



**HAL**  
open science

# Cancer et reproduction masculine : impact de la maladie sur la qualité des gamètes

Sara Chaatouf

► **To cite this version:**

Sara Chaatouf. Cancer et reproduction masculine : impact de la maladie sur la qualité des gamètes. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03525080

**HAL Id: dumas-03525080**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03525080>**

Submitted on 13 Jan 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du D.E.S. de Biologie Médicale

Soutenue le 8 octobre 2021

**Par Madame Sara CHAATOUF**

Née le 28 octobre 1993

À Fontainebleau

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017  
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**CANCER ET REPRODUCTION MASCULINE :  
IMPACT DE LA MALADIE SUR LA QUALITÉ DES GAMÈTES**

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Florence SABATIER-MALATERRE

Membres : Madame le Professeur Jeanne PERRIN

Madame le Professeur Catherine METZLER-GUILLEMAIN

Monsieur le Docteur Christophe BUFFAT



## THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du D.E.S. de Biologie Médicale

Soutenue le 8 octobre 2021

**Par Madame Sara CHAATOUF**

Née le 28 octobre 1993

À Fontainebleau

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017  
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**CANCER ET REPRODUCTION MASCULINE :  
IMPACT DE LA MALADIE SUR LA QUALITÉ DES GAMÈTES**

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Florence SABATIER-MALATERRE

Membres : Madame le Professeur Jeanne PERRIN

Madame le Professeur Catherine METZLER-GUILLEMAIN

Monsieur le Docteur Christophe BUFFAT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------



**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

***« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES.  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »***

# REMERCIEMENTS

## **À mon jury de thèse**

### **À Madame le Professeur Florence Sabatier,**

Vous avez bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

### **À Madame le Professeur Jeanne Perrin,**

Merci de m'avoir encadrée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre soutien et pour les conseils précieux qui m'ont guidée tout au long de ce travail. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris au laboratoire d'AMP, je suis très heureuse de travailler à vos côtés.

### **À Madame le Professeur Catherine Guillemain,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de rejoindre ce jury. Je vous suis également très reconnaissante de m'avoir accueillie, encadrée et soutenue au cours de mes semestres dans votre laboratoire d'AMP-CECOS. Grâce à vous, j'ai pu découvrir la belle discipline qu'est la Biologie de la Reproduction.

### **À Monsieur le Docteur Christophe Buffat,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury, je vous en suis très reconnaissante.

### **Aux laboratoires d'AMP qui m'ont chaleureusement accueillie,**

### **À toute l'équipe du laboratoire d'AMP de La Conception à Marseille,**

Merci pour votre bonne humeur, vos conseils et votre gentillesse au quotidien qui me donnent la motivation de venir travailler chaque jour. Merci pour tout ce que vous m'avez appris jusqu'à maintenant, vous m'avez beaucoup apporté.

À mes cointernes, merci de m'avoir permis de passer 2 semestres mémorables à vos côtés.

**À toute l'équipe du laboratoire d'AMP de l'HFME à Lyon,**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse. Je garde un très bon souvenir de ces 6 mois passés en votre compagnie. Merci aussi de m'avoir accordé du temps pour me former, j'ai beaucoup appris grâce à vous.

A mes cointernes lyonnaises, merci pour votre joie et votre bonne humeur.

**À ma famille, à Naël, à mes amis.**

*A ma Chachou,*

*Tu es partie tellement vite,  
Je suis dévastée par l'injustice de la vie.*

*Tu me manques déjà terriblement,  
Je ne t'oublierai jamais*

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE I : CANCER ET REPRODUCTION MASCULINE .....</b>	<b>7</b>
<b>I. Incidence du cancer en France chez l'homme en âge de procréer .....</b>	<b>8</b>
<b>II. Impact du cancer sur la spermatogenèse.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Impact du cancer sur les paramètres du sperme.....</b>	<b>9</b>
a) Cancer du testicule.....	9
b) Lymphome.....	10
c) Autres cancers.....	11
<b>2. Impact du cancer sur la qualité nucléaire des spermatozoïdes.....</b>	<b>11</b>
a) Impact sur l'intégrité de l'ADN (fragmentation de l'ADN - cassures de brin) .....	12
b) Impact sur la compaction de la chromatine.....	14
c) Impact sur le contenu chromosomique .....	15
<b>III. Impact des traitements du cancer sur la fertilité.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Chimiothérapie .....</b>	<b>16</b>
<b>2. Radiothérapie .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Chirurgie .....</b>	<b>18</b>
<b>IV. Parcours patient pour la préservation de fertilité masculine dans le cadre du cancer .....</b>	<b>19</b>
<b>V. Fertilité masculine pendant et après traitement du cancer.....</b>	<b>22</b>
<b>1. Évolution de la spermatogenèse pendant et après le traitement .....</b>	<b>22</b>
<b>2. En cas de reprise de la spermatogenèse après cancer .....</b>	<b>24</b>
<b>3. En cas de non reprise de la spermatogenèse après cancer, techniques d'AMP disponibles .....</b>	<b>26</b>
a) Insémination Intra-Utérine .....	26
b) Fécondation In Vitro classique .....	27
c) Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde .....	29
<b>VI. Utilisation des spermatozoïdes congelés pour une AMP après traitement du cancer : revue de la littérature .....</b>	<b>30</b>
<b>1. Taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés .....</b>	<b>33</b>
<b>2. Techniques d'AMP utilisées et résultats .....</b>	<b>33</b>
<b>3. Résultats comparés de l'utilisation en AMP des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer versus groupe contrôle : revue de la littérature .....</b>	<b>35</b>

<b>PARTIE II : Projet d'étude - Préservation de la fertilité masculine dans le cadre du cancer, 24 ans d'utilisation de spermatozoïdes congelés en AMP .....</b>	<b>40</b>
<b>I. Objectifs.....</b>	<b>41</b>
<b>II. Matériel et Méthode.....</b>	<b>41</b>
1. Patients adressés au CECOS pour une préservation de la fertilité avant le traitement d'un cancer .....	41
2. Méthode d'analyse du sperme, congélation et décongélation .....	42
3. Patients ayant utilisé leur sperme congelé pour une AMP .....	42
4. Critères d'inclusion, d'exclusion et d'appariement .....	43
5. Cycles d'AMP pris en compte dans l'étude.....	45
6. Décision de la technique d'AMP utilisée .....	45
7. Données recueillies .....	46
8. Analyse statistique .....	47
9. Éthique.....	47
<b>III. Résultats attendus .....</b>	<b>48</b>
1. Caractéristiques de la population cancer .....	48
2. Taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés dans la population cancer.....	48
3. Répartition des types de cancer chez les patients ayant utilisé leurs spermatozoïdes congelés .....	49
4. Résultats attendus de l'étude .....	50
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>



## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Revue de la littérature sur l'utilisation en AMP de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer ..... 31

**Tableau 2 :** Revue de la littérature sur les résultats d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer, et avec groupe contrôle ..... 36

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Incidence des nouveaux cas des principaux types de cancer en 2018 en France chez les hommes de 18 à 49 ans ..... 8

**Figure 2 :** Organisation de la chromatine dans un spermatozoïde ..... 12

**Figure 3 :** Parcours patient pour la congélation de spermatozoïdes au CECOS. .... 20

**Figure 4 :** Incidence de la préservation de fertilité en 2018 en France chez les hommes atteints de cancer, en fonction du type de cancer. .... 21

**Figure 5 :** Évolution du nombre total moyen de spermatozoïdes par éjaculat ( $\pm$  écart-type) avant et après traitement du cancer du testicule en fonction du type de traitement administré. .... 22

**Figure 6 :** Évolution du nombre total moyen de spermatozoïdes par éjaculat ( $\pm$  écart-type) avant et après traitement du lymphome selon le type de traitement. .... 23

**Figure 7 :** Évolution du pourcentage total moyen d'anomalies chromosomiques avant et après traitement du lymphome en fonction du type de traitement. .... 25

**Figure 8 :** Schéma de la préparation et de la réalisation d'une insémination intra-utérine ..... 27

**Figure 9 :** Schéma de la préparation et de la réalisation d'une FIV classique et d'une ICSI.. 28

**Figure 10 :** Étapes de micro-injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte mature en ICSI 29

**Figure 11 :** Évolution du nombre d'hommes adressés au CECOS du CHU de Marseille pour congélation de sperme par année entre 1995 et 2019..... 48

**Figure 12 :** Patients atteints de cancer adressés au CECOS pour préservation de sperme et ayant bénéficié d'une AMP avec utilisation de sperme congelé au CHU de Marseille de 1995 à 2019 ..... 49

**Figure 13 :** Répartition des types de cancer chez les 116 hommes ayant utilisé leurs spermatozoïdes congelés en AMP au CHU de Marseille de 1995 à 2019..... 50

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABM :	Agence de la Biomédecine
ABV :	Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine
ABVD :	Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
AMP :	Assistance médicale à la Procréation
AO :	Acridine orange
BEACOPP :	Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone
BEP :	Bléomycine, Etoposide, Cisplatine
CECOS :	Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
CHOP :	Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CT :	Cancer testiculaire
DFI :	Indice de fragmentation de l'ADN
DRO :	Diminution de la réserve ovarienne
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization
FIV :	Fécondation in vitro
ICSI :	Injection Intracytoplasmique de spermatozoïde
IU :	Insémination intra-utérine
IMC :	Indice de masse corporelle
INCa :	Institut National du Cancer
LH :	Lymphome de Hodgkin
LNH :	Lymphome non Hodgkinien
MOPP :	Mechlorethamine, Oncovin, Procarbazine, Prednisone
NSMP :	Nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PF :	Préservation de fertilité
R-CHOP :	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
SCSA :	Sperm Chromatin Structure Assay (Analyse de la structure de la chromatine des spermatozoïdes)
SOPK :	Syndrome des ovaires polykystiques
TEC :	Transfert d'embryon congelé
TESE :	Testicular Sperm Extraction
TUNEL:	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

## INTRODUCTION

La survie nette standardisée à 5 ans des hommes en âge de procréer et atteints de cancer en France a augmenté ces dernières années (93 % pour le cancer du testicule et 87 % pour le lymphome de Hodgkin entre 2010 et 2015) (Institut national du cancer (INCa) ; 2021 tumeurs solides - hémopathies malignes). La qualité de vie après cancer de ces hommes est devenue une question importante dans leur prise en charge, et notamment la possibilité de devenir parent. Cependant, de nombreux traitements anticancéreux peuvent entraîner une altération de la fertilité transitoire ou définitive. La possibilité de récupérer une spermatogenèse normale après un traitement contre le cancer dépend des paramètres spermatiques initiaux, du cancer lui-même et du type de traitement reçu (1,2). Dans l'évaluation de la balance bénéfico-risque des stratégies de prise en charge, l'équipe médicale pluridisciplinaire doit désormais intégrer les risques de toxicité sur la fonction de reproduction. Dans la situation où les hommes ne récupèrent pas une spermatogenèse correcte, l'utilisation de sperme congelé conservé avant la mise en place du traitement gonadotoxique peut leur offrir des chances de paternité en passant par des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Il s'agit d'un moyen qui a été développé dès les années 70 pour préserver la fertilité masculine.

Par ailleurs, les données de la littérature montrent une altération des paramètres spermatiques chez les patients atteints de cancer au moment du diagnostic (avant le début de leur traitement) ; cette altération semble être d'intensité variable selon le type de cancer. Plusieurs études montrent en effet, une altération plus importante chez les patients atteints de tumeur testiculaire et de lymphome de Hodgkin par rapport aux autres cancers (3–14) et par rapport à un groupe contrôle d'hommes fertiles et de donneurs de sperme (15).

Or, en dehors de l'altération quantitative de la spermatogenèse, la qualité des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer influence les chances de réussite en AMP lorsqu'ils sont utilisés. Cependant, il existe peu d'études ayant évalué la qualité de ces spermatozoïdes. Des données récentes suggèrent une altération de la qualité nucléaire des spermatozoïdes chez les patients atteints de cancer avant même l'initiation d'un traitement gonadotoxique, notamment dans le cancer du testicule et le lymphome de Hodgkin (2,16,17).

Après le traitement complet du cancer, un contrôle du spermogramme est recommandé et programmé un an puis 2 ans après la fin du traitement pour suivre la reprise de la spermatogenèse. Dans le cas où la spermatogenèse n'a pas été rétablie et si le patient a un projet parental, l'utilisation des spermatozoïdes congelés avant le traitement est alors proposée grâce à une AMP. Un nombre limité d'études a analysé les résultats des AMP utilisant des

spermatozoïdes cryoconservés avant traitement du cancer. Les résultats en AMP sont plutôt hétérogènes d'un centre à l'autre et n'ont pour la plupart pas été comparés à un groupe témoin (3–8,10–12,14,18–22).

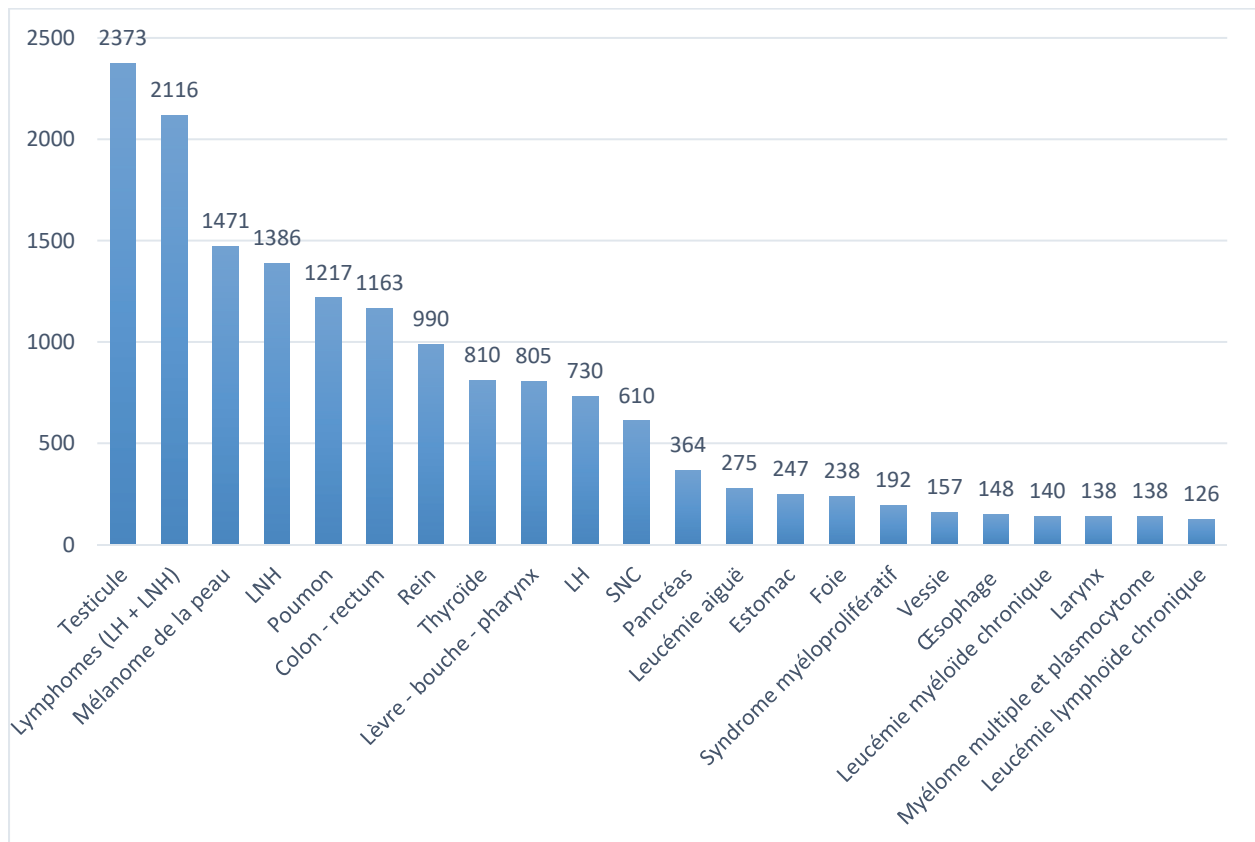
Ce travail de bibliographie a pour objet, dans un premier temps, de faire l'état de l'art de la littérature sur l'impact que peut avoir le cancer sur la spermatogenèse, la qualité nucléaire des spermatozoïdes, et sur les résultats en AMP utilisant des spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer. Dans un second temps, nous présenterons l'étude que nous allons réaliser dans notre service d'AMP-CECOS afin de comparer les résultats des tentatives d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés des hommes atteints de cancer avec ceux de deux groupes témoins.

