3,13		0,336
	Taux de fécondation	52,50%	25,70%	52%	50,90%	55,55%	48%	50,14%	50,80%		0,83
	Nombre d'embryons diploïdes	3,84 ± 3,06	1,5 ± 2,07	4,06 ± 3,60	3,35 ± 3,33	2,5 ± 2,12	3,5 ± 3,35	3,50 ± 3,23	3,19 ± 3,09		0,315
	Nombre d'embryons grade A classif ASEBIR	0,75 ± 1,25	0,17 ± 0,41	0,76 ± 1,79	0,63 ± 0,85	0	0,74 ± 1,28	0,66 ± 1,16	0,57 ± 1,12		0,208
	Nombre d'embryons grade B classif ASEBIR	0,64 ± 1,38	0	0,24 ± 0,56	0,33 ± 0,80	0	0,21 ± 0,54	0,37 ± 0,93*	0,54 ± 0,86*		*0,003
	Nombre d'embryons grade A+B classif ASEBIR	1,39 ± 1,95	0,17 ± 0,41	1 ± 1,97	0,96 ± 1,13	0	0,89 ± 1,45	1,02 ± 1,53	1,10 ± 1,63		0,618
	Nombre d'embryons transférés frais	1,84 ± 0,96	1 ± 0,89	1,5 ± 0,86	1,63 ± 0,81	1 ± 0	1,45 ± 0,83	1,61 ± 0,87	1,54 ± 1		0,665
	Nombre d'embryons congelés	0,5 ± 1,32	0,33 ± 0,82	0,78 ± 1,73	0,62 ± 2,82	0	0,55 ± 1,23	0,58 ± 2,06	0,29 ± 1,02		0,087
	Nombre d'embryons congelés transférés	0,03 ± 0,16	0	0,67 ± 1,57	0,49 ± 2,73	0	0	0,29 ± 1,82	0,15 ± 0,60		0,874
	Nombre de follicules matures en insémination	1,38 ± 0,59	1,11 ± 0,33	1,6 ± 0,89	1,29 ± 0,47	1,67 ± 0,58	1,29 ± 0,47	1,33 ± 0,53	1,31 ± 0,51		0,826
	Taux cumulé avec TEC	Grossesses débutantes	16 (27,6%)	3 (18,8%)	4 (16,7%)	15 (21,4%)	0	5 (13,5%)	43 (20,5%)	418 (21,8%)	
Grossesses cliniques		13 (22,4%)	3 (18,8%)	4 (16,7%)	15 (21,4%)	0	2 (5,4%)	35 (16,7%)	399 (20,8%)		0,153
Grossesses évolutives		13 (22,4%)	2 (12,5%)	4 (16,7%)	14 (20%)	0	2 (5,4%)	33 (15,7%)	365 (19%)		0,235
Accouchements		13 (22,4%)	2 (12,5%)	4 (16,7%)	13 (18,6%)	0	2 (5,4%)	34 (16,2%)	367 (19,1%)		0,303
Par couples	Grossesses débutantes	69,56%	50%	50%	53,10%	0	29,41%	50,54%			
	Grossesses cliniques	56,52%	50%	40%	46,90%	0	11,76%	40,65%			
	Grossesses évolutives	56,52%	33%	40%	43,80%	0	11,76%	38,46%			
	Accouchements	56,52%	33%	40%	40,60%	0	11,76%	37,36%			
Nombre de naissances vivantes		14	2	4	16	0	2	38	392	0,37	
Nombre de naissances multiples		1	0	0	3	0	0	4	23	0,347	

**Tableau 2 :** Résultats des réutilisations des paillettes de spermatozoïdes congelés par pathologies

Résultats : Moyenne ± écarts-types

\* résultats significatifs

	IIU			FIV			ICSI		
	Total cancers	Donneurs	significativité	Total cancers	Donneurs	significativité	Total cancers	Donneurs	significativité
Effectifs (nombre de cycles)	72	1521		21	362		117	37	
rang moyen de la tentative	1,81 ± 0,91 *	2,77 ± 1,73*	*p < 0,001	1,33 ± 0,58*	1,95 ± 1,20*	*0,015	1,69 ± 0,97*	3,41 ± 1,24*	*p < 0,001
Age moyen de la Femme le jour de la tentative	31,05 ± 3,88	31,98 ± 4,26	0,07	34,03 ± 4,27	34,7 ± 4,25	0,485	32,52 ± 4,79*	35 ± 4,98*	*0,007
Nombre de paillettes utilisées	3,57 ± 2,53			2,76 ± 2,14			2,28 ± 3,2		
Nombre de follicules matures	1,33 ± 0,53	1,31 ± 0,50	0,83	6,19 ± 4,33	6,51 ± 4,378	0,681	7,27 ± 4,84*	5,43 ± 3,7*	*0,034
Nombre d'ovocytes matures				2,19 ± 2,4	3,31 ± 3,18	0,116	3,82 ± 3,32	2,89 ± 2,58	0,147
Nombre de zygote à 2PN				35,94%	49,01%	0,067	51,05%	54,38%	0,4
Taux de fécondation				2,14 ± 2,43	3,23 ± 3,14	0,112	3,75 ± 3,3	2,84 ± 2,56	0,152
Nombre d'embryons diploïdes				0,15 ± 0,37	0,59 ± 1,16	0,097	0,75 ± 1,22	0,35 ± 0,72	0,066
Nombre d'embryon grade A classification ASEBIR				0,45 ± 1,57	0,55 ± 0,87	0,067	0,35 ± 0,78	0,41 ± 0,67	0,317
Nombre d'embryon grade B classification ASEBIR				0,6 ± 1,79*	1,13 ± 1,67*	*0,027	1,10 ± 1,48	0,76 ± 0,98	0,456
Nombre d'embryon grade A+B classification ASEBIR				1,29 ± 1	1,56 ± 0,99	0,216	1,66 ± 0,83	1,41 ± 0,93	0,140
Nombre d'embryons transférés frais				0,29 ± 0,90	0,26 ± 0,98	0,86	0,63 ± 2,2	0,51 ± 1,3	0,699
Nombre d'embryons congelés				0*	0,14 ± 0,59*	*0,027	0,34 ± 1,98	0,24 ± 0,64	0,315
Nombre d'embryons transférés congelés				4 (19%)	95 (26,7%)	0,44	30 (25,6%)	6 (16,2%)	0,238
Nombre de grossesses débutantes	9 (12,7%)	317 (21,7%)	0,07	2 (10%)	86 (24,2%)	0,182	27 (23,5%)	6 (16,2%)	0,35
Nombre de grossesses cliniques	6 (8,8%)*	307 (21,1%)*	*0,02	1 (5%)	78 (22%)	1	26 (22,6%)	6 (16,2%)	0,4
Nombre de grossesses évolutives	6 (8,8%)*	281 (19,3%)*	*0,03	1 (5%)	78 (22%)	0,092	25 (21,9%)	6 (16,2%)	0,45
Nombre d'accouchements	6 (8,8%)*	277 (19%)*	*0,04	0	6	1	3	2	0,6
Nombre de grossesses en transfert d'embryons congelés				2	92	0,1	28	8	0,77
Nombre de grossesse cumulé (frais + congelé)				1	81	0,06	27	7	0,6
Nombre d'accouchement cumulé (frais + congelé)				1	88	0,092	31	7	0,45
Nombre d'enfant nés	6*	297*	*0,02	0	5	1	4	0	0,57
Nombre de naissances multiples	0	18	1	0	5	1	4	0	0,57
Santé à la naissance	100%	87%	1	100%	98,90%	0,1	83,90%	87,50%	1

**Tableau 3 : Résultats des réutilisations des paillettes de spermatozoïdes congelés selon la technique d'AMP**

Résultats : Moyenne ± écarts-types

\* résultats significatifs

## **V. Discussion**

Il s'agit à notre connaissance de la seule étude comparant les paramètres spermatiques et les résultats d'utilisation en AMP du sperme congelé chez des patients atteints de cancer, avec ceux du sperme congelé de donneur. Nous confirmons l'altération significative des paramètres spermatiques chez les patients atteints de cancer, et nous montrons que l'utilisation en AMP des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer donne des taux de grossesses cliniques et de naissance inférieurs à ceux des spermatozoïdes de donneurs en IUI. La qualité embryonnaire est inférieure en FIV dans le groupe cancer par rapport aux donneurs et il existe une tendance à de moins bons taux de grossesses. Les résultats en ICSI ont tendance à être meilleurs qu'en FIV dans le groupe cancer (différences non statistiquement significatives).

### **1. Principales forces de l'étude**

Nous avons étudié une importante cohorte de patients sur une large période d'étude (20 ans). Les résultats dans le groupe cancer ont été comparés à une population de référence (donneurs de sperme) dans le même laboratoire et durant la même période. Nous avons ainsi limité les biais liés à la variabilité inter-laboratoire. Les analyses des paramètres du sperme sont standardisées pour le même laboratoire et les stratégies de prise en charge en AMP sont homogènes en concertation clinico-biologique. Nous avons étudié les paramètres féminins confondants et les avons pris en compte. Les tentatives d'AMP ont été réalisées avec paillettes de spermatozoïdes congelés dans les deux groupes afin d'éviter le biais lié à la congélation.



## **2. Diminution significative des paramètres du sperme chez les patients atteints du cancer par rapport aux donneurs**

### **a. Hypothèses physiopathologiques de l'altération des paramètres du sperme**

L'altération de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes dans le cancer semble être en relation avec les désordres endocriniens et systémiques observés dans ces pathologies (28). Dans le lymphome de hodgkin, cette altération serait liée aux effets systémiques de la maladie comme les fortes fièvres (stress oxydant, taux accru de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  dans le sperme) (29,30). Dans le cancer du testicule, on note une infiltration testiculaire et une modification du microenvironnement testiculaire entraînant une altération de la spermatogenèse par effet paracrine des sécrétions tumorales (hormones (HCG, alpha-fetoprotéine) et cytokines) ; désordres endocriniens (diminution de la LH et de l'inhibine B augmentation du taux de FSH) ou mécanismes auto-immuns (rupture de la barrière hémato-testiculaire et présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). Il pourrait par ailleurs préexister chez certains patients une altération des cellules germinales, conduisant à la fois au cancer du testicule et à une altération de la spermatogenèse (anomalie génétique ou désordre hormonal *in utero*) (29).

### **b. Comparaison aux précédentes études dans la littérature**

Une étude préliminaire avait été menée dans notre centre entre 1995 et 2009 et retrouvait un profil d'altération des paramètres du sperme chez les patients atteints du cancer similaire à notre étude (10). De nombreuses autres études retrouvent l'altération de la numération des spermatozoïdes dans le cancer du testicule mais les résultats sont plus controversés concernant l'atteinte de la mobilité (3–14).

Kelleher *et al.* avaient mis en évidence en 2001 l'altération des paramètres du sperme des patients atteints du cancer par rapport aux donneurs de sperme. La concentration des spermatozoïdes était significativement diminuée dans le cancer par rapport aux donneurs et plus particulièrement dans le cancer du testicule. La mobilité était également diminuée dans le

cancer par rapport aux donneurs. Une autre étude plus récente retrouve une concentration en spermatozoïdes et un pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs plus bas dans le cancer du testicule par rapport aux autres cancers et à un groupe contrôle fertile. La concentration en spermatozoïdes était inférieure dans le lymphome de hodgkin par rapport aux autres cancers mais pas par rapport au groupe contrôle. Le pourcentage de formes typiques était plus bas dans le cancer du testicule et le lymphome de hodgkin par rapport aux autres cancers ; en revanche il n'existait pas de différence significative avec le groupe contrôle fertile (13).

En 2016, Auger *et al.* ont réalisé une large étude (4480 patients) qui constitue des données de références sur les paramètres du sperme des patients atteints du cancer par rapport aux donneurs. Il retrouve une concentration en spermatozoïdes 4 fois inférieure aux donneurs dans le cancer du testicule et les leucémies. Il retrouve également une diminution de la mobilité des spermatozoïdes dans le cancer par rapport aux donneurs et plus particulièrement dans les leucémies et les tumeurs cérébrales.

Dans notre étude, la concentration des spermatozoïdes est également près de 4 fois inférieure à celle des donneurs dans le cancer du testicule. La mobilité est significativement diminuée dans les autres cancers hématologiques par rapport au lymphome de hodgkin, les autres cancers ( $p < 0,01$ ) et les séminomes ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage de formes typiques est inférieur dans les autres cancers hématologiques par rapport au lymphome de hodgkin et les cancers du testicule ( $p < 0,01$ ). Ces résultats pourraient correspondre aux patients atteints de leucémie aigue comme dans l'étude d'Auger mais nous manquons de détails sur les pathologies dans ce groupe.

Plus d'un quart des patients atteints du cancer ont une numération en spermatozoïdes inférieure aux normes de l'OMS 2010 et la mobilité progressive (a+b) était diminuée pour près de la moitié d'entre eux. Cependant, lorsque l'on compare ces résultats à la population des donneurs, seulement 16,8% des patients atteints du cancer ont une mobilité inférieure au 5<sup>e</sup> percentile des donneurs. La mobilité dans le groupe cancer paraît donc impactée plus modérément lorsque l'on compare ces résultats à notre population de référence.

### **3. Taux de réutilisation corrélés à l'altération initiale des paramètres**

Les taux de réutilisation sont faibles comme dans la littérature entre 16,3% (6) et 2,46% (14) (**Tableau 4**). Les patients qui réutilisent le plus sont ceux qui avaient les paramètres du sperme les plus altérés au moment de la congélation (33% des cycles étaient réalisés après cancer du testicule et 28% après lymphome de hodgkin).

### **4. Diminution des taux de grossesse clinique dans les cancers par rapport aux donneurs**

On observe une diminution significative des taux de grossesses en IIU dans le groupe cancer par rapport au groupe donneurs ; nous observons également une tendance à une chute des taux de grossesses entre les grossesses débutantes et les grossesses cliniques dans les cancers mais pas chez les donneurs. Cela pourrait s'expliquer par la diminution de la qualité embryonnaire qui arrêterait leur développement à des stades très précoces dans les cancers. Ces résultats pourraient refléter le taux élevé d'anomalies nucléaires observé chez les patients atteints du cancer avant traitement (2,16,17).

#### **a. Impact du contenu nucléaire des spermatozoïdes**

Il existe une altération du contenu nucléaire des spermatozoïdes avant traitement du cancer. Dans la littérature, on retrouve une augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes avant traitement du cancer par rapport au groupe contrôle (méthode SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay)) (28,30) et plus particulièrement dans le cancer du testicule par méthode TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling) (2). Deux études récentes ont montré qu'il existait un taux d'aneuploïdie plus élevé dans les spermatozoïdes analysés avant traitement du cancer par rapport aux spermatozoïdes analysés à 24 mois de l'arrêt du traitement dans les lymphomes et le cancer du testicule. Il existe également un taux d'aneuploïdie plus élevé dans les spermatozoïdes analysés avant traitement du cancer du testicule par rapport au groupe contrôle (16,17).

## **b. Impact du type de cancer**

Dans notre étude, pour les lymphomes non hodgkiniens, les taux de fécondation et de grossesses ont tendance à être plus bas par rapport aux autres cancers cependant il existe un facteur féminin confondant car le nombre d'ovocytes matures était plus bas dans ce groupe.

## **c. Impact de la technique d'AMP**

Auger *et al.* avaient étudié les possibilités de réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer par rapport aux donneurs de sperme en fonction du rendement en spermatozoïdes progressifs à la décongélation. Selon cette étude, l'ICSI était nécessaire dans plus de 50% des cas voir 85% dans le cancer du testicule. En revanche l'ICSI était nécessaire seulement dans 18% des cas chez les donneurs et 54% des paillettes pouvaient être utilisées en IIU.

Dans notre étude, nous retrouvons le même profil de réutilisation des paillettes de spermatozoïdes dans le cancer (55,7% d'ICSI) et chez les donneurs (79,2% d'IIU). Dans le cancer du testicule l'ICSI était utilisé dans 75,7% des cas.

Nous avons montré dans cette étude que les taux de grossesses en IIU sont significativement inférieurs dans le cancer par rapport aux donneurs. Cela confirme le fait qu'il existe de moins bons résultats lors de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer même lorsque les paramètres du sperme et la qualité des paillettes sont satisfaisants au moment de la congélation.

Dans notre laboratoire, il était nécessaire d'avoir au moins un million de spermatozoïdes mobiles progressifs après décongélation pour envisager une insémination intra-utérine (IIU) ou une fécondation in vitro classique (FIV). En dessous d'un million, nous avons recours à l'utilisation de plusieurs paillettes ou à une fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI). Certains auteurs recommandent l'IIU lorsqu'il existe un rendement supérieur à 4 voir 5 millions de spermatozoïdes mobiles progressifs (15) notamment lorsqu'il existe une altération de la qualité des spermatozoïdes (téatospermie) (31). Le nombre de paillettes congelées avant traitement du cancer présentant un rendement après décongélation supérieur à 4 millions de

spermatozoïdes progressifs semble très limité. Cela nécessiterait dans la majorité des cas la décongélation d'un plus grand nombre de paillettes. Le nombre de paillettes disponibles étant limité, cette stratégie ne semble pas adaptée à la réutilisation de paillettes conservées dans le cadre du cancer.

Les résultats en FIV montrent une qualité embryonnaire significativement inférieure dans le groupe cancer par rapport au groupe donneur ainsi qu'une tendance à de moins bon taux de grossesses et de fécondation.

Nous n'avons pas eu la possibilité de comparer les résultats en ICSI par rapport aux donneurs car il existait trop de facteurs féminins confondants. Une étude récente a montré que les principales indications d'ICSI lorsqu'il n'existait pas de facteurs masculins d'infertilité étaient : moins de 20% de taux de fécondation dans un cycle FIV antérieur, des échecs d'implantations répétitifs ( $\geq 3$  fois), un âge maternel avancé ( $\geq 40$  ans), la présence d'endométriome le jour de l'extraction des ovocytes, un nombre d'ovocytes recueillis  $\leq 3$ , ou des ovocytes de mauvaise qualité. Chez ces couples, les taux de fécondation et la qualité embryonnaire était meilleurs en ICSI qu'en FIV mais les taux d'implantations et de grossesses restaient supérieurs en FIV par rapport à l'ICSI (32). Dans notre étude, les femmes étaient significativement plus âgées et avaient un nombre d'ovocytes matures significativement plus bas dans le groupe donneur par rapport au groupe cancer ce qui pourrait expliquer que l'on observe une tendance à des moins bons résultats en ICSI par rapport à la FIV dans le groupe donneur.

Dans la littérature, on retrouve des taux de grossesses cliniques en ICSI entre 26 et 56,8% lors de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer (**Tableau 4**) (3–8,10–12,14,18–20,22). Meseguer *et al.* ont comparé en 2006 les résultats des ICSI réalisées avec paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer par rapport à celles réalisées avec des spermatozoïdes congelés pour infertilité tubaire. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge des femmes et les résultats des cycles d'AMP. Garcia *et al.* ont comparé en 2015 les résultats en ICSI lors de la réutilisation de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer par rapport aux réutilisations de spermatozoïdes congelés chez des patients non cancéreux normospermique (21). Les femmes étaient significativement plus âgées dans le groupe non cancéreux que dans le groupe cancer mais il n'y avait pas de différence significative des taux de FSH et du compte des

follicules antraux entre les femmes de ces deux groupes. Les taux de naissances vivantes étaient significativement plus élevés chez les patients du groupe cancer par rapport aux non cancéreux. La littérature reste controversée, cependant la majorité des études recommande l'utilisation de l'ICSI en première intention lorsque une fécondation in vitro est nécessaire (3,6,7,12,18,19). Nos résultats confirment cette tendance à de meilleures chances de grossesses en ICSI. Ceci permettrait d'une part de limiter la quantité de paillettes de spermatozoïdes stockées et d'autre part de sélectionner plus aisément le recueil ayant la meilleure qualité nucléaire de spermatozoïdes (analyse de la fragmentation de l'ADN et du taux d'aneuploïdie) sans souci d'économie de paillettes. Ceci permettrait ainsi d'augmenter les chances de grossesses lors de leur réutilisation.

## **5. Limites de l'étude**

Les effectifs étaient insuffisants pour permettre un appariement sur les facteurs féminins confondants en ICSI et avoir une puissance statistique suffisante. Le délai d'abstinence au moment du recueil de sperme n'a pas toujours été respecté dans le groupe cancer et pourrait introduire un biais pré-analytique.

## **VI. Conclusion**

Les paramètres spermatiques et les résultats en AMP chez les patients ayant congelé des spermatozoïdes avant traitement du cancer sont significativement inférieurs à une population de donneurs de sperme, sauf en ICSI. L'altération de la qualité des spermatozoïdes congelés avant le traitement du cancer pourrait expliquer les résultats inférieurs en IIU dans le cancer par rapport aux donneurs. L'ICSI est recommandée dans la majorité des cas pour la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer.

Etude	Année	Pays	Pathologies étudiées	Depalo et al.	Muller et al.	Botchan et al.	Bizet et al.	Freour et al.	Igor Ciba et al.	Ariel Hourvitz et al.	van casteren et al.	Meseguer et al.	Revel et al.	Tyde Schmidt et al.	Agarwal et al.	Ragni et al.	Kelleher et al.
Nombre de patient pour congelations de spermatozoïdes	2016	Italie	diverse	778													
Période d'étude	1999-2015																
Durée de l'étude	16 ans																
Taux de réutilisation	2,46%																
Nombre de couple étudié	19																
Durée moyenne de stockage	Cancer du testicule= 3,35+/-3,24 Lymphomes=4,5+/-3,99 Autres=2,6+/-1,5																
Nombre de cycle	20																
IUI cycles	/																
IVF cycles	15%																
ICSI cycles	80%																
Taux de fécondation en FIV	Cancer du testicule= 35,42% Lymphomes=50% Autres=71,43%																
Taux de fécondation en ICSI																	
Taux de grossesse clinique en IUI	/																
Taux de grossesse en FIV	Cancer du testicule=37,5% Lymphomes=33,3% Autres=0%																
Taux de grossesse clinique en ICSI																	
Taux de naissance cumulé par couples	/																
Nombre de naissance	7																

**Tableau 4 :** Revue de la littérature récente des réutilisations de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer

## VII. Références

1. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol.* août 2007;52(2):355-67.
2. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* 1 sept 2013;100(3):673-680.e2.
3. Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Pierro I, Conway AJ, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2001;16(12):2632-9.
4. Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer.* 1 avr 2003;97(7):1624-9.
5. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril.* févr 2004;81(2):342-8.
6. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril.* mars 2006;85(3):640-5.
7. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril.* sept 2008;90(3):557-63.
8. van Casteren NJ, van Santbrink EJP, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* déc 2008;90(6):2245-50.
9. Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment Semen Parameters in Men With Cancer. *J Urol.* 1 févr 2009;181(2):736-40.
10. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online.* mars 2012;24(3):321-30.
11. Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years' experience. *Int J Clin Oncol.* déc 2012;17(6):598-603.
12. Botchan A, Karpol S, Lehavi O, Paz G, Kleiman SE, Yogev L, et al. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. *Asian J Androl.* mai 2013;15(3):382-6.



13. Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R, Fiori C, Sebastianelli A, Salacone P, et al. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. *Andrologia*. 1 avr 2016;48(3):333-40.
14. Depalo R, Falagario D, Masciandaro P, Nardelli C, Vacca MP, Capuano P, et al. Fertility preservation in males with cancer: 16-year monocentric experience of sperm banking and post-thaw reproductive outcomes. *Ther Adv Med Oncol*. nov 2016;8(6):412-20.
15. Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl* [Internet]. 18 févr 2016 [cité 7 août 2017]; Disponible sur: <http://www.hal.inserm.fr/inserm-01282432/document>
16. Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, Borye R, Thomas C, Auger J, et al. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. *Fertil Steril*. févr 2017;107(2):341-350.e5.
17. Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril*. mars 2017;107(3):580-588.e1.
18. Schmidt KLT, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Andersen AN. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2004;19(12):2806-10.
19. Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, et al. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril*. juill 2005;84(1):118-22.
20. Crha I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubesova B, Hudecek R, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril*. juin 2009;91(6):2344-8.
21. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 1 juin 2015;9(2):208-14.
22. Muller I, Oude Ophuis RJA, Broekmans FJM, Lock TMTW. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reprod Biomed Online*. févr 2016;32(2):147-53.
23. Organisation WH. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press; 1999. 150 p.
24. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2010;16(3):231-45.

25. David G, Bisson JP, Czyglik F, Jouannet P, Gernigon C. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. 1) Propositions pour un système de classification. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1975;4(suppl 1):17–36.
26. Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl.* 1 oct 1988;11(5):379-94.
27. Alpha Scientists in Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online.* 1 juin 2011;22(6):632-46.
28. Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* mars 2001;75(3):469-75.
29. Agarwal A, Allamaneni SSR. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):9-12.
30. Ståhl O, Eberhard J, Cavallin-Ståhl E, Jepson K, Friberg B, Tingsmark C, et al. Sperm DNA integrity in cancer patients: the effect of disease and treatment. *Int J Androl.* 1 déc 2009;32(6):695-703.
31. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 1 sept 2004;19(9):2060-5.
32. Kim JY, Kim JH, Jee BC, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Can intracytoplasmic sperm injection prevent total fertilization failure and enhance embryo quality in patients with non-male factor infertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 juill 2014;178:188-91.

[www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synth%C3%A8se%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides\\_2016.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synth%C3%A8se%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides_2016.pdf)

[www.e-cancer.fr/content/download/142032/1767852/file/Synthese-Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-hemopathies-malignes\\_2016.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/142032/1767852/file/Synthese-Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-hemopathies-malignes_2016.pdf)

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&dateTexte=20040807>

[https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000035138350](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035138350)

## VIII. Article en anglais

Draft Manuscript Submitted to Human Reproduction for Peer Review



Draft Manuscript For Review. Reviewers should submit their review at  
<http://mc.manuscriptcentral.com/humrep>

### Lower assisted reproductive technologies outcomes obtained with sperm banked before cancer treatment compared to those with donor sperm

Journal:	<i>Human Reproduction</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	JOS, Sarah-Lyne; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS paci, marine; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS; Aix-Marseille Université Faculté de Médecine, INSERM, GMGF UMR_S910 Loundou, Anderson; Aix-Marseille Université Faculté de Médecine, Département de santé publique, unité de recherche Metzler-Guillemain, Catherine; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS; Aix-Marseille Université Faculté de Médecine, INSERM, GMGF UMR_S910 Courbiere, Blandine; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS; Aix-Marseille Université Faculté de Médecine, CNRS, IRD, IMBE UMR 7263 Salas-Magnan, Jacqueline; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS Perrin, Jeanne; AP-HM La Conception, Laboratoire de Biologie de la Reproduction CECOS; Aix-Marseille Université Faculté de Médecine, CNRS, IRD, IMBE UMR 7263
Keywords:	fertility preservation, cancer, sperm donor, sperm banking, ASSISTED REPRODUCTION
Subject Section:	Reproductive Biology

<http://humrep.oupjournals.org>

**Title: Lower assisted reproductive technologies outcomes obtained with sperm banked before cancer treatment compared to those with donor sperm**

**Running title:** Fertility preservation in males with cancer

**Authors:**

SL Jos (1)\*, M Paci (1)(2), A Loundou (4), C Metzler-Guillemain (1)(2), B Courbiere (1)(3), J Saïas-Magnan (1), J Perrin (1)(3)

**Author affiliations and addresses:**

- 1) Centre clinico-biologique d'Assistance Médicale à la Procréation-CECOS, AP-HM La Conception University Hospital, Pole Femmes-Parents-Enfants, Marseille Cedex 05, France
- 2) Aix Marseille Université, INSERM, GMGF UMR\_S910, 13397, Marseille, France
- 3) Aix Marseille Univ, CNRS, IRD, Avignon Univ, IMBE UMR 7263, 13397, Marseille, France
- 4) Département de santé publique, unité recherche, Aix Marseille Université, 13397, Marseille, France

\*sarahlynejos@gmail.com

## **ABSTRACT**

### **STUDY QUESTION**

Do semen parameters of cancer patients and assisted reproductive technologies (ART) outcomes with sperm banked before cancer treatment differ from those of a reference population of fertile men?

### **SUMMARY ANSWER**

Semen parameters of cancer patients and ART outcomes with sperm banked before cancer treatment are significantly different from those of a sperm donor population.

### **WHAT IS KNOWN ALREADY**

The quality and quantity of sperm banked before cancer treatment affect the chance of ART success when such banked sperm is used. However, a limited number of studies have analysed ART outcomes with straws banked prior to cancer treatment compared to those from a reference population.

### **STUDY DESIGN, SIZE, DURATION**

This monocentric, observational, retrospective study was conducted over a 20-year period at CECOS (Center for the Study and Conservation of Eggs and Human Sperm), University Hospital Center, Marseille, France.

### **PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS**

We included 1,927 cancer patients referred for sperm banking and 217 sperm donors between January 1995 and December 2015 from the CECOS database. We also included 210 ART cycles involving 91 cancer patients who banked sperm before gonadotoxic treatment and 1,920 ART cycles performed with sperm donors.

### **MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE**

All semen parameters before banking were significantly lower in the cancer group than in the donor group ( $p < 0.001$ ). After intrauterine insemination (IUI), clinical pregnancy, ongoing pregnancy and delivery rates were significantly lower in the cancer group (8.8%, 8.8% and 8.8%, respectively) than in the donor group (21.1%, 19.3% and 19.0%, respectively) ( $p < 0.05$ ). After in vitro fertilization (IVF), embryo quality was significantly lower in the cancer

group (mean number of A+B embryos obtained (ASEBIR classification):  $0.6 \pm 1.79$ ) compared to the donor group ( $1.13 \pm 1.67$ ) ( $p < 0.05$ ). However, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes were satisfactory in the cancer group.

### **LIMITATIONS, REASON FOR CAUTION**

A large, multicentre study is needed to confirm these findings.

### **WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS**

To the best of our knowledge, this is the only study comparing the semen parameters and ART outcomes of sperm banked from cancer patients with that from donors. We confirmed the significant alterations in semen parameters in cancer patients and showed that the use of sperm banked before cancer treatment in ART results in lower clinical pregnancy and live birth rates than the use of sperm donors in IUI. ICSI is recommended in most cases for the use of sperm banked before cancer treatment.

### **STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S)**

This work was performed with support from the A\*MIDEX project « CREER » (n°ANR-11-IDEX-0001-02) funded by the « Investissements d’Avenir » French Government programme, managed by the French National Research Agency (ANR).

None of the authors has a conflict of interest to declare.

**Key words:** fertility preservation, cancer, ART, sperm donor, sperm banking

## INTRODUCTION

The 5-year standardized net survival of cancer patients in France has been increasing in recent years (96% in testicular cancer and 83% in Hodgkin's lymphoma (HL); National Institute of Cancer (INCa), 2016 [solid tumors](#) - [hematological malignancies](#)). The quality of life post-cancer has become an important issue in patient care. The possibility of being a parent is one of the major factors affecting quality of life. However, many cancer treatments carry a risk of impaired fertility. The probability of obtaining normal sperm after cancer treatment depends on the initial semen parameters and the type of treatment received (Trottmann *et al.*, 2007; Bujan *et al.*, 2013). Otherwise, the use of sperm banked before cancer treatment offers a chance at paternity. In France, [the law of 6 August 2004](#) on the bioethics of the Public Health Code stipulates that "*With a view to the subsequent realization of medical assisted reproductive technology, all persons may benefit from the collection and conservation of their gametes or of its germinal tissue... when a medical management is likely to alter its fertility*".

The French Federation of CECOS (Center for Studies and Conservation of Eggs and Human Sperm) supports these patients by developing multidisciplinary platforms to foster relationships with oncologists. It coordinates the freezing and conservation of gametes and informs patients about the gonadotoxic and mutagenic risks of future treatment, the chance of recovering spermatogenesis and the potential to use banked sperm in assisted reproductive technologies (ART) after treatment. A control semen analysis is scheduled for one year after treatment discontinuation. In the case of azoospermia or oligospermia, a second control semen analysis is performed after an additional year. In the case that spermatogenesis does not resume, the use of banked sperm straws in ART is proposed if a child is desired and the patient is in clinical remission/stable disease.

Data from the literature suggest alterations in the semen parameters of cancer patients before starting treatment; these changes are variable and depend on the specific pathology. Several studies have shown greater alterations in patients with testicular cancer and HL compared to those with other types of cancer (Kelleher *et al.*, 2001; Ragni *et al.*, 2003; Agarwal *et al.*, 2004; Meseguer *et al.*, 2006; van Casteren *et al.*, 2008; Hourvitz *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2009; Bizet *et al.*, 2012; Freour *et al.*, 2012; Botchan *et al.*, 2013; Caponecchia *et al.*, 2016; Depalo *et al.*, 2016).

The quality of sperm in cancer patients needs to be assessed not only according to specific pathology but also in relation to a reference population.

A recent study clearly showed alterations in the semen parameters of all cancer patients compared to a control group of sperm donors (Auger *et al.*, 2016).

The quality of sperm banked before cancer treatment affects the chance of ART success when such banked sperm is used. However, data on sperm quality are scarce in the literature. Recent studies suggested an alteration in the nuclear quality of sperm in cancer patients prior to the initiation of gonadotoxic therapy, particularly in patients with testicular cancer or HL (Bujan *et al.*, 2013; Martinez *et al.*, 2017; Rives *et al.*, 2017).

A limited number of studies have analysed ART outcomes after using straws banked prior to cancer treatment. The literature remains controversial on the most appropriate ART technique for the use of this type of sperm. ART outcomes are rather heterogeneous according to the centre, and most outcomes have not been compared to those in a reference population (Kelleher *et al.*, 2001; Ragni *et al.*, 2003; Agarwal *et al.*, 2004; Schmidt *et al.*, 2004; Revel *et al.*, 2005; Meseguer *et al.*, 2006; van Casteren *et al.*, 2008; Hourvitz *et al.*, 2008; Crha *et al.*, 2009; Bizet *et al.*, 2012; Freour *et al.*, 2012; Botchan *et al.*, 2013; García *et al.*, 2015; Depalo *et al.*, 2016; Muller *et al.*, 2016).

The objective of this study was to evaluate the semen parameters of cancer patients and the ART outcomes with sperm banked before cancer treatment compared to those in a population of sperm donors.

## **MATERIALS AND METHODS**

We conducted a monocentric, observational, retrospective study over a period of 20 years at CECOS, La Conception University Hospital, Marseille, France.

### **Populations**

Two groups of men in the CECOS databased were included: patients with cancer (cancer group) and sperm donors (donor group) between January 1995 and December 2015.



Cancer Group Inclusion Criteria: patients with cancer who were referred to CECOS for sperm banking before initiating gonadotoxic cancer treatment.

Cancer Group Exclusion Criteria: patients who had started gonadotoxic treatment at the time of banking; sperm banked from testicular or urine specimens; and patients unable to bank sperm due to semen collection failure.