# **PARTIE I : CANCER ET REPRODUCTION MASCULINE**

## I. Incidence du cancer en France chez l'homme en âge de procréer

Selon les dernières données disponibles de l'Institut national du cancer (INCa), le nombre de nouveaux cas de cancer en 2018 chez les hommes en âge de procréer (c'est-à-dire âgés de 18 à 49 ans) s'élève à 23 199.

Les cancers les plus fréquemment retrouvés dans cette population sont le cancer testiculaire (2373 nouveaux cas) et les cancers hématologiques (2987 nouveaux cas), en particulier les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (2116 nouveaux cas) (Figure 1).



**Figure 1 :** Incidence des nouveaux cas des principaux types de cancer en 2018 en France chez les hommes de 18 à 49 ans. (23)

*SNC : système nerveux central ; LH : Lymphome de Hodgkin ; LNH : lymphome non hodgkien.*

Le cancer du testicule (CT) est le plus fréquent chez l'homme en âge de procréer mais la mortalité est quasi-nulle (24). Ceci souligne l'importance de proposer une préservation de la fertilité chez ces patients dont les chances de survie sont excellentes.

Concernant le lymphome de Hodgkin (LH), l'augmentation de l'incidence concerne plus particulièrement la tranche d'âge entre 20 et 40 ans (24).

## **II. Impact du cancer sur la spermatogenèse**

### **1. Impact du cancer sur les paramètres du sperme**

Plusieurs travaux suggèrent que le cancer lui-même a un impact sur la spermatogenèse et donc sur les paramètres spermatiques. En effet, plusieurs études (7,10,15) ont observé une diminution significative de la concentration, du nombre, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes selon les valeurs de référence de l’OMS chez les hommes atteints de cancer au moment du diagnostic, par rapport aux hommes fertiles et en bonne santé (donneurs de sperme et partenaires de femmes enceintes). Cette altération des paramètres spermatiques est plus importante chez les patients atteints de cancers testiculaires (CT) et de lymphomes de Hodgkin (LH) par rapport aux autres types de cancers.

#### **a) Cancer du testicule**

Les études portant sur la concentration en spermatozoïdes des patients atteints de cancer du testicule (CT) montrent qu’elle est significativement diminuée par rapport à celle observée dans les autres types de cancers (10,25,26). En revanche, des résultats contradictoires ont été publiés sur la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les patients atteints de CT : les équipes de Van Casteren (7) et de Crha (20) n’ont trouvé aucune différence significative de mobilité entre les différents types de cancer, alors que celle de Williams (9) a montré que la mobilité des spermatozoïdes était significativement diminuée dans les CT par rapport aux autres types de cancers. La morphologie des spermatozoïdes dans les CT a également été débattue de la même façon : certaines études n’ont trouvé aucune différence significative entre les différents groupes de cancers (10,25,26), alors qu’une publication a montré une morphologie significativement altérée chez les patients atteints de CT par rapport aux autres ( $16,2 \pm 6,0$  % de formes typiques dans le CT vs  $26,1 \pm 18,0$  % de formes typiques dans les autres types de cancers, pour une valeur normale de 30%) (27). Enfin, dans le CT on retrouve le taux de patients azoospermiques le plus élevé par rapport aux autres types de cancers de façon significative : 4,9% dans les tumeurs séminomateuses, et 8,6% dans les tumeurs non séminomateuses versus 3,2% dans les autres types de cancer (10).

Les mécanismes proposés dans la littérature pour expliquer la dégradation des paramètres spermatiques dans le CT sont les suivants (28,29) :

- Les tumeurs produisent des cytokines qui peuvent provoquer des modifications histologiques du tissu testiculaire avec notamment de la fibrose. Ceci a été exploré sur des biopsies testiculaires après orchidectomie totale (30) ;
- Les effets locaux des tumeurs testiculaires, tels que l'altération du flux sanguin ou la perturbation de la barrière hémato-testiculaire, peuvent stimuler une réponse auto-immune entraînant la production d'anticorps anti-spermatozoïdes. Il s'agit d'immunoglobulines (type IgA et IgG) qui seraient à l'origine d'une agglutination des spermatozoïdes entre eux et donc d'une altération de leur mobilité (31) ;
- La progression tumorale engendre un envahissement des cellules de Leydig et de Sertoli, qui participent à l'équilibre hormonal et au rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire lors de la spermatogenèse. Les cellules de Leydig induisent normalement la sécrétion de testostérone sous l'influence de la LH (Luteinizing Hormone). Quant aux cellules de Sertoli, elles ont pour rôle (entre autres) de synthétiser environ 200 protéines différentes associées à la fonction de reproduction masculine dont l'inhibine, une hormone peptidique qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH (Follicle Stimulating Hormone) par l'hypophyse. Ainsi, l'envahissement de ces deux types de cellules pourrait provoquer un dysfonctionnement de cet axe et donc entraîner des perturbations dans la synthèse de certaines hormones avec notamment une augmentation de la FSH, de l'alpha-fœtoprotéine (dans certains types de tumeurs testiculaires), de l'estradiol, de la LH, de l'HCGt (Human Chorionic Gonadotrophin), et une diminution de l'inhibine B et de la testostérone (30).

## **b) Lymphome**

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer l'altération des paramètres spermatiques dans le lymphome de Hodgkin avant traitement :

- Le stade de la maladie ou la présence de symptômes B, en particulier la fièvre et les sueurs nocturnes causeraient une augmentation de la température au niveau scrotal responsable d'une perturbation de la spermatogenèse. L'élévation de la température scrotale entraînerait une apoptose des cellules germinales en particulier des spermatocytes et des spermatides (10,13) ;



- Ces patients présenteraient également des lésions importantes de la lignée des cellules souches germinales, ce qui provoquerait une hypoplasie de l'épithélium séminifère conduisant finalement à une réduction du nombre de spermatozoïdes produits. Ces lésions seraient liées à des troubles de la médiation immunitaire avec un déséquilibre dans les sous-populations lymphocytaires, dont les cytokines auraient pour cible les cellules souches germinales du compartiment basal de l'épithélium séminifère (10).

### **c) Autres cancers**

Pour ce qui est des autres types de cancers, ils peuvent avoir un impact sur la fertilité par un grand nombre de mécanismes : dérèglements hormonaux et nutritionnels, induction d'un état d'hyper métabolisme (par augmentation du catabolisme dû au cancer *in situ*) où les cellules tumorales, en raison de leur prolifération rapide et de leur apoptose, produisent de grandes quantités de métabolites gonadotoxiques. Cet état d'hyper catabolisme ainsi que l'état de malnutrition souvent présent chez les patients atteints de cancer peuvent provoquer des carences en vitamines, minéraux et oligo-éléments. Le stress oxydatif généré peut également affecter la perméabilité et la fluidité de la membrane plasmique des spermatozoïdes, provoquant ainsi une diminution de leur mobilité ainsi que de leur capacité à fusionner avec un ovocyte lors de la fécondation (32). Enfin, il a aussi été décrit que certaines tumeurs pouvaient favoriser une réponse auto-immune en produisant des anticorps anti-spermatozoïdes qui réduisent la mobilité des spermatozoïdes, ou en libérant des cytokines qui entraînent des lésions des cellules germinales et des cellules de Leydig (28).

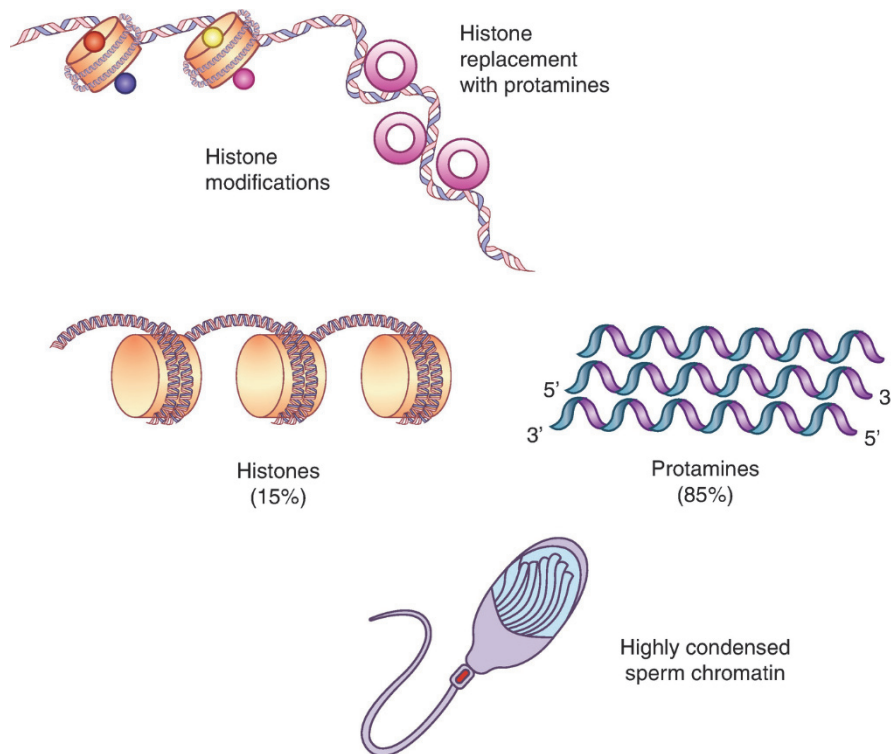
## **2. Impact du cancer sur la qualité nucléaire des spermatozoïdes**

Le cancer lui-même ou ses manifestations, peuvent avoir un impact sur la quantité mais aussi sur la qualité nucléaire des gamètes produits, quelle que soit la nature du cancer (33–35). Les altérations nucléaires des spermatozoïdes induites par le cancer peuvent se manifester par des aneuploïdies, des dommages de l'ADN, des défauts de structure de la chromatine et/ou des défauts épigénétiques.

La tête du spermatozoïde se compose en grande partie d'un noyau à la chromatine très dense (ADN 10 fois plus condensé que celui des cellules somatiques). La condensation du noyau est

réalisée lors de la spermiogenèse (dernière étape de la spermatogenèse) : le remodelage de la chromatine des spermatides consiste à remplacer les histones par des protéines de transition puis par des protamines (qui se placent dans la double hélice de l'ADN) (36) (Figure 2).

Cette compaction extrême est indispensable pour préserver l'intégrité du génome jusqu'à la fécondation et confère au spermatozoïde une forme idéale pour sa mobilité.



**Figure 2** : Organisation de la chromatine dans un spermatozoïde. (37)

### a) Impact sur l'intégrité de l'ADN (fragmentation de l'ADN - cassures de brin)

Les principales méthodes utilisées pour étudier la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (cassures simple et double-brin) sont les suivantes :

- La méthode TUNEL qui consiste en un marquage des désoxyuridine triphosphates (dUTP), formés au niveau des brins d'ADN par la terminale désoxynucléotidyle transférase. Le test TUNEL détecte ainsi *in situ* les cassures simple et double-brin de l'ADN résultant de la cascade de signalisation apoptotique, en marquant d'un signal fluorescent les extrémités 3'OH. La fluorescence est proportionnelle au nombre de cassures de brins (38).

- Le test des comètes (analyse unicellulaire sur gel d'électrophorèse, ou COMET assay) : les spermatozoïdes inclus dans une mince couche de gel d'agarose sur lame de microscope sont lysés, exposés à un courant électrique, puis colorés avec un fluorochrome spécifique à l'ADN. Un spermatozoïde avec un nombre important de cassures de l'ADN aura une forte proportion de son ADN qui migre sous forme de fragments hors du noyau, formant une « queue » donnant l'aspect d'une comète dans le gel (39–41). Il s'agit également d'une technique de détection directe des cassures de brins de l'ADN.
- L'analyse de la structure de la chromatine des spermatozoïdes (SCSA) par le calcul de l'indice de fragmentation de l'ADN (DFI). Cette technique détecte de façon indirecte les anomalies de la chromatine des spermatozoïdes en mesurant la susceptibilité de celle-ci à se dénaturer *in situ* en milieu acide, puis en la colorant avec l'acridine orange (AO). L'AO s'intercale dans l'ADN double-brin, où elle fluoresce en vert lors de l'exposition à une lumière de 488nm ; fixée à un acide nucléique simple-brin, elle fluoresce en rouge. Le pourcentage de spermatozoïdes présentant une fluorescence rouge mesurable par rapport à la population totale donne l'indice de fragmentation (% DFI) (38,41).

Dans le CT, il a été décrit un DFI plus élevé que chez les témoins et comparable à un groupe d'hommes infertiles (33,34). Le test des comètes a également montré que les patients atteints de CT présentaient 3 fois plus de dommages à l'ADN (cassures simple et double-brin) que les donneurs sains et fertiles de façon significative (37,4% vs 12,4%). Dans cette étude, les groupes CT et donneurs avaient des paramètres spermatiques comparables (40).

Dans l'étude de Bujan et al (42), au total 38 % des patients atteints de lymphome présentaient un DFI anormal et 19 % présentaient des valeurs TUNEL anormales. De même que pour le CT, il a été décrit grâce au comet assay, un taux significativement plus élevé de cassures simple et double-brin dans la population d'hommes atteints de lymphome par rapport aux donneurs sains (35% vs 12,4%) ; et par ailleurs, aucune différence significative au niveau des paramètres spermatiques entre ces différents groupes (40).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces phénomènes : fièvre, inflammation ou stress oxydatif général (33,34) ; production de substances oxygénées réactives entraînant des altérations nucléaires caractérisées par une fragmentation de l'ADN et un raccourcissement de

la longueur des télomères (43,44) ; mécanisme d'échappement des cellules germinales à l'apoptose au cours de la spermatogenèse (entraînant donc une accumulation de spermatozoïdes avec une fragmentation de leur ADN) (45) ; absence de réparation des dommages de l'ADN acquis lors des premières étapes de la spermatogenèse (lors du remplacement des histones par les protamines, ou lors des crossing-over dans la méiose) (46).

### **b) Impact sur la compaction de la chromatine**

Des paramètres quantitatifs spermatiques normaux (définis à partir des valeurs de référence de de l'OMS) ne reflètent pas toujours la bonne qualité de l'ADN spermatique chez un homme. Un défaut dans le remodelage et la compaction de la chromatine (mauvais remplacement des histones) lors de la spermiogenèse peut être à l'origine d'une fragmentation de l'ADN et donc d'une altération de la qualité nucléaire des spermatozoïdes.

La principale méthode utilisée pour étudier la compaction de la chromatine est la coloration au bleu d'aniline acétifié, qui permet de colorer les histones. Une persistance de la coloration du noyau des spermatozoïdes reflète donc une anomalie de la mise en place des nucléoprotéines définitives. Un spermatozoïde normalement condensé (< 15% d'histones) demeure très clair avec cette technique (47). Chez les patients atteints de cancer, une décondensation de la chromatine de l'ADN a été observée au moment du diagnostic (48).

Bichara et al. (49) ont montré qu'une compaction anormale de la chromatine des spermatozoïdes pouvait réduire de façon significative les chances de grossesse en ICSI. Les défauts de protamination observés dans les spermatozoïdes présentant une condensation anormale de la chromatine étaient corrélés à une réduction du taux de fécondation ainsi que de la qualité des embryons après ICSI. La perturbation de l'expression des protamines était également associée à une diminution de la qualité des spermatozoïdes et des embryons chez les couples ayant recours à l'AMP. Elle peut également interférer avec les taux de fécondation et de grossesse observés après FIV. D'après cette même étude, un défaut de condensation de la chromatine supérieur à 20% des spermatozoïdes serait un facteur de risque de ne pas avoir de grossesse après ICSI.

Une chromatine de qualité optimale dans les spermatozoïdes semble donc nécessaire à la pleine expression du potentiel de fertilité masculine.

### **c) Impact sur le contenu chromosomique**

Chez les hommes fertiles, environ 3 à 4% des spermatozoïdes présentent une aneuploïdie. Des études récentes (16,50) ont étudié la fréquence des aneuploïdies dans les spermatozoïdes de deux types de cancers avant chimiothérapie : le cancer testiculaire et le lymphome. L'équipement chromosomique des spermatozoïdes était analysé par technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). La principale conclusion était la présence d'un taux significativement plus élevé d'aneuploïdies chez les patients atteints de lymphome (surtout LH) que chez les hommes sains, qui était en accord avec des études antérieures (17,51–53). Il ressortait clairement de ces résultats que le LH ou le CT avaient la capacité de perturber la méiose, même avant la mise en place d'un traitement gonadotoxique.