Donor Group Inclusion Criteria: healthy fertile patients aged 18 to 45 years who were candidates for sperm donation and had banked sperm from ejaculated semen for gamete donation.

Donor Group Exclusion Criteria: men excluded from donating due to unsatisfactory results on the clinical-biological assessment and anamnesis conducted before the donation to check the state of health of the donors.

### **ART cycles**

Two groups of ART cycles between January 1995 and December 2015 were extracted from the registers of the ART centre of La Conception University Hospital, Marseille: patients with cancer (cancer group) and sperm donors (donor group).

Cancer Group Inclusion Criteria: ART cycles performed with sperm banked from ejaculated semen before initiating gonadotoxic cancer treatment.

Cancer Group Exclusion Criteria: ART cycles performed from sperm banked after initiating gonadotoxic treatment; cycles performed with sperm banked from testicular or urine specimens; and cycles performed at another ART centre.

Donor Group Inclusion Criteria: ART cycles performed with ejaculated sperm banked from donors.

Donor Group Exclusion Criteria: ART cycles performed at another ART centre.

The usage rate of banked sperm was calculated based on the number of patients who used their banked sperm compared to the number of patients who banked sperm between January 1995 and December 2015.

### **Analysis of semen parameters**

Semen was collected by masturbation in the CECOS laboratory. In certain cases, semen was collected in a hospital room and then brought to the CECOS laboratory in less than 30 minutes.

The abstinence period was between 2 and 7 days whenever possible. Semen analysis was performed according to the recommendations of the World Health Organization (Organisation, 1999; Cooper *et al.*, 2010) after 30 minutes of liquefaction at 37 °C.

### **Sperm freezing and thawing**

Semen collections with extreme oligospermia, total asthenospermia or total necrospermia were not banked.

Each semen collection was diluted in a cryoprotectant medium according to the manufacturer's recommendations (Spermfreeze, JCD, La Mulatière, France). As recommended by the French CECOS Federation, the sperm preparation was transferred to straws with a capacity of 250 microliters before 2004 (Cryo Bio System, Saint Ouen sur Iton, France) and to high-security straws with a 300-microliter capacity starting in 2004 (Cryo Bio System).

The straws were suspended in nitrogen vapour before being immersed and stored in liquid nitrogen at -196 °C.

A thawing test was performed for each sperm banking. The thawing test was considered positive if motile sperm were recovered and negative if no motile sperm were recovered despite the use of pentoxifylline. If the thawing test was positive, banking was considered valid, and the straws could be used for ART. If the thawing test was negative, banking was deemed invalid, and the straws could not be used.

When the straws were used for ART, they were thawed by rapid heating to 37 °C in a sterile compress, and sterile culture medium was then added in a dropwise manner to remove the cryoprotectant. A washing step was performed, followed by selection of the sperm by swim-up or direct drop-down of the pellet for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). The number

of progressive sperm in the preparation was evaluated with or without pentoxifylline depending on the yield of the straw.

### **Assisted reproductive technologies techniques**

The specific ART technique was selected by the clinical-biological team of the ART centre. At least one million progressive sperm after thawing were necessary to consider intrauterine insemination (IUI) or conventional in vitro fertilization (IVF). For straws with less than one million progressive sperm, we thawed multiple straws or used ICSI.

Sperm preparation, oocyte analysis, fertilization, microinjection, embryo culture and embryo freezing techniques were conducted by experienced technicians in accordance with standardized procedures that respected the international recommendations in force at the time of the treatment.

The embryo transfer and freezing strategy was discussed by the clinical-biological team according to a standardized protocol ([ART clinical and biological practice guidelines](#)).

Early pregnancy was defined as serum HCG > 100 IU at 14 days after IUI or embryo transfer. Clinical pregnancy was defined as the presence of at least one embryo with cardiac activity by ultrasound at 6 weeks. Ongoing pregnancy was defined as the presence of a live foetus at 22 weeks gestation. Live birth was defined as expulsion from the mother's body of a product with signs of life (cardiac activity, umbilical cord pulsation or voluntary muscle movements) weighing more of 500 g at more than 22 weeks gestation.

### **Data collected**

For the cancer group, the type of cancer was defined in accordance with the histology results or the oncologist's decision. Six subgroups of pathologies were defined: HL, non-Hodgkin's lymphoma (NHL), other haematological cancers (OH), testicular seminoma (S), non-seminomatous testicular tumour (NS) and other cancers (OC).

For both groups, we selected the best semen collection from each patient for the semen parameter analysis. The best collection per patient was defined as the one with the highest total number of progressive sperm (a+b) in the ejaculate.

For the semen parameter analysis, we considered the following variables: ejaculated volume (mL), sperm concentration ( $10^6/\text{mL}$ ), total number of sperm in the ejaculate ( $10^6/\text{ejaculate}$ ), progressive motility (a+b%), morphology (% of typical forms, David's classification (David *et al.*, 1975) with previously published modifications (Jouannet *et al.*, 1988)) and the total number of progressive sperm in the ejaculate ( $10^6/\text{ejaculate}$ ).

For the analysis of the ART cycle outcomes, we collected the following variables:

- For all cycles (cancer and donor): date, age of the woman on the day, and rank of the attempt; ART technique performed (IUI, IVF or ICSI); and numbers of early pregnancies, clinical pregnancies, ongoing pregnancies, and children born alive.
- For the cancer group only: age of the patient on the day of the attempt, type of cancer, and number of straws used per cycle.
- For each IUI: number of mature follicles.
- For each IVF or ICSI: numbers of oocytes collected, mature oocytes, zygotes at 2PN, diploid embryos, grades A and B embryos (Istanbul consensus workshop on embryo assessment, ASEBIR 2011) (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011), embryos transferred, embryos frozen, frozen embryos transferred, and pregnancies after transfer of frozen embryos.

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS, Inc., Cary, NC, USA) and the GGLOT package of R. Quantitative variables are presented as the mean  $\pm$  SD or the median and interquartile range, and qualitative variables are presented as numbers and percentages. The relationship between two qualitative variables (percentage comparison) was assessed using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test if the theoretical numbers were less than 5. The relation between a quantitative variable and a qualitative variable with two modalities (mean comparison) was evaluated using Student's t-test for independent samples or the Mann-Whitney test if the distribution of the quantitative variable was not normal. Matching was performed using the Gmatch macro developed by Kosanke using the Greedy algorithm. For all tests, statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Patient characteristics

Among the 1,927 cancer patients referred to CECOS for sperm banking, we included 1,741 (90.3%) patients with banked sperm (**Figure 1**).

The number of patients sent for sperm banking increased five-fold in 20 years, from 36 patients in 1995 to 180 patients in 2015 (**Figure 2**). The main aetiologies were testicular cancer (n=754, 41%) and haematologic cancer (n=661, 36%). A detailed distribution of the cancer types in patients sent for sperm banking is presented in **Figure 3**.

In the donor group, we included 217 men who were approved for sperm donation after a medical examination and analysed the best semen collection from each donor.

### Semen parameters

For the cancer groups, sperm parameters were above the WHO threshold values in 1999 and 2010, except for motility, which was at or below the limit of normal. Details of the sperm parameters in the different cancer groups are presented in **Table I**.

For the donor group, the 5th percentile values were as follows: ejaculated volume, 1.48 mL; sperm concentration, 30.9 million/mL; total number of sperm in the ejaculate, 69.8 million/ejaculate; progressive sperm (a+b), 20%; and typical forms, 11%.

The semen parameters were significantly lower in the cancer group than in the donor group ( $p < 0.001$ ). All cancer subgroups had significantly lower semen parameters compared to the donor group ( $p < 0.001$ ), except for ejaculate volume (**Table I**).

The proportions of cancer patients below the 5th percentile for donor semen parameters and below the WHO 2010 thresholds were 44.3% and 29% for sperm concentration, 40.6% and 30.2% for total number of sperm in the ejaculate, 16.8% and 46.9% for progressive sperm (a+b) and 13.8% for the percentage of typical forms (WHO threshold not available for % of typical forms assessed with David classification).

### **ART cycles: Patient characteristics**

For the cancer group in the CECOS database, 348 ART cycles were performed involving 134 couples with sperm banked prior to initiating cancer treatment with a risk for gonadotoxicity. On average, 2.6 ART cycles were performed per couple. The usage rate of banked sperm was 7.7% (134/1,741).

In total, 131 ART cycles were performed at other ART centres and were not included in this study. The remaining 217 ART cycles were performed at our ART centre and were included. Seven ART cycles were excluded because sperm of testicular or urinary origin was utilized. We studied 210 ART cycles performed in 91 patients who had banked sperm from ejaculated semen prior to initiating gonadotoxic cancer treatment. The average shelf life of straws before use was 4 years. Patient age (mean  $\pm$  SD) at use was  $35.49 \pm 6.9$  years, and the age of the woman at use was  $32.17 \pm 4.5$  years.

Most cycles were performed after testicular cancer (70 cycles) or HL (58 cycles) (**Figure 4**).

For the donor group in the CECOS database, 1,920 ART cycles were performed at our ART centre with donor sperm and were included in this study.

### **ART cycles: Results**

In the cancer group, most straws were used for ICSI (55.7%), mainly in patients with testicular cancer (75.7%) or HL (55.2%). In contrast, in patients with NHL, IUI (62.5%) and IVF (18.8%) were more often performed.

In the donor group, most straws were used for IUI (79.2%) and IVF (18.9%).

The comparison of ART outcomes in both groups and according to pathology is presented in **Table II**. Embryo quality (embryo grade, ASEBIR classification) was significantly lower in the cancer group compared to the donor group ( $p < 0.01$ ). There was no significant difference in outcome of the attempts between the cancer group and the donor group.

The comparison of ART outcomes in both groups according to ART technique is presented in **Table III**. We analysed 72 IUI procedures in the cancer group and 1,521 in the donor group. There was no significant difference between groups regarding the age of the woman or the

number of mature follicles for IUI. Clinical and ongoing pregnancy rates and live birth rates per cycle were significantly lower in the cancer group than in the donor group ( $p < 0.05$ ).

We analysed 21 IVF procedures in the cancer group and 362 in the donor group. There was no significant difference between groups in the age of the woman or the number of mature oocytes. Embryo quality (grade A+B embryos, ASEBIR classification) was significantly lower in the cancer group than in the donor group ( $p < 0.05$ ). In addition, we observed a non-statistically significant tendency for lower fertilization rates and clinical pregnancy rates in the cancer group compared to the donor group.

We analysed 117 ICSI procedures in the cancer group and 37 in the donor group. The age of the woman was significantly higher in the donor group than in the cancer group. The number of mature oocytes was significantly lower in the donor group than in the cancer group. In the cancer group, we observed a non-statistically significant tendency towards better embryo quality and better pregnancy rates compared to the donor group. In the cancer group, the results tended to be better with ICSI than with IVF.

## **DISCUSSION**

To the best of our knowledge, this is the first study comparing semen parameters and ART outcomes for sperm banked from cancer patients and donors. We confirmed the significant impairment of semen parameters in cancer patients before treatment and showed lower clinical pregnancy and live birth rates with ART using sperm banked before cancer treatment than with IUI using donor sperm. Embryo quality after IVF was significantly lower in the cancer group compared to the donor group. ART outcomes after ICSI did not show any statistically significant difference in the cancer group compared to the donor group.

A strength of our study is that we analysed a large cohort of patients over a long period of time (20 years). The results in the cancer group were compared to those in a reference population (sperm donors) in the same laboratory and during the same period. We have thus limited biases related to inter-laboratory variability. Semen parameter analyses are standardized for the same laboratory, and the management strategies in ART were homogeneous due to the clinical-biological consultation. We studied and accounted for the

confounding parameters in the women. The ART attempts were performed with banked sperm in both groups to avoid the bias associated with freezing.