Les mécanismes de ces altérations chromosomiques des patients atteints de lymphome avant traitement sont mal connus. Cependant, des études antérieures (54,55) ont révélé une fréquence accrue d'aneuploïdies des spermatozoïdes dans une autre population, les hommes infertiles présentant des altérations des paramètres spermatiques. On pense donc que les hypothèses proposées pour expliquer l'altération des paramètres du sperme chez les patients atteints de lymphome avant chimiothérapie pourraient également expliquer l'augmentation du taux d'aneuploïdies des spermatozoïdes (16).

Tout comme pour le lymphome, plusieurs études ont cherché à montrer un lien entre cancer testiculaire et altération de la qualité des gamètes masculins. Ces études montrent également un taux significativement plus élevé d'aneuploïdies des spermatozoïdes par rapport à une population de référence (donneurs sains). Comme mentionné précédemment, ceci s'expliquerait par la toxicité locorégionale ou systémique du cancer lui-même capable de perturber le processus méiotique, entraînant ainsi une diminution de la production de spermatozoïdes et également une augmentation de la fréquence des anomalies de ségrégation chromosomique (17).

### **III. Impact des traitements du cancer sur la fertilité**

La gonadotoxicité des traitements anticancéreux a largement été décrite, c'est pourquoi la prise en charge au CECOS (Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains) pour la préservation de fertilité des patients atteints de cancer est de plus en plus proposée avant la mise en place de ce type de traitements.

Dans le cancer il existe trois types de traitements qui sont tous potentiellement délétères pour la fertilité masculine : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Certains traitements (chimiothérapie, radiothérapie) peuvent altérer la spermatogenèse de façon durable ou transitoire. La sévérité de ces altérations dépend des associations des différents traitements entre eux. Les patients peuvent donc retrouver une fonction testiculaire complète, partielle, ou devenir azoospermiques.

#### **1. Chimiothérapie**

Il est déjà bien connu que la chimiothérapie altère la spermatogenèse, et que sa toxicité est dépendante de la dose cumulée, du type de molécule, de la fréquence des cures, de l'association à d'autres médicaments et de la qualité initiale du sperme (56).

Les molécules administrées ciblent les cellules tumorales et plusieurs autres types de cellules en division rapide, y compris les cellules germinales (spermatogonies et spermatocytes dans le testicule). Les cellules de Sertoli ne se multiplient pas et les effets sur ces cellules sont donc difficilement évaluables. Quant aux cellules de Leydig, elles sont moins sensibles à ce type de traitement. Certaines molécules sont plus agressives que d'autres et peuvent traverser la barrière hémato-testiculaire (57).

Les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, busulfan, sels de platine, ...) à forte dose sont les molécules présentant les effets gonadotoxiques les mieux documentés et a priori les plus sévères et les plus à risque de provoquer une azoospermie.

Ces traitements peuvent conduire à une altération quantitative avec risque de stérilité et/ou à une altération qualitative par dommages à l'ADN des gamètes et/ou à leur chromatine. De plus, les taux de récupération de la spermatogenèse sont très variables et dépendent du type de cancer, du type de traitement gonadotoxique et de la dose cumulée (56).

Le LH est l'hémopathie dont l'incidence est maximale chez les jeunes adultes de 20 à 30 ans. Les protocoles thérapeutiques les plus fréquemment utilisés dans ce type d'affections sont

ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), avec une toxicité modérée et transitoire de l'ABVD. Dans les LH, il a été décrit une diminution significative de la production spermatique à 6 et 12 mois post-ABVD, avec des retours aux valeurs initiales à 24 mois, sans azoospermie. Tandis qu'avec le protocole BEACOPP, il a été montré que dans 80% des cas l'azoospermie persistait à 3 ans (58). Un recours à l'AMP est nécessaire dans 80% des cas après traitement BEACOPP contre 10% si le traitement était de l'ABVD.

Dans le cas du LNH, le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dont le risque gonadotoxique est bas. Sa toxicité est souvent modérée et réversible.

Enfin, la chimiothérapie la plus utilisée en première ligne pour le CT est l'association BEP (cisplatine, bléomycine, étoposide), et présente un risque modéré pour la spermatogénèse.

## **2. Radiothérapie**

La radiothérapie a une toxicité dépendante de la dose administrée, de la zone d'irradiation, du type de rayon et de la qualité initiale du sperme. Elle est susceptible d'altérer la spermatogénèse à partir de 0,15 Gy. La dose stérilisante au niveau du pelvis est d'environ 6 Gray chez les hommes en âge de procréer (56).

Il existe deux types d'irradiations qui peuvent provoquer une altération de la fonction de reproduction chez l'homme : l'irradiation directe des testicules, et l'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (effet indirect). L'irradiation pelvienne peut être à l'origine de séquelles fibreuses au niveau des organes génitaux internes avec en particulier une atrophie glandulaire, une réduction des sécrétions et des risques d'éjaculation rétrograde ou d'anéjaculation voire de dysfonction érectile.

Plus la cible de la radiothérapie est proche du testicule, plus le risque d'endommager les cellules germinales est grand, on propose donc d'utiliser des protections spéciales quand la radiothérapie touche la zone pelvienne.

Dans le contexte d'une irradiation corporelle totale, une atteinte sévère et prolongée de la spermatogénèse est décrite. Certains patients peuvent toutefois retrouver, à distance du traitement, une spermatogénèse réduite (16,17,42).

### 3. Chirurgie

La chirurgie destinée à traiter les cancers peut également compromettre la fertilité. Dans le cas des cancers testiculaires (qui sont les plus fréquents chez l'homme jeune), l'orchidectomie unilatérale représente en général la première étape du traitement. Une diminution de 50 % de la concentration des spermatozoïdes se produit au cours des premiers mois suivant une orchidectomie et 10 % des patients avec des paramètres spermatiques normaux avant l'opération deviennent azospermiques (59). La spermatogenèse peut reprendre à partir de 6 mois après l'intervention.

Un curage des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux potentialise les risques d'infertilité car il lèse les ganglions sympathiques adjacents, impliqués dans les processus d'érection et d'éjaculation (28).

Les actes chirurgicaux touchant la prostate, le col vésical, la vessie ou le rectum peuvent également être à l'origine de troubles similaires. Mais l'amélioration des techniques chirurgicales a permis de limiter ce risque.

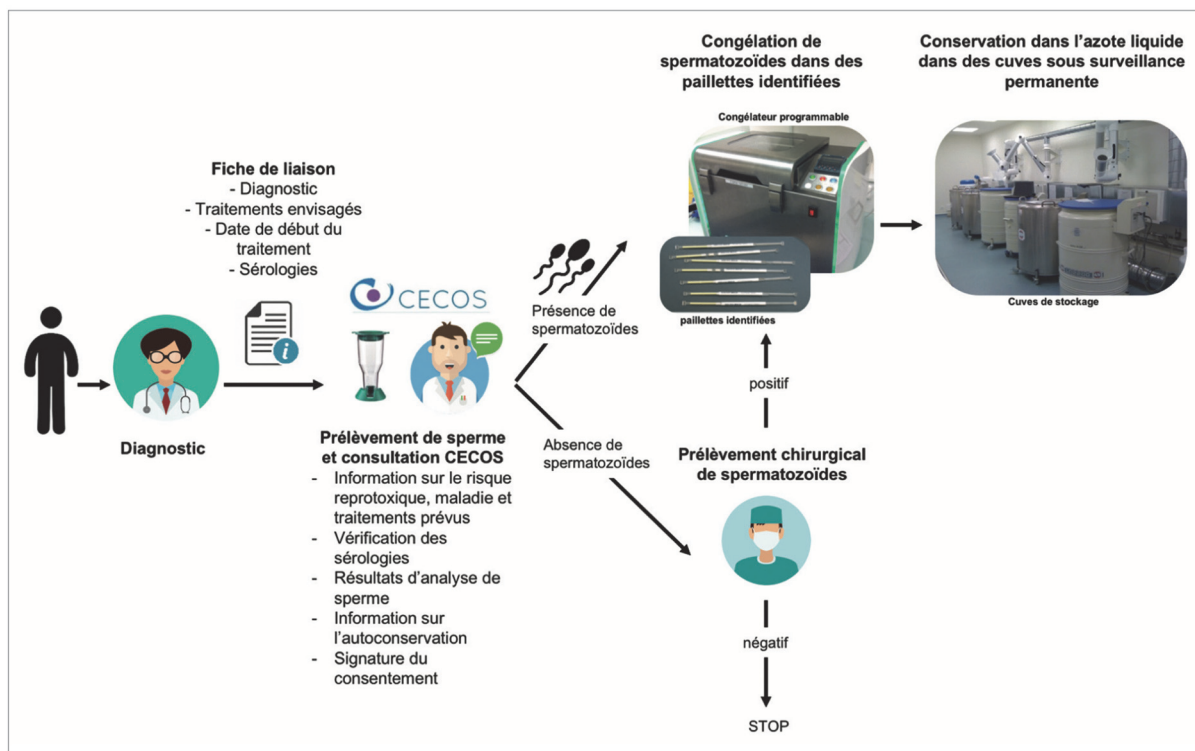


#### **IV. Parcours patient pour la préservation de fertilité masculine dans le cadre du cancer**

À l'heure actuelle, la congélation des spermatozoïdes éjaculés ou prélevés chirurgicalement est la seule option de préservation de la fertilité pour les hommes adultes et les adolescents pubères qui doivent avoir recours à des traitements gonadotoxiques. L'accès à la préservation de la fertilité est garanti par la loi relative à la bioéthique qui prévoit que « 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). En l'absence de reprise de la spermatogenèse, le recours aux techniques d'AMP est en revanche nécessaire par la suite, s'il y a un désir d'enfant.

La préservation de fertilité avant traitement du cancer est gérée en France par le réseau des CECOS maintenant intégrés dans les services de médecine et de biologie de la reproduction, avec près de 50 ans d'expérience dans ce domaine. Ils associent une équipe pluridisciplinaire et une plateforme de cryobiologie et sont répartis sur le territoire national. Les transmissions d'informations et la réactivité entre les oncologues et les équipes des CECOS sont essentielles, afin que la prise en charge des patients soit optimale. Dans le cas où le traitement est connu, le CECOS peut informer le patient sur les risques potentiels de ces traitements sur sa fertilité. Dans le cas où le traitement n'est pas encore connu, la préservation est parfois faite « par excès », si la pathologie nécessite un traitement peu gonadotoxique. Cette attitude se justifie par un accès plus facile et plus rapide à la préservation de la fertilité pour les hommes (par rapport aux femmes) et elle peut toutefois s'avérer utile en cas d'intensification secondaire du traitement.

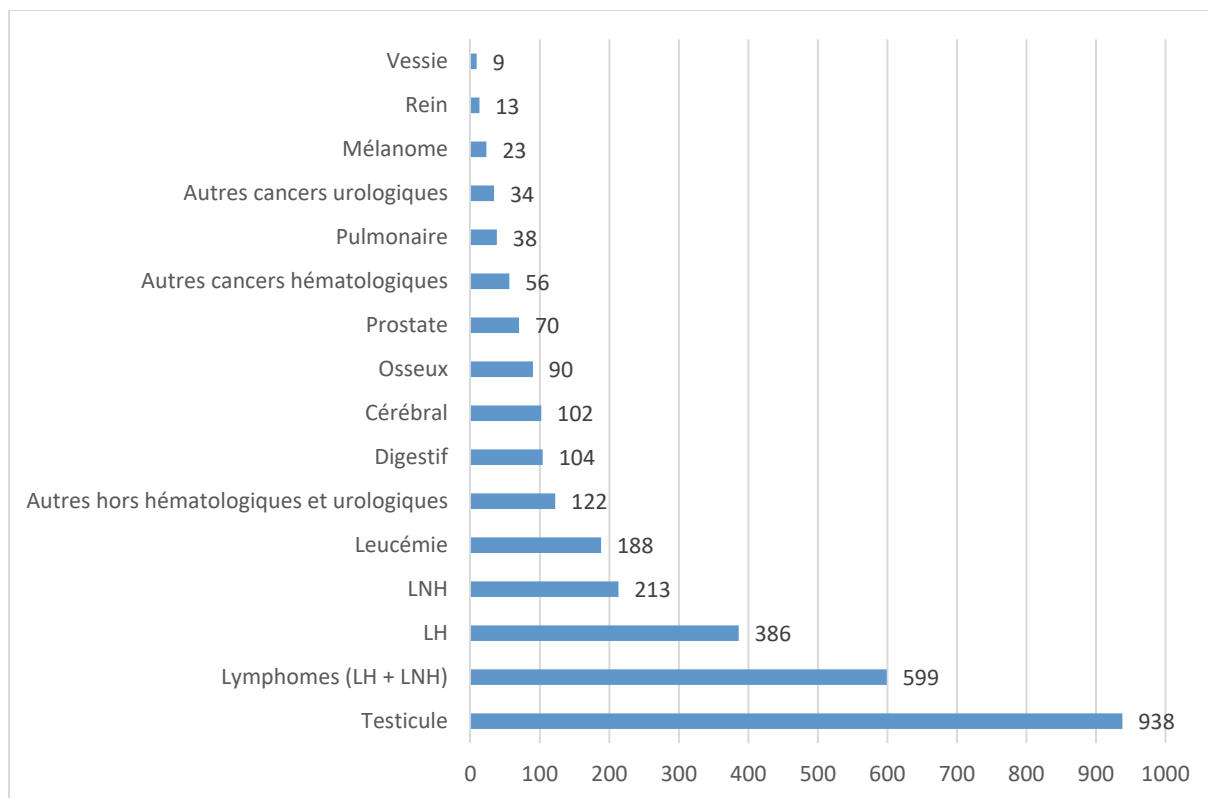
Les modalités de conservation des spermatozoïdes sont les suivantes : les hommes doivent réaliser au moins un recueil de sperme par masturbation avant la mise en place du traitement gonadotoxique. Le sperme recueilli est ensuite analysé puis mis en contact avec un milieu cryoprotecteur avant d'être conditionné dans des paillettes. Ces paillettes sont identifiées, soudées par un système haute sécurité, puis congelées et stockées dans une cuve d'azote liquide à -196°C. Le parcours du patient est résumé dans la figure 3 (60).



**Figure 1** : Parcours patient pour la congélation de spermatozoïdes au CECOS. (60)

Sur les 23 199 nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2018 chez les hommes en âge de procréer (données de l'INCa), seuls 2 386 patients (données de la Fédération Nationale des CECOS) ont bénéficié d'une préservation de la fertilité avant un traitement cytotoxique, soit 10,3%.

La cryoconservation a été réalisée pour des cancers urologiques dans 46% des cas (testicule, prostate, rein, vessie, autres), pour des cancers hématologiques dans 34% des cas (lymphomes de Hodgkin, non hodgkiniens, leucémies, autres) et pour d'autres types de cancer dans 20% des cas (digestifs, osseux, pulmonaires, cérébraux, cutanés, autres) (Figure 4).



**Figure 2 :** Incidence de la préservation de fertilité en 2018 en France chez les hommes atteints de cancer, en fonction du type de cancer. (23)

LH : Lymphome de Hodgkin ; LNH : lymphome non hodgkinien.

Dans les cancers urologiques, le cancer testiculaire représente 88% des cryoconservations (soit 938 patients). Dans les cancers hématologiques, la majorité des conservations a été faite pour lymphome de Hodgkin (386 patients, soit 64%).

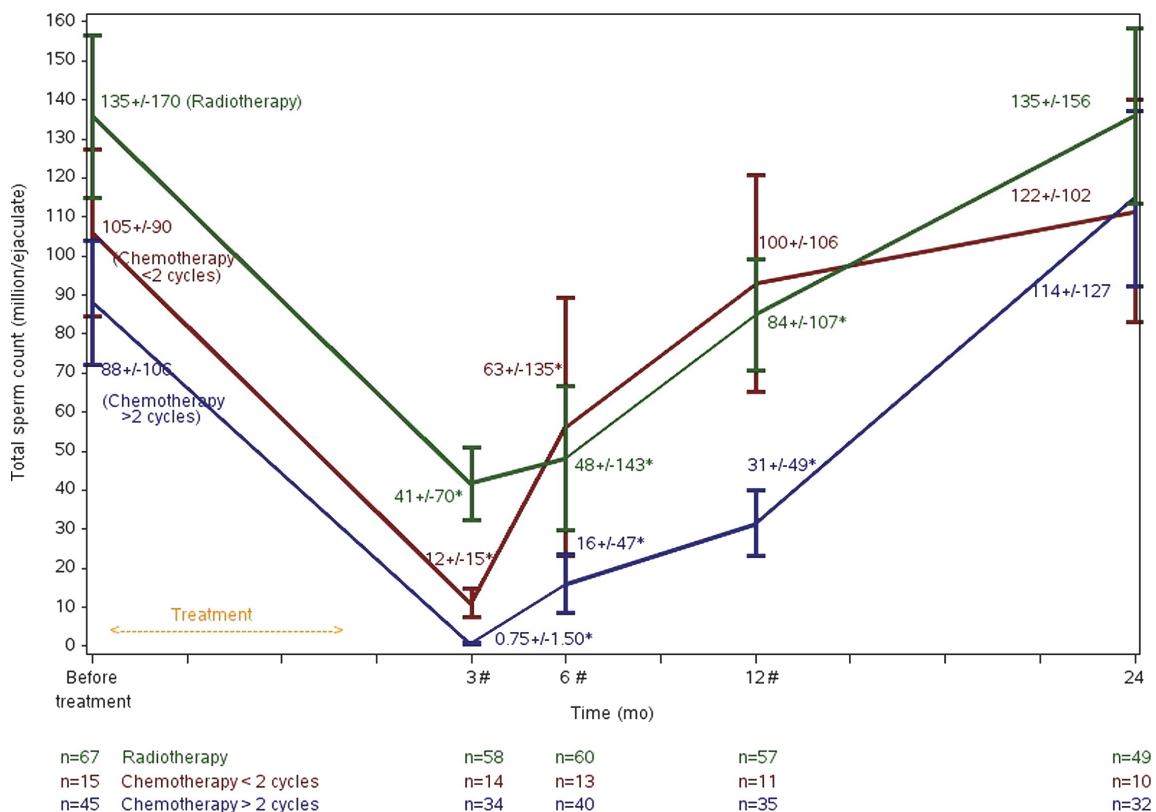
Lors de la consultation au CECOS, il est conseillé aux patients de contrôler leur spermogramme un an après la fin de leur traitement, afin de contrôler la bonne reprise ou non de leur spermatogenèse.

## V. Fertilité masculine pendant et après traitement du cancer

### 1. Évolution de la spermatogenèse pendant et après le traitement

Une étude nationale (GAMATOX) a été réalisée en France pour suivre l'évolution quantitative et qualitative de la spermatogenèse au cours du traitement des deux cancers les plus fréquents de l'homme jeune : cancer du testicule et lymphome. Elle a montré qu'une majorité des patients récupéraient leur spermatogenèse après traitement du cancer (2,42).

La figure 5 montre qu'après l'instauration du traitement d'un cancer du testicule, le nombre total de spermatozoïdes chute significativement par rapport aux valeurs initiales, pour tous les types de protocoles thérapeutiques utilisés. Dans le cas des traitements par radiothérapie, la courbe suit les mêmes tendances. On note que les patients ayant survécu à un cancer testiculaire pouvaient récupérer à 24 mois post-chimiothérapie, une concentration spermatique (en Millions/éjaculat) identique voire meilleure à celle avant traitement, mais non significativement (protocole BEP > 2 cycles).

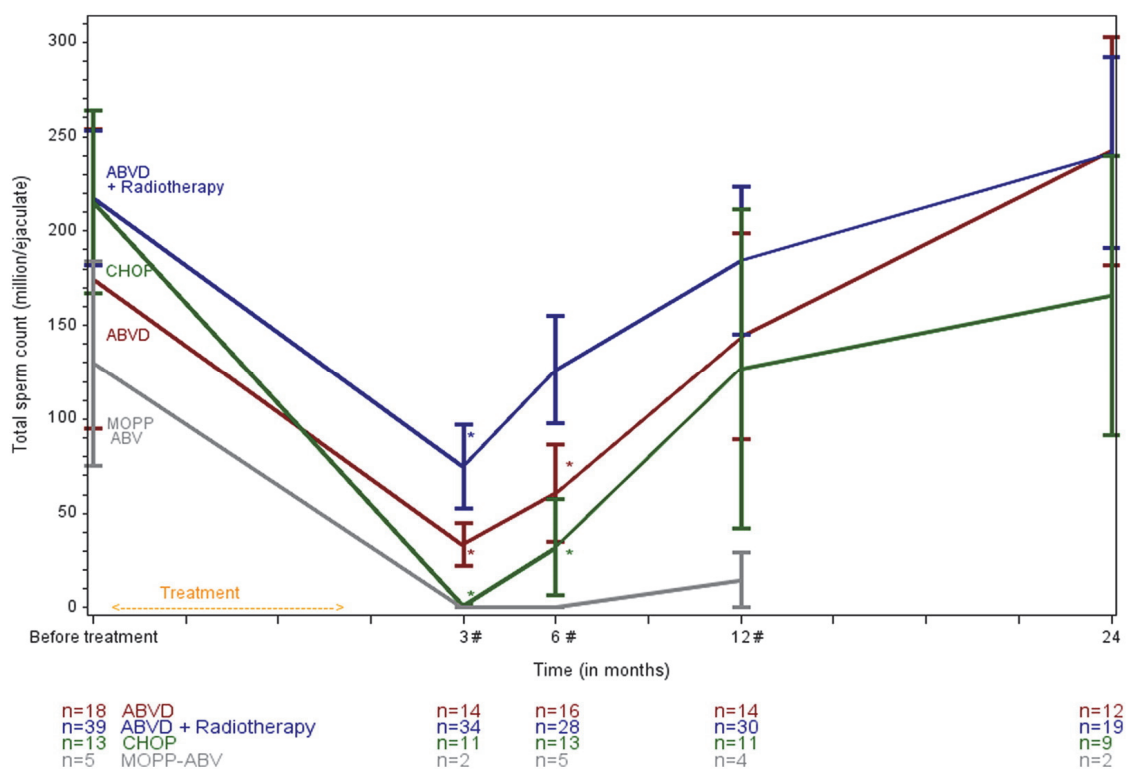


**Figure 3 :** Évolution du nombre total moyen de spermatozoïdes par éjaculat ( $\pm$  écart-type) avant et après traitement du cancer du testicule en fonction du type de traitement administré. (2)

\*P < 0,05, différence avant et après traitement. #P < 0,05, différence entre les traitements.

Cette équipe a étudié la même question dans le cadre du lymphome et a fait une observation similaire pour les protocoles ABVD, ABVD + radiothérapie et CHOP : les patients ayant bénéficié de ces protocoles voyaient leurs paramètres spermatiques chuter significativement pendant le traitement, et avaient tendance à retrouver une valeur de concentration en spermatozoïdes identique voire un peu plus élevée 24 mois après le traitement, que celle avant chimiothérapie.

En revanche, on ne pouvait pas en tirer les mêmes conclusions pour le protocole MOPP + ABV où les paramètres chutaient et n'évoluaient plus après 12 mois. Les résultats sont illustrés sur la figure 6.



**Figure 4 :** Évolution du nombre total moyen de spermatozoïdes par éjaculat ( $\pm$  écart-type) avant et après traitement du lymphome selon le type de traitement. (42)

\*P < 0,05, différence avant et après traitement. #P < 0.05, différence entre les traitements.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; CHOP : doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; MOPP-ABV : mechlorethamine, oncovin, procarbazine, prednisone - doxorubicine, bléomycine, vinblastine.

Ces observations permettent de souligner l'impact du traitement du cancer sur la spermatogenèse, et l'amélioration possible à distance du traitement par chimiothérapie. Mais une amélioration des paramètres spermatiques après traitement du cancer ne signifie pas nécessairement une absence de dommages à l'ADN dans les gamètes.

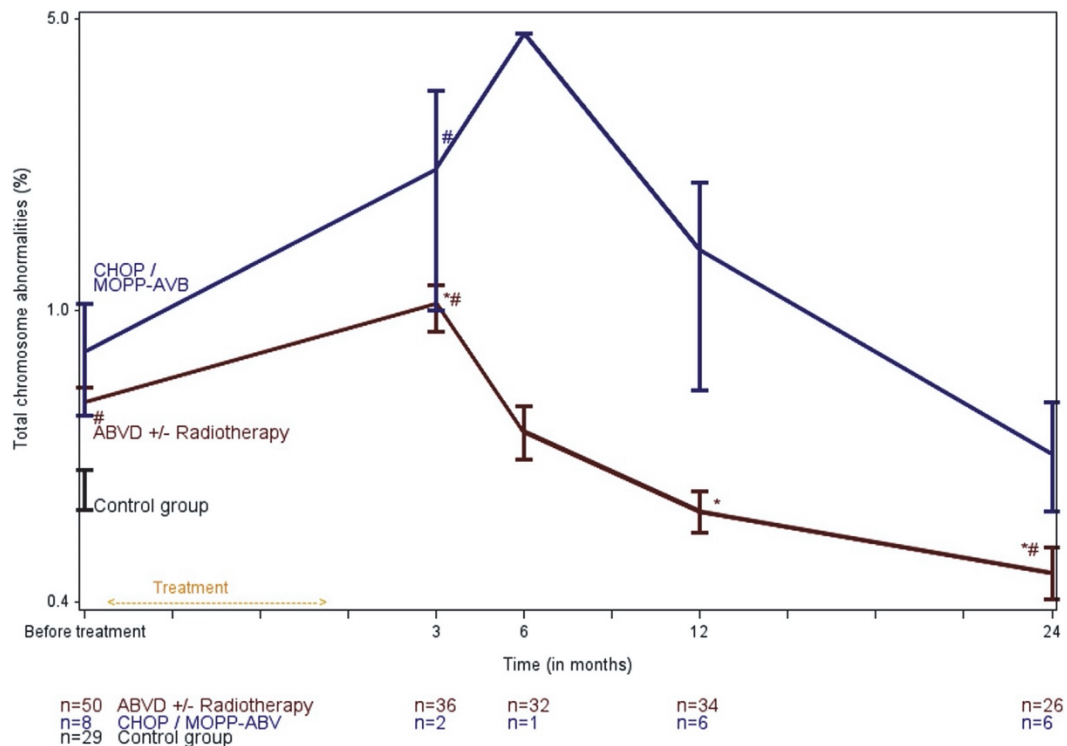
## 2. En cas de reprise de la spermatogenèse après cancer

Nous avons vu qu'une reprise de la spermatogenèse survenait dans la majorité des cas après traitement des cancers les plus fréquents chez l'homme en âge de procréer (CT et lymphome) ; l'étude GAMATOX a également analysé l'évolution de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes après ces traitements.

Rives et al. (17) ont montré des taux significativement plus élevés d'aneuploïdies (disomies X et Y) après traitement chez les patients atteints de cancer du testicule par rapport au groupe contrôle (donneurs de sperme). Les taux d'aneuploïdies étaient plus ou moins augmentés en fonction du type de traitement anticancéreux reçu et du délai après la fin du traitement. Le moment où la fréquence des anomalies chromosomiques était la plus élevée était à 6 mois post-traitement quel que soit le type de traitement reçu. Les patients qui avaient reçu une radiothérapie ont retrouvé un taux d'aneuploïdies comparable à celui avant traitement plus rapidement que les patients traités avec plus de deux cycles de BEP (12 mois pour la radiothérapie vs 24 mois pour la chimiothérapie). Enfin, à 2 ans post-traitement, les patients traités par protocole BEP présentaient significativement plus d'aneuploïdies que ceux traités par radiothérapie.

Avant le traitement du lymphome, il faut noter qu'une augmentation des dommages à l'ADN des spermatozoïdes a été rapportée en raison de la maladie elle-même (cf. partie II). Le taux d'anomalies du contenu chromosomique était significativement plus élevé dans les groupes cancer pour les deux types de lymphome (LH et LNH), par rapport aux témoins. Les spermatozoïdes XY hyperhaploïdes étaient plus fréquemment retrouvés dans ces groupes par rapport aux témoins (de façon significative), tout comme la disomie du chromosome 18 (16). Sur la figure 7, on peut voir que le taux d'anomalies chromosomiques augmente après le traitement (tous types de protocoles confondus). Le pic se situe à 3 mois post-protocole ABVD ± radiothérapie, et à 6 mois post-protocoles CHOPP et MOPP-ABV (résultats comparables à ceux des CT).

Il est intéressant de noter qu'entre 6 mois et 2 ans post-traitement, le taux d'aneuploïdies diminue significativement.



**Figure 5 :** Évolution du pourcentage total moyen d'anomalies chromosomiques avant et après traitement du lymphome en fonction du type de traitement. (16)

\*P < 0,05, différence avant et après traitement. #P < 0.05, différence entre les traitements.

Ces observations permettent de souligner l'impact du traitement (même après l'arrêt de celui-ci) et du cancer sur la spermatogenèse et sur la qualité nucléaire des spermatozoïdes ; et l'amélioration possible de ces paramètres à distance des traitements anticancéreux.

C'est grâce à ces résultats que l'on peut aujourd'hui expliquer aux patients qui ont retrouvé une spermatogenèse normale après cancer, qu'il est préférable d'attendre au moins 2 ans après la fin de leur traitement gonadotoxique (normalisation du taux d'aneuploïdies dans les spermatozoïdes) avant d'essayer d'avoir une grossesse naturelle. On préconise donc une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse, qui présenterait un risque accru d'aneusomies.

En conclusion, des paramètres spermatiques normaux ne sont pas toujours le reflet de spermatozoïdes normaux au niveau nucléaire. Les conseils et la prise en charge de ces patients sont à adapter au cas par cas en fonction du type de cancer, et du type de traitement administré.

### **3. En cas de non reprise de la spermatogenèse après cancer, techniques d'AMP disponibles**

Les traitements du cancer induisent le plus souvent une altération importante de la spermatogenèse à court terme, c'est pourquoi une préservation de la fertilité est proposée à tous les hommes au cas où ils ne retrouveraient pas une spermatogenèse efficace.

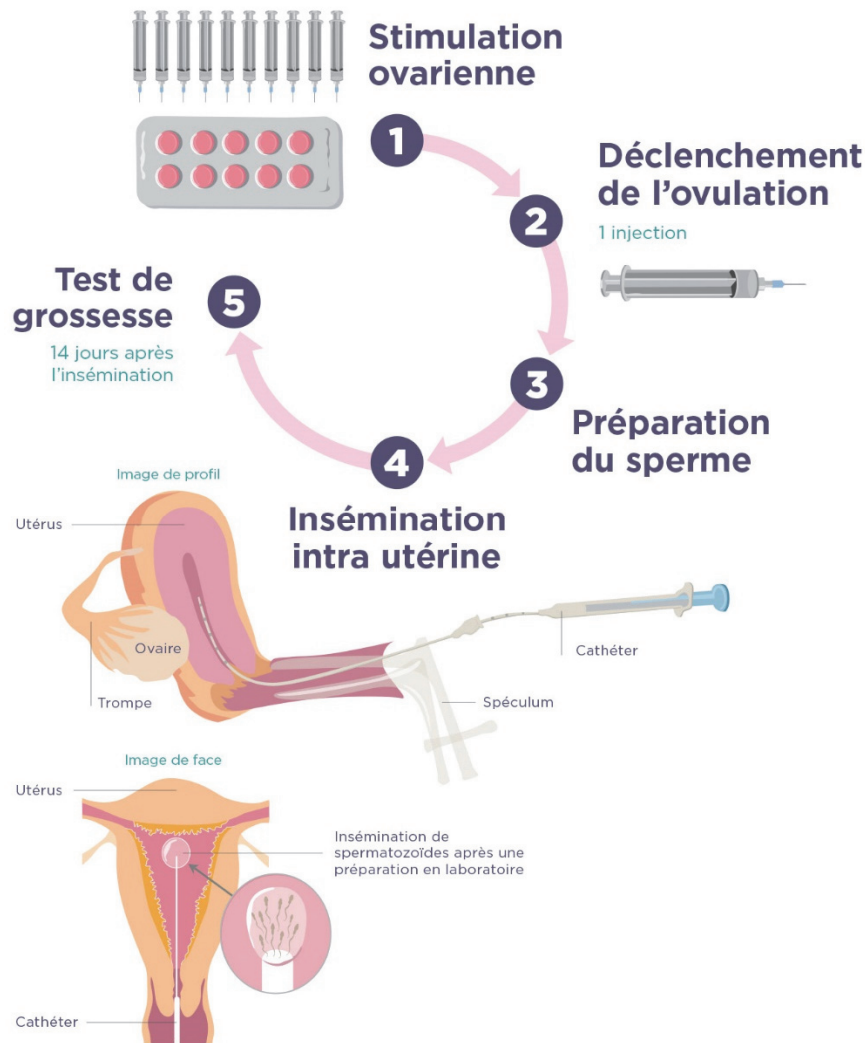
Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) disponibles pour l'utilisation de ces spermatozoïdes congelés sont : l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro (FIV) classique, et l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Cette dernière est la technique la plus utilisée avec les spermatozoïdes congelés, car elle donne de meilleurs résultats lorsque les paramètres spermatiques sont altérés (ce qui est souvent le cas chez les patients atteints de cancer au moment de la congélation comme on l'a déjà vu).