### **Significant decrease in sperm parameters in cancer patients compared to donors**

The alterations in the quality and quantity of sperm in the cancer group seem to be related to the endocrine and systemic disorders observed in patients with these pathologies (Kobayashi *et al.*, 2001). In HL, these changes in sperm parameters could be related to systemic effects of the disease, such as high fever (oxidative stress, increased semen levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$ ) (Agarwal and Allamaneni, 2005; Ståhl *et al.*, 2009). In testicular cancer, testicular infiltration and modification of the testicular microenvironment result in impaired spermatogenesis; paracrine signalling from the tumour (from cytokines and hormones such as HCG and alpha-fetoprotein); endocrine disorders (decreased LH and inhibin B and increased FSH); or autoimmune conditions (rupture of the blood-brain barrier and the presence of anti-sperm antibodies). Variations in germ cells may pre-exist in some patients, leading to both testicular cancer and altered spermatogenesis (genetic abnormality or hormonal disorder in utero) (Agarwal and Allamaneni, 2005).

A preliminary study was conducted in our centre between 1995 and 2009 and showed a profile of altered sperm parameters in cancer patients similar to that reported in our study (Bizet *et al.*, 2012). Numerous other studies have found sperm alterations in patients with testicular cancer, but the results are controversial regarding sperm motility (Kelleher *et al.*, 2001; Ragni *et al.*, 2003; Agarwal *et al.*, 2004; Meseguer *et al.*, 2006; van Casteren *et al.*, 2008; Hourvitz *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2009; Bizet *et al.*, 2012; Freour *et al.*, 2012; Botchan *et al.*, 2013; Caponecchia *et al.*, 2016; Depalo *et al.*, 2016).

In 2001, Kelleher *et al.* reported alterations in semen parameters in cancer patients compared to sperm donors. The sperm concentration was significantly decreased in the cancer patients compared to the donors, particularly in the comparison with patients with testicular cancer. Motility was also decreased in the cancer group compared to the donor group. A more recent study found that sperm concentration and the percentage of progressive sperm were lower in the testicular cancer group compared to the OC group and a fertile control group. The sperm concentration in the HL group was lower than that in the OC group but was not significantly different than that in the control group. The percentage of typical forms was lower in the



testicular cancer and HL groups than in the OC group; however, there was no significant difference compared to the fertile control group (Caponecchia *et al.*, 2016).

In 2016, Auger *et al.* conducted a large study (4480 patients) that provided reference data on sperm parameters of cancer patients compared to donors. Patients with testicular cancer or leukaemia regain a sperm concentration 4 times lower than that in donors. Furthermore, there was a decrease in sperm motility in the cancer group compared to the donor group, particularly when considering patients with leukaemia or brain tumours.

Our study confirmed these results: sperm concentration was nearly 4 times lower in patients with testicular cancer than in donors. Motility was significantly reduced in the OH group compared to the HL, OC ( $p < 0.01$ ) and seminoma groups ( $p < 0.05$ ). The percentage of normal forms was lower in the OH group compared to the HL and testicular cancer groups ( $p < 0.01$ ). These results could correspond with the data on patients with acute leukaemia in the Auger study, but we lacked details on the pathologies in this group.

More than a quarter of cancer patients had sperm counts below the 2010 WHO standards, and progressive motility (a+b) was decreased for almost half of them. However, only 16.8% of cancer patients had values below the 5th percentile for the donor population. Motility in the cancer group therefore appeared to be more moderately affected when these results were compared to our reference population.

#### **Use rates correlated with initial alterations in semen parameters**

In our study, the banked sperm use rate was low, as was previously reported (between 16.3% (Meseguer *et al.*, 2006) and 2.46% (Depalo *et al.*, 2016)) (**Table IV**). Patients who used the most banked straws had the most impaired sperm parameters at the time of freezing (33% of cycles were performed after testicular cancer and 28% after HL).

#### **Decreased clinical pregnancy rates in cancer patients compared to donors**

We observed a significant decrease in IUI pregnancy rates in the cancer group compared to the donor group and a decreasing trend in pregnancy rates between early pregnancies and clinical pregnancies in the cancer group but not in the donor group. This could be explained by the decreased embryo quality, which would impair and halt development at very early stages, in the cancer group. These results could be related to the higher abnormalities in the

sperm nuclear content in cancer patients before treatment (Bujan *et al.*, 2013; Martinez *et al.*, 2017; Rives *et al.*, 2017).

Indeed, the literature describes an increased sperm fragmentation index before cancer treatment with respect to the control group (sperm chromatin structure assay) (Kobayashi *et al.*, 2001; Ståhl *et al.*, 2009), particularly in patients with testicular cancer assayed by the TUNEL method (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling) (Bujan *et al.*, 2013). Two recent studies showed a higher rate of aneuploidy in sperm analysed before cancer treatment compared to that analysed 24 months after treatment discontinuation in patients with lymphoma or testicular cancer. A higher rate of aneuploidy in sperm analysed before testicular cancer treatment compared to the control group has also been reported (Martinez *et al.*, 2017; Rives *et al.*, 2017).

In our study, for patients with NHL, fertilization and pregnancy rates tended to be lower compared to those with OC, but there is a confounding female factor because the number of mature oocytes was lower in this group.

### **Impact of ART techniques**

Auger *et al.* analysed the potential for the use of sperm banked before cancer treatment compared to that from sperm donors as a function of the yield of progressive sperm upon thawing. This study predicted that ICSI would be needed in more than 50% of cases and in 85% of those with testicular cancer. In contrast, ICSI would be required in only 18% of donors, and 54% of the straws could be used for IUI.

In our study, we found the same pattern of sperm use in the cancer group (55.7% for ICSI) and the donor group (79.2% for IUI). Among patients with testicular cancer, ICSI was used in 75.7% of the cases.

We showed that IUI pregnancy rates were significantly lower in the cancer group compared to the donor group. This finding confirms that outcomes are worse with sperm banked in the context of cancer, even when semen parameters and straw quality are satisfactory at the time of banking.

In our laboratory, IUI or conventional IVF was only considered when at least one million progressive spermatozoa were obtained after straw thawing. For cases with less than one

million progressive sperm, we used multiple straws or ICSI. Some authors recommend IUI when more than 4 or 5 million progressive spermatozoa are obtained after thawing (Auger *et al.*, 2016), especially in cases of teratospermia (Wainer *et al.*, 2004). The number of straws banked before cancer treatment with a post-thawing yield greater than 4 million progressive spermatozoa seems very limited. In most cases, thawing a greater number of straws would be required. Since the number of available straws is limited, this strategy does not seem suitable for the use of straws banked in the context of cancer.

In our study, IVF resulted in significantly lower embryo quality in the cancer group compared to the donor group, and we observed a tendency towards lower pregnancy and fertilization rates. Unfortunately, we could not make conclusions regarding the ICSI results for cancer patients and donors due to confounding female factors. A recent study reported the following main indications for ICSI in cases with no male infertility factors: less than 20% fertilization rate in an earlier IVF cycle,  $\geq 3$  failures, advanced maternal age ( $\geq 40$  years), the presence of endometrioma on the day of oocyte extraction,  $\leq 3$  oocytes collected, or poor-quality oocytes. In these couples, fertilization rates and embryo quality were better with ICSI than with IVF (Kim *et al.*, 2014), but implantation and pregnancy rates remained higher with IVF than with ICSI. In our study, women were significantly older and had significantly fewer mature oocytes in the donor group than in the cancer group, which may explain the trend towards poorer outcomes with ICSI compared to IVF in the donor group.

In the literature, clinical pregnancy rates after ICSI with sperm banked in the context of cancer range from 26% to 56.8% (**Table IV**) (Kelleher *et al.*, 2001; Ragni *et al.*, 2003; Agarwal *et al.*, 2004; Schmidt *et al.*, 2004; Revel *et al.*, 2005; Meseguer *et al.*, 2006; van Casteren *et al.*, 2008; Hourvitz *et al.*, 2008; Crha *et al.*, 2009; Bizet *et al.*, 2012; Freour *et al.*, 2012; Botchan *et al.*, 2013; Depalo *et al.*, 2016; Muller *et al.*, 2016). In 2006, Meseguer *et al.* compared the results of ICSI performed with sperm banked in the context of cancer to those performed with sperm banked for tubal infertility and found no significant difference between the two groups regarding the age of the woman and the results of ART cycles. In 2015, Garcia *et al.* compared the results of ICSI performed with sperm banked in the context of cancer and that from non-cancerous normospermic patients (García *et al.*, 2015). Women were significantly older in the non-cancer group than in the cancer group, but there was no significant difference in FSH or antral follicle count between women in these two groups. Live birth rates were significantly higher in the cancer group than in the non-cancer group.

The literature remains controversial, but most studies describe the use of ICSI as first-line treatment when IVF is required (Kelleher *et al.*, 2001; Schmidt *et al.*, 2004; Revel *et al.*, 2005; Meseguer *et al.*, 2006; Hourvitz *et al.*, 2008; Botchan *et al.*, 2013). Our results confirmed this trend towards better chances of pregnancy with ICSI than with other ART techniques. This would make it possible to both limit the quantity of sperm stored and more easily select the collection with the best sperm nuclear quality (analysis of DNA fragmentation and aneuploidy rate) without considering conserving straws. This would increase the likelihood of achieving pregnancy with the use of banked sperm.

### **Study limitations**

Due to the low number of ICSI procedures with donor sperm, the statistical power was not sufficient to allow matching of female factors in ART with ICSI. The abstinence period at the time of sperm collection was not always respected in the cancer group and could have introduced a pre-analytic bias.

### **CONCLUSION**

Semen parameters and ART outcomes of cancer patients with sperm banked before cancer treatment were significantly lower than those of a sperm donor population, except when ICSI is performed.

Impairments in the quality of sperm banked prior to cancer treatment may account for the worse IUI results and the reduced IVF embryo quality in the cancer group compared to the donor group. ICSI is recommended in most cases for the use of sperm banked in the context of cancer.

## **AUTHORS' ROLES**

SLJ and JP designed the study. JS managed the CECOS database. CMG managed the sperm donors. All the authors participated in the fertility preservation and ART management of the patients. AL performed the statistical analysis. JP and SLJ drafted the manuscript. All authors made important contributions to data analysis and interpretation, reviewed the content and approved the final manuscript.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors thank all the staff at the CECOS of Marseille and the ART laboratory for valuable assistance in data collection.

## **FUNDING**

This work was conducted with support from the A\*MIDEX project « CREER » (n° ANR-11-IDEX-0001-02) funded by the « Investissements d'Avenir » French Government programme, managed by the French National Research Agency (ANR).

## **CONFLICTS OF INTEREST**

All the authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCE LIST

[www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synth%C3%A8se%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides\\_2016.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/140607/1746496/file/Synth%C3%A8se%20-%20Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-tumeurs-solides_2016.pdf)

[www.e-cancer.fr/content/download/142032/1767852/file/Synthese-Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-hemopathies-malignes\\_2016.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/142032/1767852/file/Synthese-Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-France-metropolitaine-1989-2013-hemopathies-malignes_2016.pdf)

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469&dateTexte=20040807>

[https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000035138350](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035138350)

Agarwal A, Allamaneni SSR. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;9–12.

Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, Mascha E. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004;**81**:342–348.

Alpha Scientists in Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online* 2011;**22**:632–646.

Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl* [Internet] 2016; Available from: <http://www.hal.inserm.fr/inserm-01282432/document>.

Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, Perrin J. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 2012;**24**:321–330.

Botchan A, Karpol S, Lehavi O, Paz G, Kleiman SE, Yogev L, Yavetz H, Hauser R. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. *Asian J Androl* 2013;**15**:382–386.

Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, Auger J, Berthaut I, Szyman E, Daudin M, *et al.* Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular

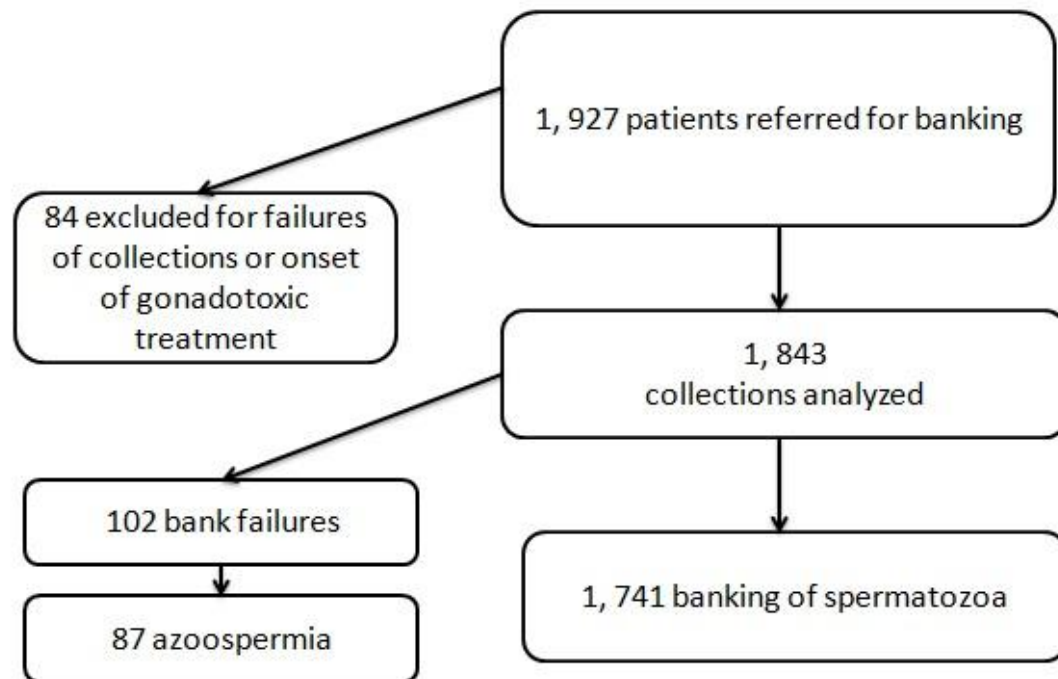
- germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril* 2013;**100**:673–680.e2.
- Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R, Fiori C, Sebastianelli A, Salacone P, Marcucci I, Tomassini S, Rago R. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. *Andrologia* 2016;**48**:333–340.
- Casteren NJ van, Santbrink EJP van, Inzen W van, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008;**90**:2245–2250.
- Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S von, Auger J, Baker HWG, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, *et al.* World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;**16**:231–245.
- Crha I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubesova B, Hudecek R, Jarkovsky J. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril* 2009;**91**:2344–2348.
- David G, Bisson JP, Czyglik F, Jouannet P, Gernigon C. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. 1) Propositions pour un système de classification. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1975;**4**:17–36.
- Depalo R, Falagario D, Masciandaro P, Nardelli C, Vacca MP, Capuano P, Specchia G, Battaglia M. Fertility preservation in males with cancer: 16-year monocentric experience of sperm banking and post-thaw reproductive outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2016;**8**:412–420.
- Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years' experience. *Int J Clin Oncol* 2012;**17**:598–603.
- García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015;**9**:208–214.
- Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril* 2008;**90**:557–563.

- Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl* 1988;**11**:379–394.
- Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Pierro I, Conway AJ, Handelsman DJ. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod Oxf Engl* 2001;**16**:2632–2639.
- Kim JY, Kim JH, Jee BC, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Can intracytoplasmic sperm injection prevent total fertilization failure and enhance embryo quality in patients with non-male factor infertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**178**:188–191.
- Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, Thomas AJ, Agarwal A. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2001;**75**:469–475.
- Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, Borye R, Thomas C, Auger J, Berthaut I, Brugnon F, Daudin M, Moinard N, *et al.* Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. *Fertil Steril* 2017;**107**:341–350.e5.
- Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril* 2006;**85**:640–645.
- Muller I, Oude Ophuis RJA, Broekmans FJM, Lock TMTW. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reprod Biomed Online* 2016;**32**:147–153.
- Organisation WH. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. 1999; Cambridge University Press.
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003;**97**:1624–1629.

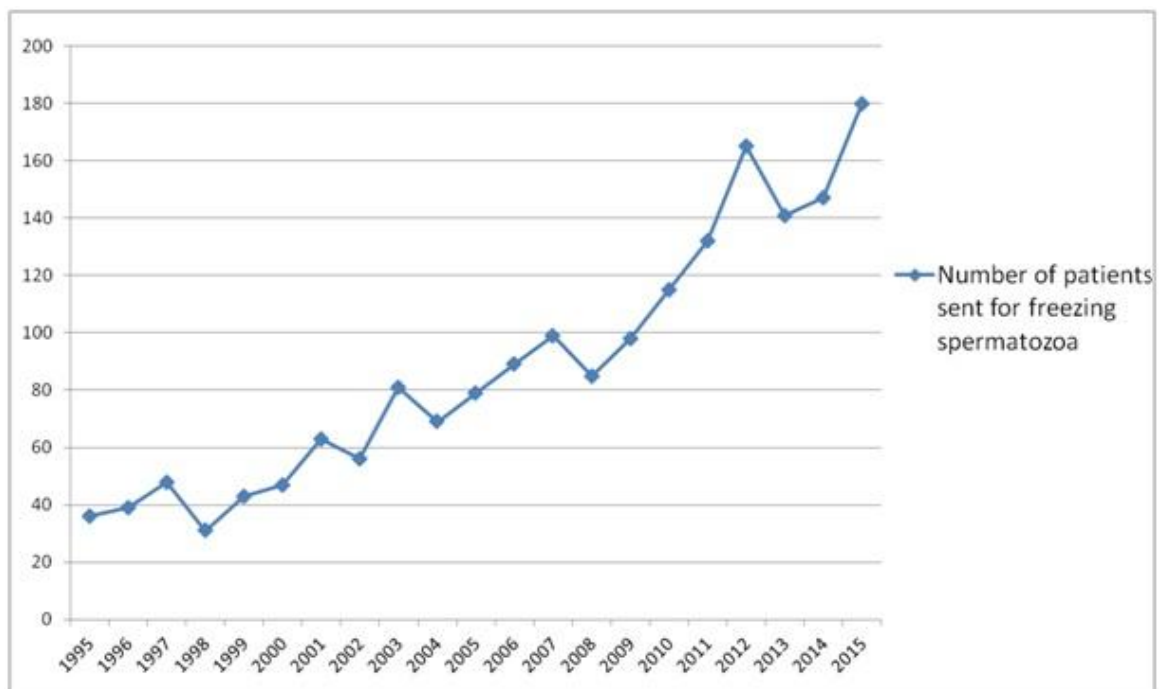


- Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, Gino H, Meirou D. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril* 2005;**84**:118–122.
- Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saias J, Brugnol F, Auger J, Berthaut I, Szerman E, Daudin M, *et al.* Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril* 2017;**107**:580–588.e1.
- Schmidt KLT, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Andersen AN. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod Oxf Engl* 2004;**19**:2806–2810.
- Ståhl O, Eberhard J, Cavallin-Ståhl E, Jepson K, Friberg B, Tingsmark C, Spanò M, Giwercman A. Sperm DNA integrity in cancer patients: the effect of disease and treatment. *Int J Androl* 2009;**32**:695–703.
- Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;**52**:355–367.
- Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004;**19**:2060–2065.
- Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment Semen Parameters in Men With Cancer. *J Urol* 2009;**181**:736–740.

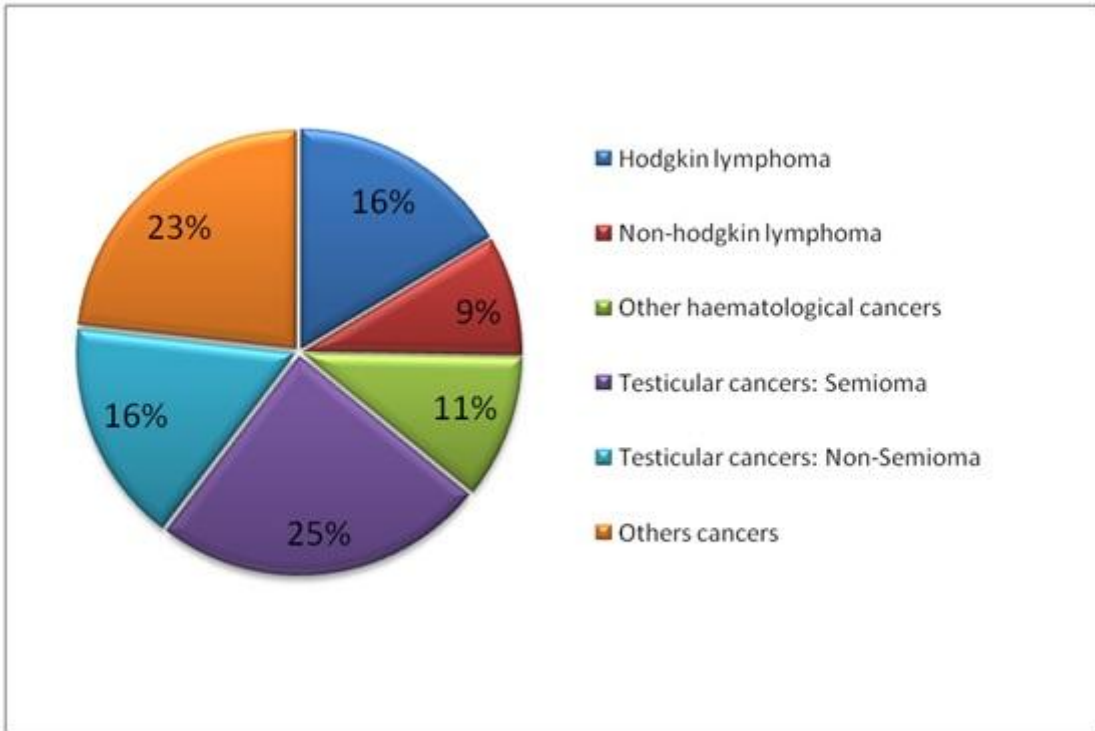
## FIGURES



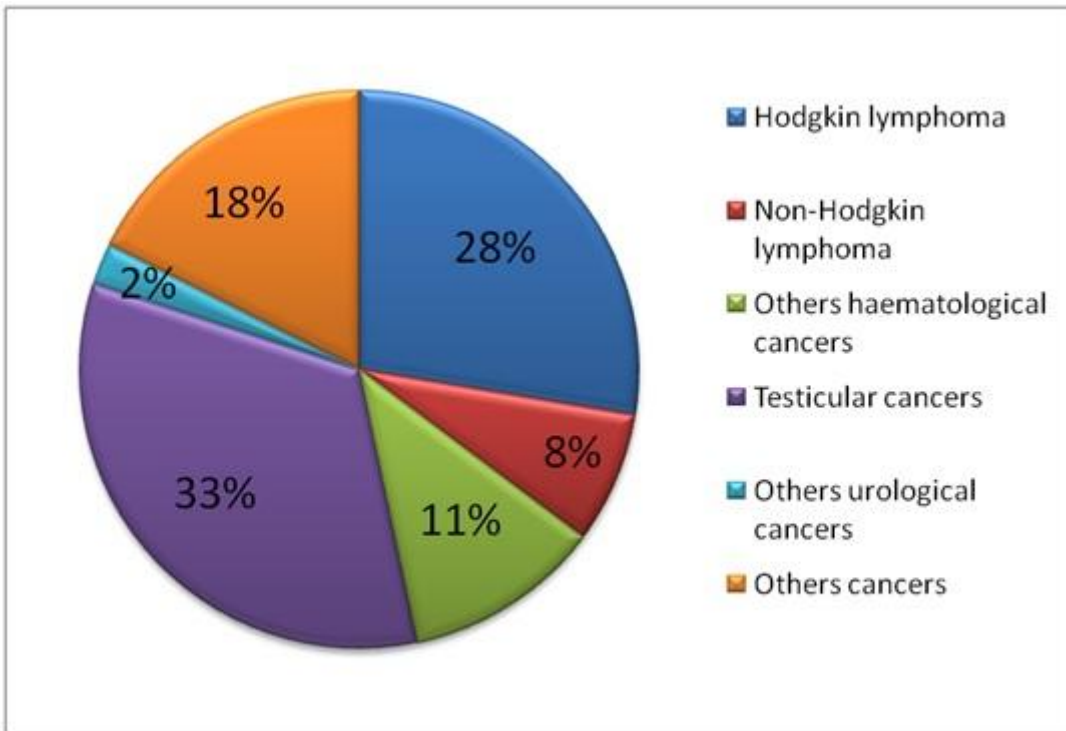
**Figure 1:** Flow-chart of cancer patients included in the study