#### **a) Insémination Intra-Utérine**

Il s'agit de l'option qui s'offre aux survivants d'un cancer ayant congelé plusieurs paillettes de spermatozoïdes de bonne qualité et ayant une partenaire jeune avec des paramètres féminins favorables (en particulier une bonne réserve ovarienne et des trompes perméables). Cette technique consiste à recueillir, concentrer par centrifugation et laver le sperme afin de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et améliorer leur mobilité. Il faut inséminer au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles pour avoir les meilleures chances de grossesse. Un traitement médicamenteux de stimulation ovarienne (gonadotrophines par voie orale ou sous forme d'injections sous-cutanées) est souvent associé aux IIU afin d'augmenter les chances de grossesse en réalisant l'IIU le jour de l'ovulation. Les femmes ont un suivi échographique et hormonal pendant cette stimulation afin de surveiller la croissance des follicules (qui contiennent les ovocytes) et de savoir à quel moment déclencher l'ovulation par une injection d'hCG (s'il est nécessaire de la déclencher). La préparation spermatique est ensuite déposée dans l'utérus de la femme directement à l'aide d'un cathéter fin et souple.

L'avantage de cette technique est de déposer les spermatozoïdes directement dans l'utérus (ce qui leur évite de traverser la glaire cervicale), c'est une technique simple et non douloureuse qui ne nécessite ni hospitalisation, ni anesthésie (Figure 8).





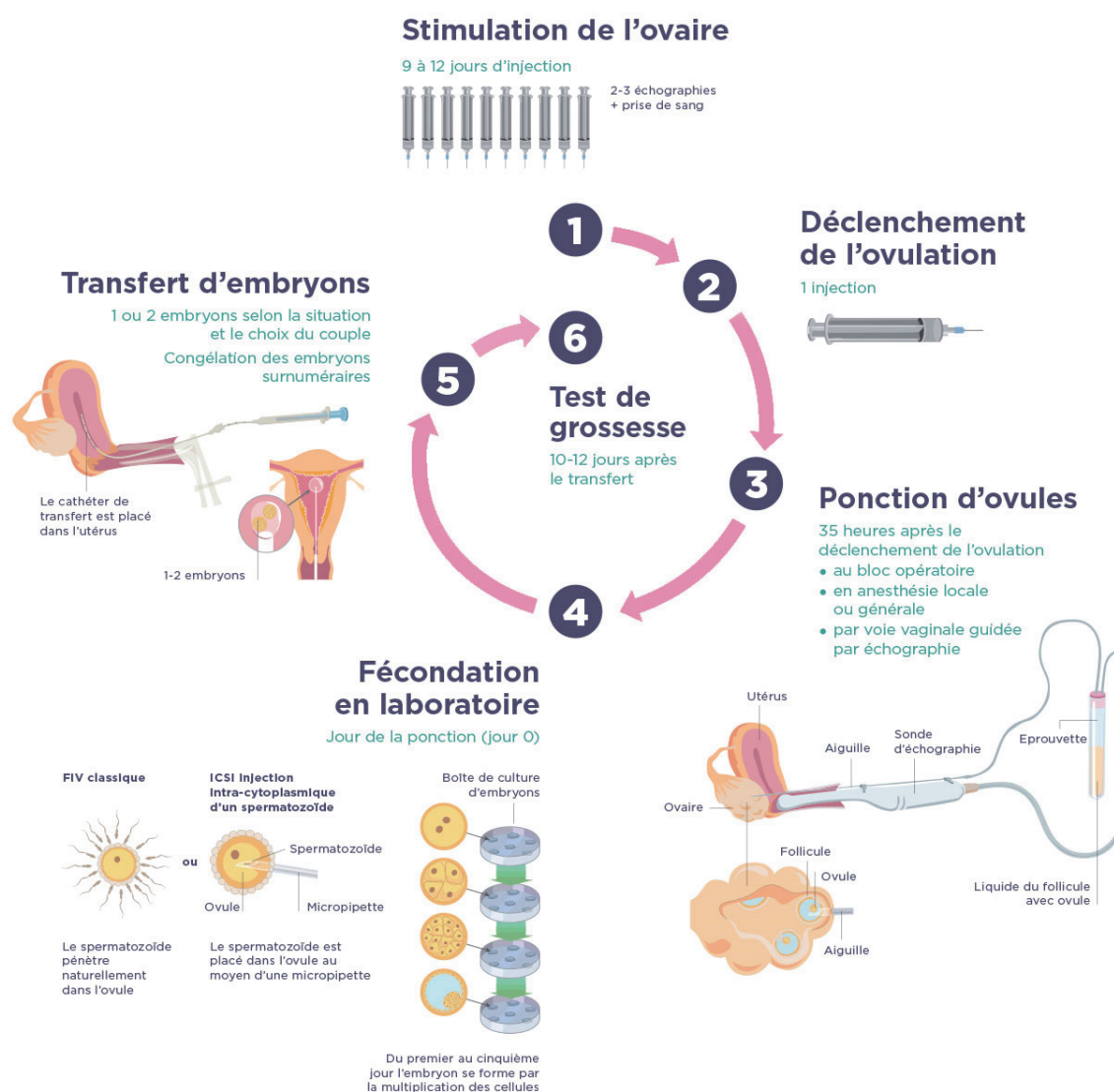
**Figure 6** : Schéma de la préparation et de la réalisation d'une insémination intra-utérine. (61)

### b) Fécondation In Vitro classique

Cette technique d'AMP nécessite la mise en place d'une stimulation hormonale de l'ovulation de la partenaire, plus importante que pour l'IIU, afin d'obtenir plusieurs ovocytes qui seront fécondés *in vitro*. Lorsque le nombre et la taille des follicules sont jugés optimaux par échographie, et que les taux d'hormones (notamment estradiol et progestérone) sont optimaux, l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG. 36 heures après cette injection, et juste avant l'ovulation, le gynécologue procède à la ponction ovocytaire au bloc opératoire et sous anesthésie (locale ou générale), par voie vaginale et sous contrôle échographique. Cette ponction permet l'aspiration du liquide folliculaire qui contient les ovocytes, ceux-ci vont

ensuite être recherchés au laboratoire sous microscope. Pendant ce temps, le sperme est concentré, traité et lavé au laboratoire pour obtenir une préparation de spermatozoïdes mobiles et féconds.

La FIV classique se fait au laboratoire dans un milieu de culture dont la composition est proche de l'environnement naturel des trompes. Elle consiste à provoquer la rencontre entre les gamètes féminin et masculin en déposant les spermatozoïdes au contact des ovocytes dans une boîte de culture, et à observer la formation de l'embryon aux tous premiers stades du développement. Les embryons (1 ou 2 à la fois) obtenus sont ensuite déposés dans l'utérus de la partenaire pour permettre leur implantation (Figure 9).

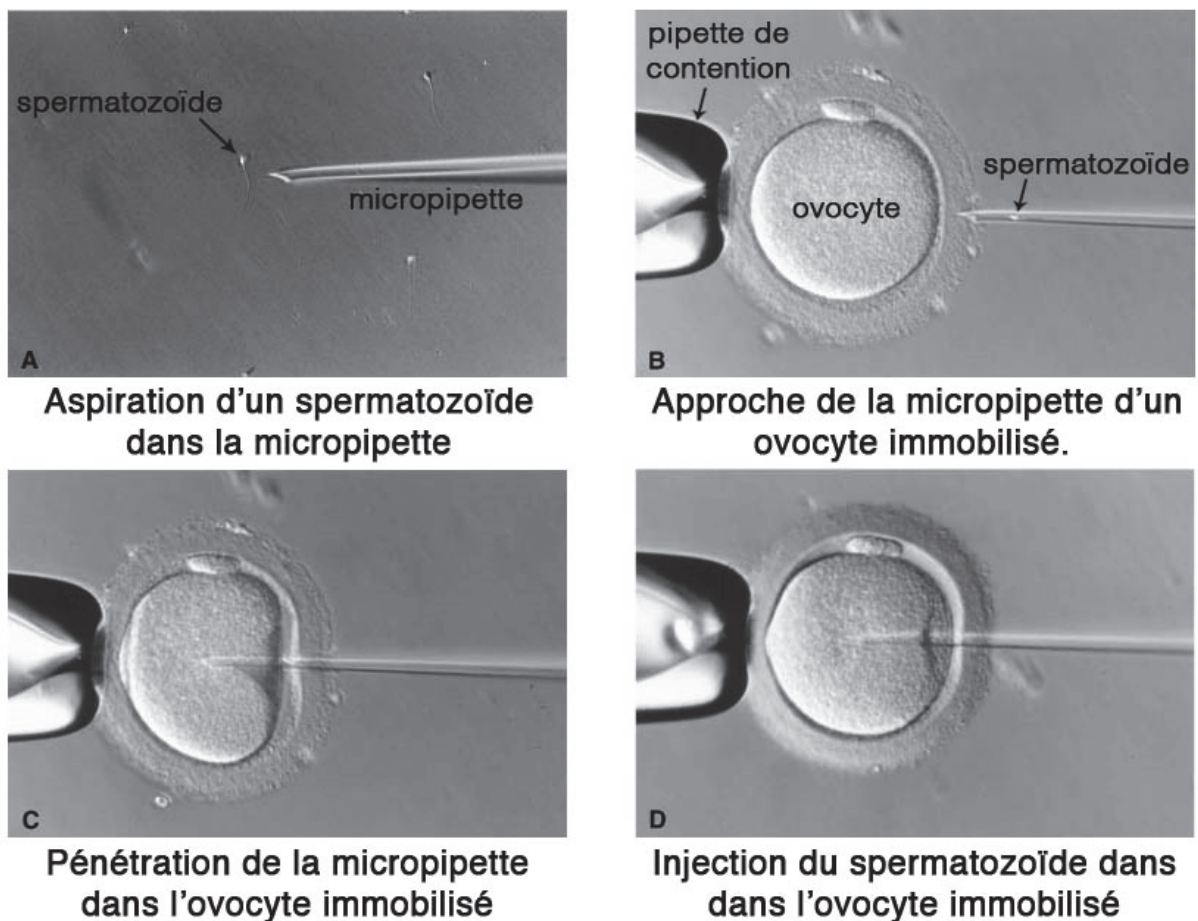


**Figure 7 :** Schéma de la préparation et de la réalisation d'une FIV classique et d'une ICSI. (62)

FIV: Fécondation In Vitro

### c) Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde

Enfin, la FIV-ICSI est indiquée lorsque les paramètres spermatiques sont très altérés. Les premières étapes sont identiques à la technique de FIV classique, à savoir stimulation hormonale, déclenchement de l'ovulation, ponction ovocytaire et préparation des spermatozoïdes. La différence réside dans le fait que l'on sélectionne au laboratoire les ovocytes qui sont matures et donc par définition fécondables, c'est-à-dire qu'on libère l'ovocyte des cellules qui l'entourent (corona radiata) par la technique de décoronisation. Cette étape est indispensable afin de voir si l'ovocyte a expulsé son globule polaire et donc s'il est mature. Un spermatozoïde est ensuite injecté à l'aide d'une micropipette dans chaque ovocyte mature (Figure 10). Les ovocytes sont ensuite mis en culture pour observer la formation d'embryons aux tous premiers stades du développement. L'étape de transfert embryonnaire est la même qu'en FIV classique (Figure 9).



**Figure 8 :** Étapes de micro-injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte mature en ICSI. (63)

## **VI. Utilisation des spermatozoïdes congelés pour une AMP après traitement du cancer : revue de la littérature**

Une revue de la littérature, finalisée en juin 2021, a été menée à partir de la base de données PubMed, en utilisant les mots-clés suivants : *Assisted reproductive techniques – Cancer – Semen cryopreservation – Fertility – Sperm banks – Male infertility – Reproductive outcome*. Aucune limite de date n'a été utilisée. Elle a été complétée par les articles cités par les auteurs, et nous avons retenu tous les types d'études (prospectives, rétrospectives, revue de la littérature et méta-analyses) en anglais et en français qui présentaient les résultats d'AMP réalisées avec des spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer. Nous avons exclu les articles qui étudiaient les AMP réalisées avec du sperme frais, des prélèvements testiculaires ou urinaires. L'analyse finale a finalement permis de sélectionner 18 études (3–8,10–12,14,18–22,64–66).

Cette revue de la littérature a pour objectif de discuter les différents taux d'utilisation de spermatozoïdes congelés retrouvés dans la littérature chez des patients ayant survécu au cancer, mais également d'étudier les techniques d'AMP proposées avec les spermatozoïdes congelés avant traitement, et enfin d'analyser les résultats obtenus de ces AMP chez ces patients.

Cette revue de la littérature est résumée dans le tableau 1.

<i>Etude</i>	<i>Tanja Burnik Papler et al</i>	<i>Sara Stigliani et al</i>	<i>Longlong Fu et al</i>	<i>Depalo et al</i>	<i>Muller et al</i>	<i>Ainhoa García et al</i>	<i>Botchan et al</i>	<i>Bizet et al</i>	<i>Freour et al</i>
<i>Année</i>	2021	2021	2019	2016	2016	2015	2013	2012	2012
<i>Pays</i>	Slovénie	Italie	Chine	Italie	Pays-Bas	Canada	Israël	France	France
<i>Revue</i>	Radiotherapy and Oncology	Cancers	Medical Science Monitor	Therapeutic Advances in Medical Oncology	Reproductive Biomedicine Online	Journal of Cancer Survivorship	Asian Journal of Andrology	RBMO	International Journal of Clinical Oncology
<i>Impact Factor Revue</i>	1,746	6,126	1,433	2,259	3,218	3,182	3,259	2,967	2,879
<i>Design de l'étude</i>	Rétrospective	Rétrospective descriptive	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
<i>Mono/Multicentrique</i>	Monocentrique	Monocentrique	Multicentrique : database nationale	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique
<i>Nombre de patients pour congélation de sperme</i>	70	632	145	721	898	272	682	1080	1042
<i>Période d'étude</i>	Janvier 2004 - Décembre 2018	2004 - 2019	Juillet 2006 - Décembre 2017	Juin 1999 - Décembre 2015	1983 - 2013	Août 2008 - Août 2012	1995 - 2009	1997 - 2007	
<i>Durée de l'étude</i>	14 ans	15 ans	11 ans	16 ans	30 ans	4 ans	20 ans	15 ans	10 ans
<i>Taux d'utilisation</i>	/	4%	9,70%	2,60%	10,70%	10,70%	10,30%	6,30%	8,10%
<i>Nombre de couples étudiés</i>	71	26	14	19	78	29	62	57	82
<i>Durée moyenne de stockage</i>	/	3,3 ans	2,57 ans	2,81	4,8 ans		4 ans (82%) 1 an (31%)	2,9 ± 2,6 ans	/
<i>Nombre de cycles</i>	130	45	33	20	288	50	184	127	178
<i>Nombre de cycles d'IIU</i>	0	/	14	/	108	/	81	40	66
<i>Nombre de cycles de FIVc</i>	8	/	14	4	79	/	12	8	12
<i>Nombre de cycles d'ICSI</i>	122	34 + 11 TEC	5	16	101	50	91	77	100
<i>Taux de fécondation FIVc</i>	46,3% (FIV + ICSI)	/	/	52,2% (FIV + ICSI)	49%	/	20,50%	/	/
<i>Taux de fécondation ICSI</i>	46,3% (FIV + ICSI)	68%	/	52% (FIV + ICSI)	51%	/	62,10%	/	/
<i>Taux de grossesses cliniques IIU</i>	/	/	42,90%	/	13,80%	/	11,10%	12,80%	12,10%
<i>Taux de grossesses cliniques FIV</i>	30% (FIV + ICSI)	/	50,00%	35,5% (FIV + ICSI)	41,70%	/	0 %	28,60%	23,20% (FIV + ICSI)
<i>Taux de grossesses cliniques ICSI</i>	30% (FIV + ICSI)	33%	60%	35,5% (FIV + ICSI)	47%	68,90%	37,40%	32,40%	23,20% (FIV + ICSI)
<i>Taux cumulé de naissances par couple</i>	45,10%	35%	/	/	77%	62,10%	41,30%	32 (46,8%)	/

**Tableau 1 : Revue de la littérature sur l'utilisation en AMP de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer.**

FIV : fécondation in vitro ; ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ; TEC : transfert d'embryon congelé.

<i>Etude</i>	<i>Igor Crha et al</i>	<i>Ariel Hourvitz et al</i>	<i>Van Casteren et al</i>	<i>Meseguer et al</i>	<i>Revel et al</i>	<i>Tryde Schmidt et al</i>	<i>Agarwal et al</i>	<i>Ragni et al</i>	<i>Kelleher et al</i>
<i>Année</i>	2009	2008	2008	2006	2005	2004	2004	2003	2001
<i>Pays</i>	République Tchèque	USA	Pays-bas	Espagne	Israël	Danemark	USA	Italie	Australie
<i>Revue</i>	Fertility and Sterility	Fertility and Sterility	Fertility and Sterility	Fertility and Sterility	Fertility and Sterility	Human Reproduction	Fertility and Sterility	Cancer	Human Reproduction
<i>Impact Factor Revue</i>	6,312	6,312	6,312	6,312	6,312	5,733	6,312	5,742	5,733
<i>Design de l'étude</i>	Prospective	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective	Rétrospective
<i>Mono/Multicentrique</i>	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique	Monocentrique
<i>Nombre de patients pour congélation de sperme</i>	619	/	557	186	/	/	318	776	930
<i>Période d'étude</i>	1995 - 2006	1994 - 2005	1983 - 2004	1991 - 2004	1999 - 2002	1996 - 2003	1982 - 2001	1986 - 2001	1978 - 2000
<i>Durée de l'étude</i>	13 ans	11 ans	21 ans	13 ans	3 ans	7 ans	19 ans	15 ans	22 ans
<i>Taux d'utilisation</i>	4,50%	/	7,50%	16,30%	/	/	9,70%	5,20%	7,30%
<i>Nombre de couples étudiés</i>	28	118	42	30	21	67	29	36	68
<i>Durée moyenne de stockage</i>	7 mois à 6 ans	3 à 19 ans	4,7 ans	/	/	/	5,5 ans	4 ans	3 ans
<i>Nombre de cycles</i>	47	223	101	30	62	73	87	88	91
<i>Nombre de cycles d'IIU</i>	9	/	7	/	/	24	42	40	35
<i>Nombre de cycles de FIVc</i>	/	54	32	/	/	/	26	6	28
<i>Nombre de cycles d'ICSI</i>	38	169	53 + 9 TEC	30	62	49	19	42	28
<i>Taux de fécondation FIVc</i>	/	31,50%	42,40%	/	/	/	/	/	/
<i>Taux de fécondation ICSI</i>	/	77,60%	57,80%	77,20%	60%	/	/	/	/
<i>Taux de grossesses cliniques IIU</i>	22%	/	14,30%	/	5,90%	16,70%	7%	7,50%	31%
<i>Taux de grossesses cliniques FIV</i>	/	24%	25%	/	/	/	23%	0%	21%
<i>Taux de grossesses cliniques ICSI</i>	29,50%	56,80%	30,20%	50%	42%	34,70%	37%	26%	43%
<i>Taux cumulé de naissances par couple</i>	11 (39,2%)	85 (72%)	18 (46,8%)	13 (43%)	12 (57%)	/	12 (41%)	12 (43%)	/

**Tableau 1 (suite) : Revue de la littérature sur l'utilisation en AMP de spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer.**

FIV : fécondation in vitro ; ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ; TEC : transfert d'embryon congelé.

## **1. Taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés**

Le taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés chez les patients atteints de cancer est en moyenne de 8,06% d'après les différentes études. Dans la littérature, les taux d'utilisation sont faibles et varient entre 2,46% (14) et 16,3% (6). Les patients qui utilisent le plus leurs spermatozoïdes congelés sont ceux qui avaient les paramètres spermatiques les plus altérés au moment de la congélation : la majorité des cycles sont réalisés après cancer du testicule et après lymphome.

Cette utilisation post-cancer reste relativement faible pour plusieurs raisons : tout d'abord, une grande partie des hommes ayant survécu au cancer retrouvent une spermatogenèse efficace et n'ont donc pas besoin de ces spermatozoïdes congelés. Malgré tout, ils peuvent préférer garder leurs paillettes pour des raisons théoriques (utilisation future de spermatozoïdes non exposés à des agents potentiellement tératogènes comme la chimiothérapie) ou pour des raisons psychologiques, sociales ou superstitieuses. Seule une minorité des patients décident de détruire ces paillettes. Enfin, il ne faut pas exclure les patients qui n'ont finalement plus de désir parental après cancer ou encore ceux dont le pronostic n'est malheureusement pas favorable et qui décèdent (10).

## **2. Techniques d'AMP utilisées et résultats**

Les travaux ayant étudié les résultats d'AMP après utilisation de spermatozoïdes congelés avant traitement chez des patients atteints de cancer, sont pour la plupart, des études rétrospectives descriptives et monocentriques qui détaillent les taux de grossesses et de naissances pour chaque technique d'AMP. Seules trois études (6,64,67) ont choisi de comparer ces résultats à un groupe contrôle ou une population de référence (cf partie VI.3).

Dans l'ensemble, les effectifs variaient de 14 à 118 couples étudiés, et de 20 à 288 cycles étudiés. Les études duraient de 3 à 30 ans.

Pour les 12 équipes qui ont étudié les taux de grossesses cliniques en IIU avec utilisation de spermatozoïdes congelés, les taux de grossesses cliniques oscillaient beaucoup entre 5,90% et 42,90%, avec une moyenne des résultats de 16,43%. L'Agence de la Biomédecine (ABM) rapportait un taux moyen de grossesses échographiques de 11,9% dans son rapport de 2009 et de 12,6% en 2019 (résultats de la moyenne des centres en France en intraconjugale avec sperme

frais) (68,69). Si l'on compare la moyenne de ces résultats à celles des rapports de l'ABM, elle semble tout à fait correcte.

Pour ce qui est de la FIV, les taux de grossesses cliniques variaient de 0 à 50% (mais il est difficile de bien différencier les résultats de FIV et d'ICSI dans certaines études, car les résultats sont exprimés en pourcentages communs aux FIV et aux ICSI).

Ces taux avaient tendance à évoluer en fonction de la période étudiée : ils étaient d'environ 20% jusqu'en 2015, et ils dépassaient les 30-40% pour les études après 2015. Ceci peut s'expliquer par l'amélioration des techniques avec le temps.

La moyenne des résultats obtenus en FIV avec sperme congelé de cette revue de la littérature donne un taux moyen de grossesses cliniques de 25,17%. Selon les rapports de l'ABM, le taux de grossesses échographiques en FIV hors ICSI par tentative était de 23,8% en 2009 et de 22,5% en 2019 (résultats de la moyenne des centres en France en intraconjugale avec sperme frais) (68,69).

Enfin, pour l'ICSI, les taux de grossesses cliniques variaient dans cette revue de la littérature entre 23,20% et 68,90%, avec une moyenne de 39,81%. L'ABM a calculé 26,3% de grossesses échographiques en ICSI par tentative en 2009 et 23,2% en 2019 (résultats de la moyenne des centres en France en intraconjugale avec sperme frais) (68,69).

Cette revue de la littérature montre bien que la technique d'ICSI est la plus souvent utilisée pour utiliser des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer, et donne les taux de grossesses les plus élevés (toutes techniques confondues). Le taux le plus élevé a été retrouvé par l'équipe de Garcia et al en 2015 avec un taux de grossesses en ICSI de 68,90%. L'usage de cette technique s'est beaucoup développé ces dernières années, hors indications initiales d'infertilité masculine, et représente aujourd'hui la majorité des cycles réalisés dans les centres d'AMP.

Enfin, le taux cumulé de naissances vivantes en AMP (quelle que soit la technique) était compris entre 35% et 77% dans la littérature.

Au total, dans la littérature, les résultats d'AMP avec spermatozoïdes congelés chez les patients atteints de cancer ne sont pas homogènes. Cependant, la majorité des études recommande l'utilisation de l'ICSI en première intention lorsqu'une FIV est nécessaire car c'est la technique avec laquelle les taux de grossesses cliniques sont les plus élevés (3,6,8,12,18,19).



### **3. Résultats comparés de l'utilisation en AMP des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer versus groupe contrôle : revue de la littérature**

Seules 3 études ont comparé les résultats obtenus en AMP avec des spermatozoïdes congelés issus de patients cancer versus groupe contrôle (Tableau 2).

<i>Etude</i>	<i>Tanja Burnik Papler et al</i>	<i>Ainhoa Garcia et al</i>	<i>Meseguer et al</i>
<i>Année</i>	2021	2015	2006
<i>Pays</i>	Slovénie	Canada	Espagne
<i>Revue</i>	Radiology and Oncology	Journal of Cancer Survivorship	Fertility and Sterility
<i>Impact Factor Revue</i>	1,746	3,182	6,312
<i>Design de l'étude</i>	Rétrospective	Rétrospective	Prospective
<i>Mono/Multicentrique</i>	Monocentrique	Monocentrique	Multicentrique
<i>Groupe contrôle</i>	53 patients après chimiothérapie utilisant leur sperme éjaculé non congelé	91 patients hors cancer (dont 29 normospermiques, 27 oligospermiques et 35 ponctions testiculaires) utilisant leurs spermatozoïdes congelés pour OATS, pré-vasectomie, difficultés de prélèvement	97 couples dont la femme avait une infertilité tubaire et faisaient leur première tentative d'ICSI avec du sperme congelé
<i>Critères d'appariement</i>	/	/	/
<i>Différence cas/témoins ?</i>	Oui : meilleurs taux cumulés de grossesses (significatif) et de naissances vivantes (non significatif) dans le groupe sperme congelé.	Oui : taux cumulé de naissances vivantes supérieur (significatif) pour les patients cancer versus celui du groupe contrôle	Non
<i>Période d'étude</i>	2004 – 2018	2008 – 2012	1991 – 2004
<i>Durée de l'étude</i>	14 ans	4 ans	13 ans
<i>Nombre de couples étudiés</i>	71	29	30
<i>Nombre de cycles</i>	130	50	30
<i>Nombre de cycles d'IIU</i>	/	/	/
<i>Nombre de cycles de FIVc</i>	8	/	/
<i>Nombre de cycles d'ICSI</i>	122	50	30
<i>Taux de fécondation FIVc</i>	46,3% (FIV + ICSI)	/	/
<i>Taux de fécondation ICSI</i>	46,3% (FIV + ICSI)	/	77,20%
<i>Taux de grossesses cliniques IIU</i>	/	/	/
<i>Taux de grossesses cliniques FIV</i>	30% (FIV + ICSI)	/	/
<i>Taux de grossesses cliniques ICSI</i>	30% (FIV + ICSI)	68,90%	50%
<i>Taux cumulé de naissances vivantes</i>	45,10%	62,10%	13 (43%)

**Tableau 2 :** Revue de la littérature sur les résultats d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés, et avec groupe contrôle

OATS : oligoasthénospermie, TESE : Testicular Sperm Extraction, DRO : diminution de la réserve ovarienne, SOPK : syndrome des ovaires polykystiques, IIU : insémination intra-utérine, FIV : fécondation in vitro, ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde.

Papler et al (64) ont très récemment décidé de se poser la question suivante : quelle est la meilleure alternative après cancer et après reprise de la spermatogenèse entre l'utilisation des spermatozoïdes congelés avant traitement et l'utilisation de sperme frais post-cancer ? Le groupe contrôle qu'ils ont choisi pour leur étude était constitué de patients ayant survécu au cancer et qui utilisaient leur sperme frais en AMP. Les sujets n'étaient pas appariés entre eux. Le choix de ce groupe témoin est intéressant mais il ne permet pas de comparer les résultats à une population de référence. De plus, la comparaison de sperme congelé avec du sperme frais n'est pas très pertinente dès lors qu'on sait que le processus de congélation/décongélation a un impact sur les paramètres spermatiques (70). Il aurait donc été plus approprié de comparer des groupes utilisant tous des spermatozoïdes congelés.

Ils ont conclu dans cette étude, qu'il existait de meilleurs taux cumulés de grossesses (significativement) et de meilleurs taux cumulés de naissances vivantes (de façon non significative) dans le groupe congelé. Mais le nombre de cycles étudiés était plus important dans le groupe congelé par rapport au groupe frais (130 vs 84 respectivement). De plus, les groupes n'étaient pas comparables sur les facteurs d'infertilité féminine : les femmes du groupe congelé avaient significativement moins de causes multiples d'infertilité que le groupe frais (11,5% vs 23,8%), et elles étaient significativement plus nombreuses à ne pas du tout présenter de cause d'infertilité par rapport au groupe frais (66,2% vs 51,2%) : ce facteur confondant pourrait expliquer les différences observées sur les taux cumulés de grossesses et de naissances entre les deux groupes. Enfin, il aurait été judicieux de choisir des groupes comparables sur les paramètres spermatiques car on sait qu'ils sont également très liés aux chances de grossesse et de naissance.

Sur la même thématique, l'équipe de Garcia (67) en 2015 s'est posé la question suivante : est-ce qu'un patient après cancer a les mêmes chances de réussite en ICSI avec spermatozoïdes congelés qu'un homme infertile hors cancer ? Le groupe témoin était constitué de patients qui utilisaient des spermatozoïdes qu'ils avaient congelés pour d'autres indications que le cancer (OATS, troubles de l'éjaculation, pré-AMP...). Ce groupe témoin était divisé en 3 sous-groupes : les patients normospermiques, les patients oligospermiques, et les patients qui avaient subi une TESE (extraction testiculaire de spermatozoïdes). Aucun appariement n'a été fait pour comparer les différents groupes.

Plusieurs critiques peuvent être faites à propos de cette étude : tout d'abord, la comparaison de l'utilisation de spermatozoïdes congelés avec des spermatozoïdes issus de TESE n'était pas pertinente car les spermatozoïdes prélevés directement dans le testicule présentent une maturité nucléaire incomplète, la compaction de la chromatine étant finalisée dans l'épididyme.

De plus, les auteurs ont fait le choix de ne pas appairer les groupes sur les paramètres les plus liés aux chances de grossesse, c'est-à-dire les paramètres spermatiques et l'âge féminin. En effet, les femmes du groupe cancer étaient significativement plus jeunes que celles du groupe non-cancer, ainsi que les hommes ( $36.7 \pm 6$  ans dans le groupe cancer vs  $40.2 \pm 8.8$  ans dans le groupe normospermique,  $38.8 \pm 7.5$  dans le groupe oligospermique et  $42.4 \pm 5.2$  ans dans le groupe TESE).

Enfin, le nombre de tentatives était significativement supérieur dans le groupe cancer par rapport aux autres groupes.

Tous ces éléments représentent des limites importantes dans l'interprétation des résultats, qui concluaient à un taux cumulé de naissances vivantes significativement supérieur dans le groupe cancer versus celui des 3 sous-groupes du groupe contrôle. Le taux cumulé de grossesses semblait supérieur dans le groupe cancer mais de façon non significative.

Ainsi, aucune conclusion ne peut réellement être tirée de cette étude sur les chances comparées de grossesses entre le groupe cancer et le groupe hors cancer.

Enfin, l'étude la plus ancienne à avoir comparé les résultats d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés chez un groupe cancer par rapport à un groupe témoin, est l'étude de Meseguer et al en 2006 (6). Elle est assez similaire à celle de Garcia et al, et cherche à savoir si l'utilisation des spermatozoïdes congelés de patients atteints d'un cancer donne les mêmes chances de réussite en AMP que l'utilisation des spermatozoïdes congelés d'une population témoin infertile. Ici, ils ont choisi une population de référence basée sur un paramètre féminin d'infertilité : l'infertilité tubaire qui est une des principales causes de recours à l'AMP et est généralement associée à un bon pronostic.

Comme pour l'étude précédente, aucun appariement sur les paramètres spermatiques n'a été réalisé entre les 2 groupes, ni sur les facteurs d'infertilité féminine pouvant influencer les résultats en AMP. De plus, les auteurs ont choisi d'étudier un seul type d'AMP, l'ICSI. Ceci réduit donc les résultats à une seule technique d'AMP.

Dans cette étude, aucune différence significative dans les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes n'avait été observée entre les deux groupes. Malgré le fait que les résultats étaient comparables sur l'âge des hommes, sur les paramètres spermatiques à la congélation et

à la décongélation, sur le nombre de cycles, et sur le nombre d'embryons obtenus et transférés ; un paramètre important n'a pas été étudié : l'âge des femmes. Ainsi, cette étude concluant à une absence de différence dans les résultats d'ICSI avec spermatozoïdes congelés dans le groupe cancer versus la population de référence infertile reste intéressante, même si un appariement sur l'âge féminin et l'analyse des autres techniques d'AMP lui auraient donné plus de poids.