**Figure 2:** Graph of the number of patients referred for sperm banking between 1995 and 2015



**Figure 3:** Distribution of types of cancer among patients who banked sperm



**Figure 4:** Distribution of types of cancer among patients who used their banked sperm

# TABLES

	Hodgkin lymphoma (HL)	Non-hodgkin lymphoma (NHL)	Other haematological cancers (OH)	Testicular cancers: Seminoma (S)	Testicular cancers: Non-Seminoma (NS)	Others cancers (OC)	All cancers	Donors (D)	Cancer groups comparisons Significant $p < 0,05$	Cancer groups versus donors comparisons
Effectives	304	162	195	452	302	428	1843	217		
Age (years)	26,21 ± 7,82 ***	29,92 ± 8,52 ***	27,04 ± 8,42 ***	32,16 ± 6,61	28,63 ± 6,27	31,89 ± 11,21 ***	29,8 ± 8,70 ***	37,16 ± 6,74	HL/OH/NHL<NS<OC<S	*** $p < 0,001$
Ejaculate volume (mL)	2,84 ± 1,52 ***	3,144 ± 1,66 **	2,70 ± 1,81 ***	3,75 ± 1,94	3,40 ± 1,81	2,96 ± 1,72 ***	3,19 ± 1,80	3,718 ± 1,82	OH<OC<NS/NHL<S HL<NS<S	*** $p < 0,001$ ** $p < 0,01$
Sperm concentration ( $10^6$ /mL)	56,18 ± 59,32	73,01 ± 75,13	76,65 ± 75,64	42,73 ± 47,10	40,66 ± 49,64	77,18 ± 85,87	58,86 ± 67,66	118,3 ± 61,09	NS/S<HL<OH/NHL/OC	$p < 0,001$
Total sperm count ( $10^6$ /sample)	169,52 ± 198,01	228,55 ± 257,95	191,43 ± 223,74	151,91 ± 184,67	135,87 ± 185,28	231,42 ± 274,44	181,57 ± 224,32	423,68 ± 289,06	NS<S/HL/OH<OC NS<S/HL<NHL	$p < 0,001$
Progressive motility (a + b%)	34,75 ± 18,39	32,52 ± 18,41	29,95 ± 17,17	35,41 ± 17,91	35 ± 18,37	34,65 ± 17,05	34,21 ± 17,89	42,99 ± 13,59	OH<HL/S/OC	$p < 0,001$
Normal forms (%)	30,50 ± 20,11	29,19 ± 19,10	25,33 ± 20,20	28,97 ± 19,04	30,15 ± 17,93	27,97 ± 18,55	28,79 ± 19,09	47,08 ± 20,57	OH<HL/S/NS	$p < 0,001$
Total progressive sperm count ( $10^6$ /sample)	70,21 ± 87,24	88,72 ± 105,53	72,43 ± 100,09	64,84 ± 90,74	56,99 ± 79,43	98,65 ± 250,36	75,19 ± 145,15	189,70 ± 155,19	S<NHL/OC NS<NHL/HL/OC HL<OC OH<OC	$p < 0,001$

**Table I:** Studies and comparison of sperm parameters between each cancer groups and the donor group

Results: mean ± SD

	Hodgkin lymphoma	Non-Hodgkin lymphoma	Others Haematological cancers	Testicular cancers	Others urologics cancers	Others cancers	All cancers	Donors	All cancers versus donors significant (p)	
Number of cycles	58	16	24	70	5	37	210	1920		
Number of couples	23	6	10	32	3	17	91			
Average shelf life before reuse (years)	6	2	4	4	3	4	4			
Men ages on the day of the attempt	34,27 ± 7,87	39,25 ± 9,55	34,96 ± 6,36	34,84 ± 4,33	50,24 ± 2,20	35,40 ± 6,92	35,49 ± 6,9			
Women ages on the day of the attempt	30,55 ± 4,71	30,96 ± 4,42	33,02 ± 5,21	32,36 ± 3,36	38,93 ± 2,58	33,36 ± 5,01	32,17 ± 4,5	32,55 ± 4,41	0,275	
Per cycles	Mean number of straws used	3,05 ± 2,80	1,81 ± 1,22	2,25 ± 2,01	3,29 ± 4,07	2 ± 0	2,22 ± 1,18	2,77 ± 2,95		
	Rank of the attempts	1,74 ± 1,07	1,88 ± 0,96	1,67 ± 0,87	1,69 ± 0,91	1,6 ± 0,89	1,59 ± 0,76	1,7 ± 0,92*	2,63 ± 1,67*	*p<0,01
	Number of IUI	21 (36,2%)	10 (62,5%)	6 (25%)	15 (21,4%)	3 (60%)	17 (45,9%)	72 (34,3%)*	1521 (79,2%)*	*p<0,01
	Number of IVF	5 (8,6%)	3 (18,8%)	7 (29,2%)	2 (2,9%)	0 (0%)	4 (10,8%)	21 (10%)*	362 (18,9%)*	*p<0,01
	Number of ICSI	32 (55,2%)	3 (18,8%)	11 (45,8%)	53 (75,7%)	2 (40%)	16 (43,2%)	117 (55,7%)*	37 (1,9%)*	*p<0,01
	Mean number of oocytes collected	8,57 ± 5,51	7,83 ± 5,94	9,83 ± 4,53	8,33 ± 5,73	8 ± 5,66	9,85 ± 5,42	8,79 ± 5,43	8,05 ± 5,11	0,169
	Mean number of mature oocytes	7,35 ± 4,84	5,83 ± 4,17	8,11 ± 4,16	6,69 ± 5,02	4,5 ± 3,54	7,5 ± 4,96	7,10 ± 4,77	6,41 ± 4,33	0,119
	Mean number of zygote at 2PN	3,86 ± 3,05	1,5 ± 2,07	4,22 ± 3,72	3,41 ± 3,34	2,5 ± 2,12	3,6 ± 3,28	3,57 ± 3,24	3,27 ± 3,13	0,336
	Fertilization rate	52,50%	25,70%	52%	50,90%	55,55%	48%	50,14%	50,80%	0,83
	Mean number of diploid embryos	3,84 ± 3,06	1,5 ± 2,07	4,06 ± 3,60	3,35 ± 3,33	2,5 ± 2,12	3,5 ± 3,35	3,50 ± 3,23	3,19 ± 3,09	0,315
	Mean number of embryos grade A ASEBIR classification	0,75 ± 1,25	0,17 ± 0,41	0,76 ± 1,79	0,63 ± 0,85	0	0,74 ± 1,28	0,66 ± 1,16	0,57 ± 1,12	0,208
	Mean number of embryos grade B ASEBIR classification	0,64 ± 1,38	0	0,24 ± 0,56	0,33 ± 0,80	0	0,21 ± 0,54	0,37 ± 0,93*	0,54 ± 0,86*	*0,003
	Mean number of embryos grade A+B ASEBIR classification	1,39 ± 1,95	0,17 ± 0,41	1 ± 1,97	0,96 ± 1,13	0	0,89 ± 1,45	1,02 ± 1,53	1,10 ± 1,63	0,618
	Mean number of fresh transferred embryos	1,84 ± 0,96	1 ± 0,89	1,5 ± 0,86	1,63 ± 0,81	1 ± 0	1,45 ± 0,83	1,61 ± 0,87	1,54 ± 1	0,665
	Mean number of frozen embryos	0,5 ± 1,32	0,33 ± 0,82	0,78 ± 1,73	0,62 ± 2,82	0	0,55 ± 1,23	0,58 ± 2,06	0,29 ± 1,02	0,087
	Mean number of frozen embryos transferred (FET)	0,03 ± 0,16	0	0,67 ± 1,57	0,49 ± 2,73	0	0	0,29 ± 1,82	0,15 ± 0,60	0,874
	Mean number of mature follicles in insemination	1,38 ± 0,59	1,11 ± 0,33	1,6 ± 0,89	1,29 ± 0,47	1,67 ± 0,58	1,29 ± 0,47	1,33 ± 0,53	1,31 ± 0,51	0,826
	Early pregnancies	16 (27,6%)	3 (18,8%)	4 (16,7%)	15 (21,4%)	0	5 (13,5%)	43 (20,5%)	418 (21,8%)	0,509
	Clinical pregnancies	13 (22,4%)	3 (18,8%)	3(12,5%)	14 (20%)	0	2 (5,4%)	35 (16,7%)	399 (20,8%)	0,153
	Evolutive pregnancies	13 (22,4%)	2 (12,5%)	3(12,5%)	13 (18,6%)	0	2 (5,4%)	33 (15,7%)	365 (19%)	0,235
Deliveries	13 (22,4%)	2 (12,5%)	3(12,5%)	12 (17,1%)	0	2 (5,4%)	32 (15,2%)	361 (18,8%)	0,208	
Cumulative rates with FET	Early pregnancies	16 (27,6%)	3 (18,8%)	5 (20,8%)	17 (24,3%)	0	5 (13,5%)	46 (21,9%)	426 (22,2%)	0,925
	Clinical pregnancies	13 (22,4%)	3 (18,8%)	4(16,7%)	15 (21,4%)	0	2 (5,4%)	37 (17,6%)	406 (21,1%)	0,232
	Evolutive pregnancies	13 (22,4%)	2 (12,5%)	4(16,7%)	14 (20%)	0	2 (5,4%)	35 (16,7%)	371 (19,3%)	0,352
	Deliveries	13 (22,4%)	2 (12,5%)	4(16,7%)	13 (18,6%)	0	2 (5,4%)	34 (16,2%)	367 (19,1%)	0,303
Per couples	Early pregnancies	69,56%	50%	50%	53,10%	0	29,41%	50,54%		
	Clinical pregnancies	56,52%	50%	40%	46,90%	0	11,76%	40,65%		
	Ongoing pregnancies	56,52%	33%	40%	43,80%	0	11,76%	38,46%		
	Deliveries	56,52%	33%	40%	40,60%	0	11,76%	37,36%		
Number of live births	14	2	4	16	0	2	38	392	0,37	
Number of multiple births	1	0	0	3	0	0	4	23	0,347	