Dans ces trois études, il faut tout d'abord noter que la principale technique étudiée était l'ICSI. Les résultats en IUI n'ont jamais été comparés à un groupe contrôle, et ceux en FIV classique ont été brièvement étudiés dans le papier de Papler et al, où ils étaient regroupés avec les résultats des ICSI. De plus, aucun appariement entre les différents groupes n'a été effectué dans ces études. Afin que les groupes puissent être comparés, que les résultats soient interprétables et afin de réellement étudier l'impact du cancer sur la qualité des gamètes masculins, l'appariement des facteurs associés aux chances de grossesse entre le groupe cancer et le groupe contrôle semble être d'une importance cruciale. Les principaux critères d'appariement étant le nombre de spermatozoïdes utilisés par tentative et, selon la dernière méta-analyse publiée sur le sujet, l'âge des femmes et les autres facteurs d'infertilité féminine (DRO, IMC, tabac, endométriose) (71).

**Les données de la littérature sur la qualité altérée des gamètes des hommes atteints de cancer nous amènent à nous interroger sur les chances de grossesses et de naissances obtenues en AMP avec utilisation de leurs spermatozoïdes congelés avant traitement. L'analyse de la littérature sur les AMP avec spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer ne permet pas aujourd'hui de conclure à ce sujet. Ces résultats d'AMP sont-ils comparables à ceux des hommes non atteints de cancer ?**

**PARTIE II : Projet  
d'étude - Préservation  
de la fertilité  
masculine dans le  
cadre du cancer, 24 ans  
d'utilisation de  
spermatozoïdes  
congelés en AMP**

## I. Objectifs

Les objectifs de notre étude seront dans un premier temps d'évaluer, sur une période de 24 ans (1995-2019) au Centre d'AMP-CECOS du CHU de la Conception à Marseille, le taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés par les survivants du cancer ayant pu préserver leur fertilité avant traitement, et dans un second temps d'analyser si l'utilisation en AMP des spermatozoïdes congelés avant traitement du cancer donne des chances comparables de grossesses et de naissances par rapport à celles des hommes non atteints de cancer (hommes fertiles et infertiles).

## II. Matériel et Méthode

Pour répondre à cet objectif, nous allons comparer dans une étude cas-témoins les résultats des tentatives d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés des hommes atteints de cancer avec deux populations témoins utilisant également des spermatozoïdes congelés :

- Les hommes non atteints de cancer ayant congelé leur sperme pour d'autres indications ;
- Les hommes ayant congelé leur sperme en vue d'un don de gamètes.

Il s'agira d'une étude comparative rétrospective monocentrique sur une période de 24 ans au CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme) et au centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du Centre Hospitalier Universitaire La Conception de Marseille, en France.

### **1. Patients adressés au CECOS pour une préservation de la fertilité avant le traitement d'un cancer**

Les patients atteints d'un cancer adressés au CECOS pour une congélation de sperme doivent être pris en charge avant le début d'un traitement à risque gonadotoxique (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Comme expliqué dans la première partie, ces patients doivent réaliser au moins un recueil de sperme frais par masturbation afin que le laboratoire analyse et congèle ce recueil s'il contient des spermatozoïdes.

Nous dénombrerons grâce aux registres du CECOS le nombre de patients ayant bénéficié d'une congélation de spermatozoïdes avant traitement d'un cancer entre 1995 et 2019 au CECOS de

Marseille. Seront exclus les échecs de recueil de sperme et les azoospermies (absence de congélation). Le type de cancer sera défini en fonction du résultat histologique ou du courrier de l'oncologue et classé dans un des six groupes de cancers suivants : lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, autres hémopathies, cancer testiculaire (séminomateux, non séminomateux), et autres cancers (10).

## **2. Méthode d'analyse du sperme, congélation et décongélation**

Le sperme était recueilli par masturbation au laboratoire du CECOS. Dans de rares cas et dans le groupe Cancer uniquement, le recueil de sperme pouvait être réalisé dans une chambre d'hôpital (lorsque le patient était en incapacité de se déplacer). Dans ce cas, le prélèvement devait être apporté au laboratoire du CECOS dans un délai ne dépassant pas 30 minutes.

La période d'abstinence était comprise entre 2 et 7 jours (lorsque cela était possible dans le groupe Cancer). L'analyse du sperme était réalisée selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2010) après 30 minutes de liquéfaction à 37°C. Les recueils de sperme présentant une oligozoospermie extrême, une asthénozoospermie totale ou une nécrozoospermie totale n'étaient pas congelés.

Chaque prélèvement était 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 était introduit dans des paillettes de 200 microlitres avant 2004 (Cryo Bio System, Saint Ouen sur Iton, France) et dans des paillettes haute sécurité de 300 microlitres à partir de 2004 (Cryo Bio System). Les paillettes étaient suspendues dans des vapeurs d'azote avant d'être immergées et stockées dans de l'azote liquide à -196°C.

Le nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette (NSMP) était calculé pour chaque échantillon avant congélation.

## **3. Patients ayant utilisé leur sperme congelé pour une AMP**

A l'aide des registres du laboratoire d'AMP, nous recueillerons l'ensemble des cycles d'AMP réalisés entre 1995 et 2019 dans notre centre avec des spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer.

Le taux d'utilisation des paillettes de sperme congelé sera calculé en divisant le nombre de patients ayant utilisé leurs paillettes de sperme congelé dans le centre d'AMP de la Conception



par rapport au nombre de patients ayant bénéficié d'une congélation de sperme dans le cadre de leur pathologie entre janvier 1995 et décembre 2019.

#### **4. Critères d'inclusion, d'exclusion et d'appariement**

Notre objectif sera de savoir si les résultats d'AMP (taux de fécondation, de grossesses cliniques, de naissances) réalisées avec des spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer sont différents ou comparables à ceux des AMP réalisées avec des spermatozoïdes d'hommes infertiles non atteints de cancer (certains hommes présentant des altérations de la spermatogenèse pouvant impacter leurs résultats) ou avec des spermatozoïdes de donneurs fertiles (dont la spermatogenèse est normale).

Deux groupes témoins seront donc sélectionnés :

- Groupe « Hors-cancer » : couples ayant eu recours à une AMP avec des spermatozoïdes cryoconservés pour une autre indication que le cancer,
- Groupe « Don » : couples ayant eu recours à une AMP avec des spermatozoïdes de donneur.

On s'affranchira de l'impact de la congélation en analysant dans les trois groupes les résultats d'AMP avec utilisation de spermatozoïdes congelés (exclusivement), car il a été décrit que le processus de congélation/décongélation altérerait la mobilité des spermatozoïdes et la qualité de l'ADN par la création d'un état de stress oxydant qui pourrait altérer la fécondation (70).

Les critères d'inclusion et d'exclusion des 3 groupes seront les suivants :

##### Groupe cancer

Critères d'inclusion : couples bénéficiant d'une AMP avec spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer entre 1995 et 2019 ; AMP réalisée à la Conception entre 1995 et 2019.

Critères d'exclusion : traitement gonadotoxique déjà commencé au moment de la congélation de spermatozoïdes ; prélèvements autres que du sperme frais (prélèvements épидидymaire ou déférentiel, biopsie testiculaire, urines) ; échec de recueil ou azoospermie ; contexte de risque viral ; utilisation des paillettes de spermatozoïdes congelés dans un autre centre d'AMP.

##### Groupe témoin « hors cancer »

Critères d'inclusion : couples bénéficiant d'une AMP avec spermatozoïdes congelés à partir de sperme éjaculé hors cancer pour les indications suivantes : oligoasthénospermie (OATS),

pré-AMP, pré-vasectomie, troubles de l'éjaculation, avant traitement gonadotoxique (hors chimiothérapie et radiothérapie) ; au moins un cycle d'AMP réalisé à la Conception entre 1995 et 2019.

Critères d'exclusion : prélèvements autres que du sperme frais (prélèvements épидидymaire ou déférentiel, biopsie testiculaire, urines) ; contexte de risque viral ; utilisation des paillettes dans un autre centre d'AMP.

Groupe témoin don :

Critères d'inclusion : couples bénéficiant d'une AMP avec spermatozoïdes de donneur ; au moins un cycle d'AMP réalisé à la Conception entre 1995 et 2019.

NB : les donneurs de spermatozoïdes sont des hommes sains et fertiles âgés de 18 à 45 ans ayant congelé des spermatozoïdes à partir de sperme éjaculé.

Critères d'exclusion : couples bénéficiant d'une AMP avec spermatozoïdes de donneur dans un autre centre.

Au sein des 2 groupes témoins, nous rechercherons des couples à appairer aux couples du groupe « cancer » selon les critères hiérarchisés suivants :

- Nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette (NSMP) multiplié par le nombre de paillettes utilisées pour la tentative : qui représentera le paramètre reflétant le mieux le nombre de spermatozoïdes utilisés par tentative. Cet appariement permettra de s'affranchir de la différence de quantité de spermatozoïdes entre les différents groupes, qui a tendance à beaucoup influencer les résultats d'AMP. Ce point nous paraît important car les quelques études qui ont été menées à ce sujet ne tenaient pas compte du nombre de spermatozoïdes utilisés et, de ce fait, les résultats d'AMP semblaient ininterprétables si les groupes n'étaient pas comparables sur les paramètres spermatiques.
- L'âge des femmes (< 35 ans ; 35-40 ans ; > 40 ans) : appariement permettant de s'affranchir du paramètre qui influence le plus la fertilité chez les femmes et donc les chances de grossesses en AMP dans les couples.
- Taux d'AMH féminin (> 5 ng/mL ; 1,2-5 ng/mL ; < 1,1 ng/mL) et de FSH (< 8 mUI/mL ; 8-12 mUI/mL ; > 12 mUI/mL) : la prise en compte de ces deux paramètres permettra

de s'affranchir de l'impact de la réserve ovarienne chez la partenaire ; (Les critères de Bologne)

- Statut tabagique de la partenaire (non ; < 10 cig/j ; ≥ 10 cig/j) ;
- IMC féminin (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> ; 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> ; ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- Endométriose (pas d'endométriose ; endométriose de stade 1 ou 2 ; endométriose de stade 3 ou 4).

De même pour ces trois derniers critères, nous nous affranchirons ainsi des facteurs d'infertilité féminine les plus couramment retrouvés (71).

## **5. Cycles d'AMP pris en compte dans l'étude**

Nous analyserons l'utilisation des spermatozoïdes congelés de ces 3 groupes dans trois types de techniques d'AMP : l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro classique (FIV) et l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Nous excluons de cette étude : tous les couples perdus de vue, ainsi que les données importantes manquantes.

## **6. Décision de la technique d'AMP utilisée**

Le choix de la technique d'AMP se fait par l'équipe gynécologique et biologique de l'unité d'AMP du CHU de Marseille, sur la base des données cliniques et biologiques des couples. Dans notre laboratoire, il est nécessaire d'avoir au moins un million de spermatozoïdes mobiles progressifs après décongélation pour envisager une IIU ou une FIV. En dessous d'1 million : lorsqu'un nombre élevé de paillettes est disponible et entre 0,5 et 1 million de spermatozoïdes mobiles progressifs par paillette décongelée, la FIV conventionnelle est utilisée ; sinon on opte pour la réalisation d'une ICSI.

Les techniques de préparation du sperme congelé, de recherche ovocytaire, de mise en fécondation, de micro-injection, de culture et de congélation embryonnaires sont réalisées par des techniciens expérimentés selon des procédures standardisées conformes aux recommandations internationales en vigueur au moment de la tentative (Directives ESHRE).

Les stratégies de transfert et de congélation des embryons font l'objet d'une consultation clinico-biologique selon un protocole standardisé (Règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation).

Les grossesses débutantes sont définies à partir d'un taux sérique d'HCG > 100 UI, 14 jours après l'IIU ou le transfert d'embryon. Les grossesses cliniques sont définies par la présence d'au moins un embryon présentant une activité cardiaque à l'échographie à 6 semaines de grossesse. Les grossesses évolutives sont définies par la présence d'un fœtus vivant à 22 semaines de grossesse. Enfin, les naissances vivantes sont définies par l'expulsion du corps de la mère d'un produit de conception présentant des signes de vie (activité cardiaque, pulsation du cordon ombilical, mouvements musculaires volontaires) de plus de 22 semaines d'âge gestationnel et pesant plus de 500g.

## **7. Données recueillies**

Les données cliniques et biologiques entre 2008 et 2019 seront recueillies, à partir du logiciel de dossier informatisé utilisé dans le service (Médifirst®). Les données antérieures à 2008 seront recueillies à partir des dossiers papier des patients et des registres papier du centre d'AMP-CECOS.

Pour le groupe Hors-Cancer : l'indication de congélation de sperme hors contexte de cancer sera notée selon les catégories suivantes : OATS, pré-AMP, pré-vasectomie, troubles de l'éjaculation.

Pour l'analyse des résultats des cycles d'AMP, nous collecterons les variables suivantes :

- pour tous les cycles (cancer, hors cancer et don) : la date, le rang, la technique d'AMP (IIU, FIV ou ICSI), le nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette (NSMP), le nombre de paillettes utilisées pour l'AMP, l'âge des femmes, la réserve ovarienne des femmes (taux d'AMH et de FSH au troisième jour du cycle), le statut tabagique, l'IMC, la présence ou non d'endométriose, le taux cumulé de grossesses débutantes, le taux cumulé de grossesses cliniques, le taux cumulé de grossesses évolutives, le taux cumulé de naissances vivantes, le nombre d'enfants nés vivants ;
- pour les groupes cancer et hors cancer : l'âge de l'homme, le nombre de paillettes utilisées pour l'AMP, le type de cancer (pour le groupe cancer), le type de pathologie (pour le groupe hors cancer) ;
- Pour chaque IIU : le nombre de follicules matures ;

- Pour chaque FIV ou ICSI : le nombre d'ovocytes collectés, d'ovocytes matures, de zygotes à 2 PN, d'embryons diploïdes, d'embryons frais transférés, d'embryons congelés, d'embryons congelés transférés, les taux cumulés de grossesses et de naissances vivantes (grossesses issues de transferts d'embryons frais et congelés).

## **8. Analyse statistique**

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) et du logiciel R version 4.0. Pour rendre les groupes comparables, un appariement sera effectué avec le package R « Matchit » en utilisant le score de propension et la méthode du plus proche voisin. Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyennes  $\pm$  écart type ou sous forme de médiane avec l'écart interquartile, les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. La liaison entre deux variables qualitatives (comparaison de pourcentages) sera évaluée à l'aide du test du Chi-deux de Pearson ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5. La liaison entre une variable quantitative et une variable qualitative avec deux modalités (comparaison de moyennes) sera évaluée à l'aide du test t de Student pour échantillons indépendants ou du test non paramétrique de Mann Whitney. La liaison entre une variable quantitative et une variable qualitative ayant plus de deux modalités sera évaluée à l'aide de l'Anova à un facteur ou du test non paramétrique de Kruskal-Wallis en présence d'une dispersion trop importante des valeurs de la variable quantitative. Tous les tests seront appliqués en situation bilatérale et leur signification statistique sera fixée à  $p < 0.05$ .

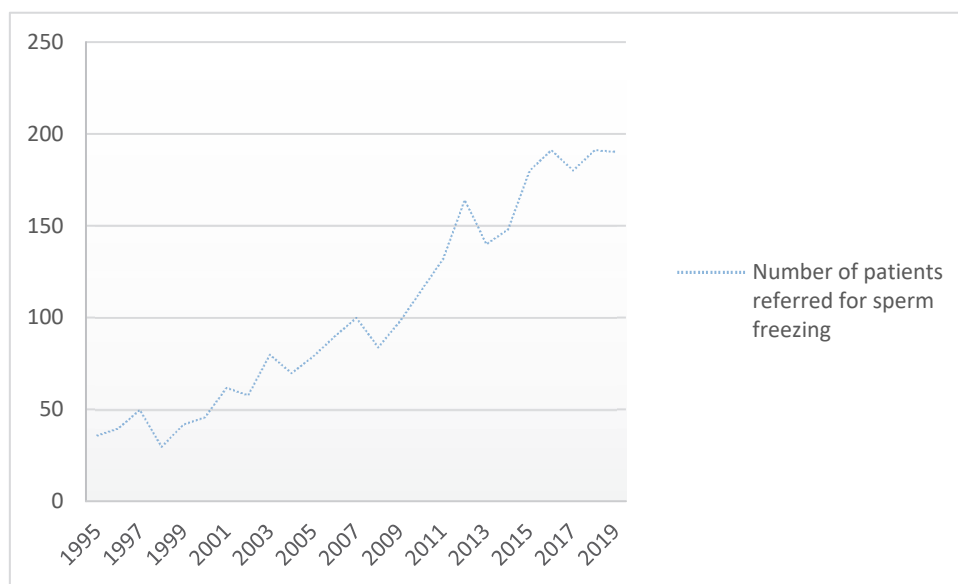
## **9. Éthique**

Cette étude fera l'objet d'une soumission au comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille.