**Table II:** Results of reuse of banked sperm by pathology  
Results: mean ± SD

	IUI			IVF			ICSI		
	All cancers	Donors	Significant	All cancers	Donors	Significant	All cancers	Donors	Significant
Effectives (nombre of cycles)	72	1521		21	362		117	37	
Mean rank of attempts	1,81 ± 0,91*	2,77 ± 1,73*	*p < 0,001	1,33 ± 0,58*	1,95 ± 1,20*	*0,015	1,69 ± 0,97*	3,41 ± 1,24*	*p < 0,001
Mean female ages on the day of the attempt	31,05 ± 3,88	31,98 ± 4,26	0,07	34,03 ± 4,27	34,7 ± 4,25	0,485	32,52 ± 4,79*	35 ± 4,98*	*0,007
Mean number of straws used	3,57 ± 2,53			2,76 ± 2,14			2,28 ± 3,2		
Mean number of mature follicles	1,33 ± 0,53	1,31 ± 0,50	0,83						
Mean number of mature oocytes				6,19 ± 4,33	6,51 ± 4,378	0,681	7,27 ± 4,84*	5,43 ± 3,7*	*0,034
Number of 2PN zygotes				2,19 ± 2,4	3,31 ± 3,18	0,116	3,82 ± 3,32	2,89 ± 2,58	0,147
Fertilization rates				35,94%	49,01%	0,067	51,05%	54,38%	0,4
Mean number of diploid embryos				2,14 ± 2,43	3,23 ± 3,14	0,112	3,75 ± 3,3	2,84 ± 2,56	0,152
Mean number of embryos grade A ASEBIR classification				0,15 ± 0,37	0,59 ± 1,16	0,097	0,75 ± 1,22	0,35 ± 0,72	0,066
Mean number of embryos grade B ASEBIR classification				0,45 ± 1,57	0,55 ± 0,87	0,067	0,35 ± 0,78	0,41 ± 0,67	0,317
Mean number of embryos grade A+B ASEBIR classification				0,6 ± 1,79*	1,13 ± 1,67*	*0,027	1,10 ± 1,48	0,76 ± 0,98	0,456
Mean number of fresh embryos transferred				1,29 ± 1	1,56 ± 0,99	0,216	1,66 ± 0,83	1,41 ± 0,93	0,140
Mean number of frozen embryos				0,29 ± 0,90	0,26 ± 0,98	0,86	0,63 ± 2,2	0,51 ± 1,3	0,699
Number of frozen embryos transferred				0*	0,14 ± 0,59*	*0,027	0,34 ± 1,98	0,24 ± 0,64	0,315
Number of early pregnancies	9 (12,7%)	317 (21,7%)	0,07	4 (19%)	95 (26,7%)	0,44	30 (25,6%)	6 (16,2%)	0,238
Number of clinical pregnancies	6 (8,8%)*	307 (21,1%)*	*0,02	2 (10%)	86 (24,2%)	0,182	27 (23,5%)	6 (16,2%)	0,35
Number of ongoing pregnancies	6 (8,8%)*	281 (19,3%)*	*0,03	1 (5%)	78 (22%)	1	26 (22,6%)	6 (16,2%)	0,4
Number of deliveries	6 (8,8%)*	277 (19%)*	*0,04	1 (5%)	78 (22%)	0,092	25 (21,9%)	6 (16,2%)	0,45
Number of pregnancies after frozen embryos transferred				0	6	1	3	2	0,6
Number of cumulative pregnancies (fresh + frozen)				2	92	0,1	28	8	0,77
Number of cumulative deliveries (fresh + frozen)				1	81	0,06	27	7	0,6
Number of live births	6*	297*	*0,02	1	88	0,092	31	7	0,45
Number of multiple births	0	18	1	0	5	1	4	0	0,57
Health of new borns	100%	87%	1	100%	98,90%	0,1	83,90%	87,50%	1

**Table III: Results of reuse of frozen sperm according to the ART technique**

Results: mean ± SD

Studies	Depalo et al.	Muller et al.	Bochhan et al.	Bizez et al.	Freour et al.	Igor Chha et al.	Ariel Hourvitz et al.	Van caasteren et al.	Meseguer et al.	Revel et al.	Tyrde Schmidt et al.	Agarwal et al.	Ragni et al.	Kelleher et al.
Years	2016	2016	2013	2012	2012	2009	2008	2008	2006	2005	2004	2004	2003	2001
Countries	Italy	Netherlands	Israel	France	France	Czech Republic	USA	Netherlands	Spain	Israel	Danemark	USA	Italy	Australia
Pathologies studied	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse	diverse
Number of patients for frozen spermatozoa	778	898	682	1080	1042	619	-	557	186	-	-	318	776	930
Period of study	1999-2015	1983-2013	20 years	1995-2009	1997-2007	1995-2006	1994-2005	1983-2004	1991-2004	1999-2002	1996-2003	1982-2001	1986-2001	1978-2000
Duration of study	16 years	20 years	20 years	15 years	10 years	13 years	11 years	21 years	13 years	3 years	7 years	19 years	15 years	22 years
Use rate	2,46%	10,70%	10,30%	6,30%	8,10%	4,50%	-	7,50%	16,30%	-	-	9,70%	5,20%	7,30%
Number of couples studied	19	78	62	57	82	28	118	42	30	21	-	29	36	68
Average storage time	Testicular cancer= 3,35+/-3,24 Lymphoma=4,5+/-3,99	4,8 years	4 years (82%) 1 year (31%)	2,9+/-2,6 years	-	7 month to 6 years	7,1+/-5,2 years (3-19 years)	4,7 years	-	-	-	5,5 years	4 years	3 years
Number of cycles studied	20	288	184	127	178	47	223	101	35	62	73	87	88	85
IUI cycles	-	108	81	40	66	9	-	7	5	-	24	42	40	35
IVF cycles	15%	79	12	8	112	0	54	32	-	-	-	26	6	28
ICSI cycles	80%	101	91	77	100	38	169	53	30	62	49	19	42	28
Fertility rate in IVF	-	49%	20,50%	-	-	-	31,50%	42,40%	-	-	-	-	-	-
Fertilization rate in ICSI	Testicular cancer= 35,42% Lymphoma=50% Others=71,43%	51%	62,10%	-	-	-	77,60%	57,80%	77,20%	60%	-	-	-	-
IUI Clinical Pregnancy Rates	-	13,80%	11,10%	12,80%	12,10%	22%	-	14,30%	20%	5,90%	16,70%	7%	7,50%	31%
IVF Pregnancy Rates	Testicular cancer=37,5% Lymphoma=33,3% Others=0%	41,70%	0	28,60%	-	0	24% (deliveries)	25%	-	-	-	23%	0%	21%
Clinical Pregnancy Rates in ICSI	-	46,50%	37,40%	32,40%	23,20%	29,50%	56,80%	30,20%	50%	42%	34,70%	37%	26%	43,00%
Cumulative Birth Rate by Couples	-	60 (77%)	41,30%	32 (46,8%)	-	11 (39,2%)	85 (72%)	18 (46,8%)	13 (43%)	12 (57%)	-	12 (41%)	12 (43%)	-
Number of births	7	94	-	-	18	-	126	25	16	23	20	-	-	-

**Table IV: Review of recent literature on frozen sperm reuse in cancer**

## CONCLUSION GENERALE

Nous constatons qu'une faible proportion de patients, en âge de procréer et atteints du cancer, est adressée pour cryoconservation de spermatozoïdes avant traitement du cancer en France alors que les méthodes actuelles de préservation de la fertilité masculine sont accessibles rapidement et sont, dans la majorité des cas, non invasives.

Les recommandations et outils mis en œuvre ces dernières années par la Fédération Française des CECOS ont permis d'obtenir une pratique biologique et une organisation des soins plutôt homogènes au sein de la fédération ainsi qu'une gestion efficace des urgences tout au long de l'année.

Toutefois, le lien avec l'oncologie doit être amélioré surtout dans l'après cancer. La mise en place de plateformes multidisciplinaires semble être un outil efficace pour faciliter ce lien. Trop peu de patients sont adressés pour l'évaluation des paramètres du sperme après traitement et les centres ne semblent pas tous être structurés pour la gestion des troubles sexuels dans l'après cancer, bien que ce soit parfois la seule occasion d'aborder médicalement cette question.

Il existe une altération significative des paramètres spermatiques chez les patients atteints de cancer avant le traitement, et l'utilisation en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer donne des taux de grossesses cliniques et de naissances inférieurs à ceux des spermatozoïdes de donneurs en insémination intra-utérine (IIU). Lors de la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés, il est important de prendre en compte à la fois le rendement en spermatozoïdes progressifs disponibles par paillette, mais aussi la qualité nucléaire des spermatozoïdes congelés afin de déterminer la technique susceptible d'offrir les meilleures chances de grossesse. L'altération de la qualité des spermatozoïdes congelés avant le traitement du cancer pourrait expliquer les résultats inférieurs en IIU dans le cancer par rapport aux donneurs.

En revanche, la fécondation in vitro avec micro-injection (FIV-ICSI) donne des résultats satisfaisants et est recommandée dans la majorité des cas pour la réutilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans le cadre du cancer.



## REFERENCES

1. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, Giwercman A. SEMEN QUALITY AND REPRODUCTIVE HORMONES BEFORE AND AFTER ORCHIECTOMY IN MEN WITH TESTICULAR CANCER. *J Urol*. 1 mars 1999;161(3):822-6.
2. Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. SPERMATOGENESIS AFTER UNILATERAL ORCHIECTOMY FOR TESTICULAR CANCER IN PATIENTS FOLLOWING SURVEILLANCE POLICY. *J Urol*. 1 janv 2001;165(1):93-6.
3. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin M-C, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl*. déc 2012;33(6):1394-401.
4. Klein EA. Open technique for nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Urology*. janv 2000;55(1):132-5.
5. Catanzaro M, Piva L, Torelli T, Biasoni D, Stagni S, Milani A, et al. [Funcion sparing surgery in uro-oncology: germ cell tumors of the testis]. *Urologia*. 30 déc 2012;79 Suppl 19:15-9.
6. Ostrowski KA, Walsh TJ. Infertility with Testicular Cancer. *Urol Clin North Am*. 1 août 2015;42(3):409-20.
7. Tran S, Boissier R, Perrin J, Karsenty G, Lechevallier E. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. *Urology*. 1 nov 2015;86(5):936-41.
8. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol*. 1 oct 2014;15(11):1215-23.
9. Fosså SD, Magelssen H. Fertility and reproduction after chemotherapy of adult cancer patients: malignant lymphoma and testicular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004;15 Suppl 4:iv259-265.
10. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 1 janv 2008;111(1):71-6.
11. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril*. 1 sept 2013;100(3):673-680.e2.
12. Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Horm Athens Greece*. déc 2015;14(4):579-89.

13. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res.* 17 août 1996;355(1-2):209-34.
14. Martin RH, Ernst S, Rademaker A, Barclay L, Ko E, Summers N. Analysis of sperm chromosome complements before, during, and after chemotherapy. *Cancer Genet Cytogenet.* 15 janv 1999;108(2):133-6.
15. Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril.* mars 2017;107(3):580-588.e1.
16. Tempest HG, Griffin DK. The relationship between male infertility and increased levels of sperm disomy. *Cytogenet Genome Res.* 2004;107(1-2):83-94.
17. Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, Borye R, Thomas C, Auger J, et al. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. *Fertil Steril.* févr 2017;107(2):341-350.e5.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ABM** Agence de la Biomédecine

**ABVD** Adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

**ADN** Acide désoxyribonucléique

**AMP** Assistance Médicale à la Procréation

**ASEBIR** Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción

**BEACOPP** Bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone

**BEP** Bleomycin, etoposide, and cisplatine

**CECOS** Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain

**CHOP/MOPP-ABV** Doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone /mechlorerethamine, oncovin, procarbazine, prednisone- doxorubicin, bleomycin, et vinblastine

**CHU** Centre Hospitalo-Universitaire

**ESHRE** European Society of Human Reproduction and Embryology

**FISH** Fluorescence In Situ Hybridization

**FIV** Fécondation In Vitro classique

**FSH** Hormone Folliculo-Stimulante

**HCG** Hormone Chorionique Gonadotrope humaine

**ICSI** (IntraCytoplasmic Sperm Injection) fécondation in vitro avec micro-injection

**IDE** Infirmière Diplômé d'Etat

**IIU** Insémination Intra-utérine

**INCa** Institut National du Cancer

**LH** Hormone Lutéinisante

**OC** Consortium d'oncofertilité

**TNM** Tumor, Nodes, Metastasis

**TUNEL** Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling

**WHO** World Health Organization /OMS Organisation mondiale de la Santé

**SCSA** Sperm Chromatin Structure Assay

## 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.