### III. Résultats attendus

#### 1. Caractéristiques de la population cancer

La base de données sur la cryoconservation du sperme contient 2822 tentatives de congélation du sperme de patients atteints de cancer entre 1995 et 2019. Le nombre de patients orientés au CECOS pour une préservation de fertilité a augmenté d'un facteur 5 en 24 ans : 190 patients ont effectué un prélèvement de sperme pour congélation en 2019, contre seulement 36 en 1995 (Figure 11).

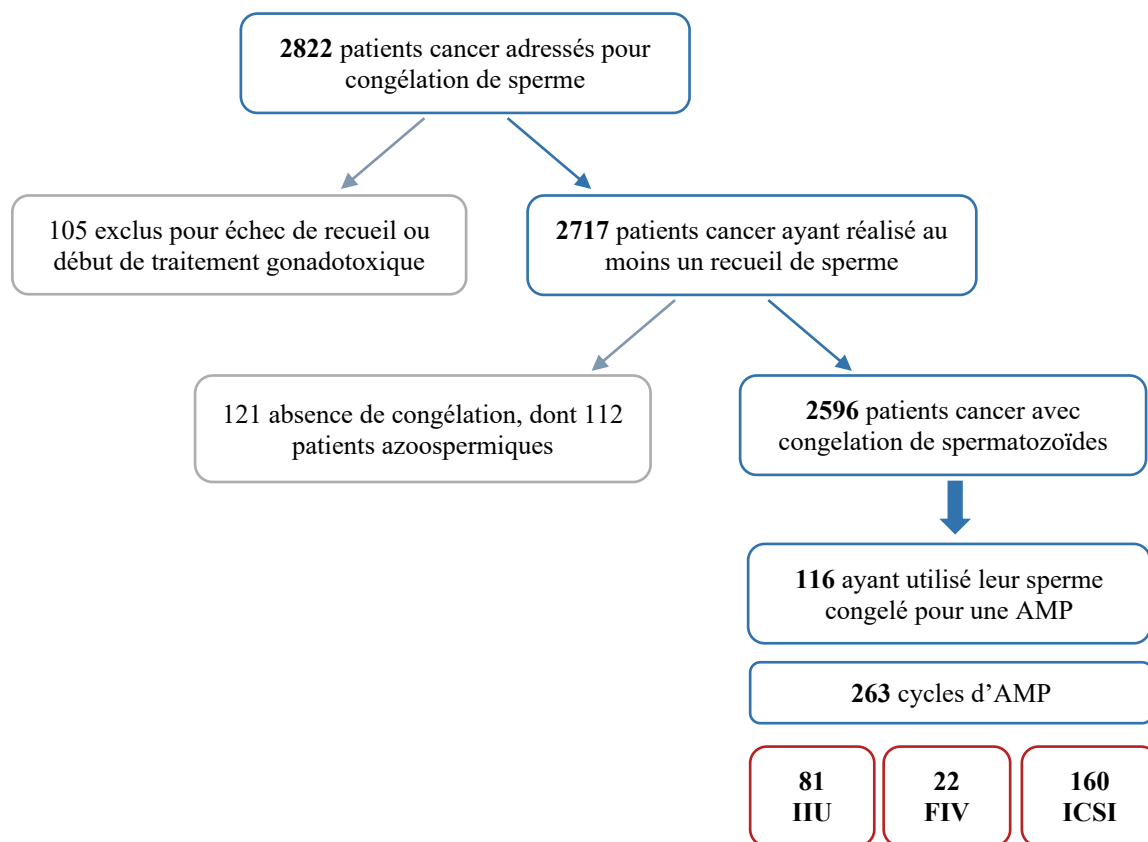


**Figure 9** : Évolution du nombre d'hommes adressés au CECOS du CHU de Marseille pour congélation de sperme par année entre 1995 et 2019

105 patients seront exclus de l'étude en raison d'un échec de recueil ou de la mise en place prématurée d'un traitement gonadotoxique. 2717 patients ont pu réaliser au moins un recueil de sperme. Parmi ces patients, 121 (8,1%) n'ont pas pu congeler de sperme éjaculé, dont 112 (92,5%) patients azoospermiques. Au total, 2596 patients ont pu congeler leur sperme.

#### 2. Taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés dans la population cancer

Le taux d'utilisation des spermatozoïdes congelés pour une AMP dans notre centre chez les patients atteints de cancer entre 1995 et 2019 est de 4,5 % (116/2596). (Figure 12)

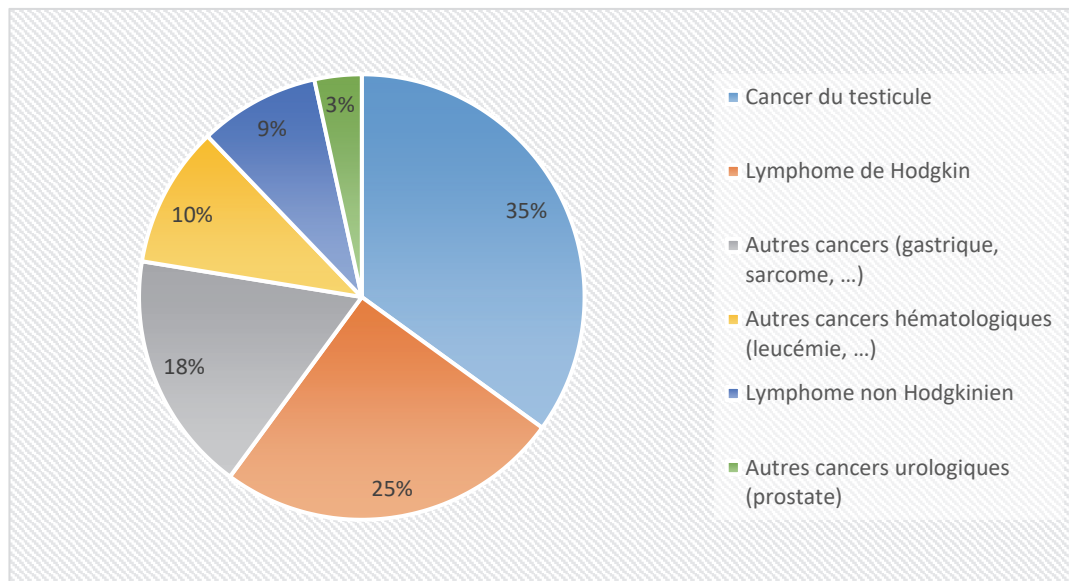


**Figure 10 :** Patients atteints de cancer adressés au CECOS pour préservation de sperme et ayant bénéficié d'une AMP avec utilisation de sperme congelé au CHU de Marseille de 1995 à 2019

### 3. Répartition des types de cancer chez les patients ayant utilisé leurs spermatozoïdes congelés

La majorité des patients ayant utilisé leurs spermatozoïdes congelés avant traitement d'un cancer ont survécu à un cancer du testicule (séminome ou non-séminome) (41 patients, 35,3 %) ou à un lymphome de Hodgkin (30 patients, 25,9 %).

92 cycles d'AMP ont été réalisés après un cancer du testicule (35%), 66 après un lymphome de Hodgkin (25,1%), 46 après d'autres cancers (tels que le cancer gastrique, le sarcome) (17,5%), 27 après une leucémie (10,3%), 23 après un lymphome non hodgkinien (8,7%) et 9 après d'autres cancers urologiques (prostate) (3,4%) (Figure 13).



**Figure 11** : Répartition des types de cancer chez les 116 hommes ayant utilisé leurs spermatozoïdes congelés en AMP au CHU de Marseille de 1995 à 2019

#### 4. Résultats attendus de l'étude

Les AMP par ICSI sont majoritaires dans le groupe « cancer », du fait de l'altération des paramètres du sperme qui nécessite une technique de micro-injection. Nous nous attendons à trouver assez facilement des couples à appairer dans le groupe « hors cancer », car l'ICSI est une technique largement utilisée en AMP chez les couples infertiles. A l'inverse, nous envisageons des difficultés pour trouver assez de cycles d'ICSI avec sperme congelé de donneur. En effet, dans le groupe « don », les spermatozoïdes congelés sont majoritairement utilisés pour des IIU. Les donneurs ont par définition, des paramètres spermatiques normaux et dans ce groupe, l'utilisation pour l'ICSI n'est pas justifiée par les paramètres spermatiques mais par les paramètres féminins. Il est donc possible que pour l'ICSI, il soit difficile d'appairer le groupe cancer avec le groupe don si le nombre de donneurs présentant un NSMP correspondant à celui des deux autres groupes est insuffisant. Le risque étant que nous ne puissions pas constituer de groupe témoin « don » pour les AMP avec ICSI.

A l'inverse, nous devrions pouvoir appairer plus facilement les couples du groupe « cancer » ayant eu des AMP par IIU ou FIV avec les groupes « hors cancer » et « don ». Les spermatozoïdes congelés issus de donneurs sont en majorité utilisés pour ces deux types d'AMP, il sera donc simple de trouver assez de témoins pour l'IIU et la FIV classique. De plus, ces deux techniques sont surtout indiquées pour des causes d'infertilité féminine, le sperme congelé utilisé est donc en général de meilleure qualité que pour les ICSI et ceci élargit notre champ d'appariement.



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Depuis 30 ans, le nombre global de nouveaux cas de cancers chez les hommes jeunes augmente chaque année en France. La gonadotoxicité des traitements proposés est très largement connue et la prise en charge oncologique a évolué vers une initiative multidisciplinaire focalisée sur la survie globale du patient et sur sa qualité de vie. La préservation de la fertilité est d'autant plus importante que les patients sont jeunes et que les pathologies ont un pronostic favorable à long terme. Cependant, malgré tous les moyens mis en œuvre pour faciliter cet accès à la préservation de fertilité masculine, nous avons vu que seulement 10% des hommes atteints de cancer en bénéficiaient avant leur traitement en France.

En pratique, les résultats de notre étude devraient nous aider à répondre à la question des patients diagnostiqués d'un cancer qui souhaitent savoir s'ils auront les mêmes chances de grossesses et de naissances en AMP quand on utilise leurs spermatozoïdes congelés par rapport aux hommes infertiles et à la population générale.

La prise en compte pour l'appariement, du nombre de spermatozoïdes congelés utilisé par tentative et des critères féminins nous paraît capitale afin de répondre à cette question.

Notre étude permettra donc de donner une réponse claire à ces patients, et peut-être d'optimiser leur prise en charge en AMP, en les dirigeant directement vers la technique d'ICSI si les résultats en FIV et en IUI sont moins bons que dans la population de référence.

Une force de notre étude est que dans l'état actuel des connaissances, il s'agit de la seule étude de ce type à faire le choix d'utiliser des groupes témoins adaptés pour comparer les résultats d'utilisation en AMP de spermatozoïdes congelés dans un groupe cancer, avec d'une part, un groupe témoin reflétant la population générale fertile (groupe « don ») et d'autre part, un groupe témoin reflétant la population infertile (groupe « hors cancer »). L'appariement envisagé permettra également de s'affranchir de toutes les autres causes pouvant influencer les résultats d'AMP, et de se concentrer sur l'impact du cancer sur la qualité des spermatozoïdes en AMP.

Le bénéfice attendu de cette étude est de mieux informer les patients atteints de cancer sur l'importance de préserver leurs gamètes ainsi que sur leurs chances de devenir parent grâce à l'utilisation de leurs spermatozoïdes congelés en AMP.

## BIBLIOGRAPHIE

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.* sept 2013;100(3):673-80.
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.* 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. *Fertility and Sterility.* 1 mars 2006;85(3):640-5.
7. 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.
8. 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.
9. Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol.* 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. *Reproductive BioMedicine 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.* 6 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.* 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.* 18 févr 2016;26:3.
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.* 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, 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.
21. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv.* juin 2015;9(2):208-14.
22. Muller I, Ophuis RJA, Broekmans FJM, Lock TMTW. Semen cryopreservation and usage rate for assisted reproductive technology in 898 men with cancer. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 févr 2016;32(2):147-53.
23. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
24. Rapport Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : volume 1 : tumeurs solides.
25. Chung K, Irani J, Knee G, Efyomow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 5 avr 2004;113 Suppl 1:S7-11.
26. Bonetti TCS, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli Jr. A, Borges Jr. E. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int braz j urol.* avr 2009;35(2):190-8.
27. Bussen S, Setterlin M, Steck T, Dietl J. Semen parameters in patients with unilateral testicular cancer compared to patients with other malignancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 1 mars 2004;269(3):196-8.
28. Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones (Athens).* déc 2015;14(4):579-89.
29. Meirow D, Schenker JG. Cancer and male infertility. *Hum Reprod.* août 1995;10(8):2017-22.
30. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril.*

janv 1983;39(1):68-75.

31. Foster RS, Rubin LR, McNulty A, Bihrlé R, Donohue JP. Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer. *Int J Androl.* juin 1991;14(3):179-85.
32. Kao S-H, Chao H-T, Chen H-W, Hwang TIS, Liao T-L, Wei Y-H. Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertil Steril.* mai 2008;89(5):1183-90.
33. O'Flaherty C, Vaisheva F, Hales BF, Chan P, Robaire B. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum Reprod.* mai 2008;23(5):1044-52.
34. Beaud H, Tremblay AR, Chan PTK, Delbes G. Sperm DNA Damage in Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1166:189-203.
35. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol.* sept 2001;12(9):1307-11.
36. Escoffier E. La réorganisation de la chromatine au cours de la spermatogénèse. *Biologie cellulaire Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009 Français.* :244.
37. Marchiani S, Tamburrino L, Muratori M, Baldi E. Spermatozoal Chromatin Structure: Role in Sperm Functions and Fertilization. In: Arafa M, Elbardisi H, Majzoub A, Agarwal A, éditeurs. *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 15 sept 2021]. p. 39-55. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-37972-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-37972-8_3)
38. Zini A, Agarwal A, éditeurs. *Sperm Chromatin: Biological and Clinical Applications in Male Infertility and Assisted Reproduction* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2011 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781441917812>
39. Vodicka P, Vodenkova S, Opattova A, Vodickova L. DNA damage and repair measured by comet assay in cancer patients. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 1 juill 2019;843:95-110.
40. Kumar K, Lewis S, Vinci S, Riera-Escamilla A, Fino M-G, Tamburrino L, et al. Evaluation of sperm DNA quality in men presenting with testicular cancer and lymphoma using alkaline and neutral Comet assays. *Andrology.* janv 2018;6(1):230-5.
41. Sergerie M, Bleau G, Teulé R, Daudin M, Bujan L. Sperm DNA integrity as diagnosis and prognosis element of male fertility. *Gynecol Obstet Fertil.* mars 2005;33(3):89-101.
42. Bujan L, Walschaerts M, Brugnion F, Daudin M, Berthaut I, Auger J, et al. Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* sept 2014;102(3):667-674.e3.
43. De Iuliis GN, Thomson LK, Mitchell LA, Finnie JM, Koppers AJ, Hedges A, et al. DNA Damage in Human Spermatozoa Is Highly Correlated with the Efficiency of Chromatin Remodeling and the Formation of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, a Marker of Oxidative Stress. *Biology of Reproduction.* 1 sept 2009;81(3):517-24.
44. Mishra S, Kumar R, Malhotra N, Singh N, Dada R. Mild oxidative stress is beneficial for sperm telomere length maintenance. *World J Methodol.* 26 juin 2016;6(2):163-70.
45. Sakkas D, Mariethoz E, St John JC. Abnormal sperm parameters in humans are indicative

- of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway. *Exp Cell Res.* 15 sept 1999;251(2):350-5.
46. Bungum M. Sperm DNA integrity assessment: a new tool in diagnosis and treatment of fertility. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:531042.
  47. Roux C, Tripogney C, Joanne C, Bresson JL. Qualité nucléaire du spermatozoïde : tests d'exploration de la chromatine des spermatozoïdes humains (protéines nucléaires). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 1 sept 2004;32(9):792-8.
  48. Pourmasumi S, Sabeti P, Rahiminia T, Mangoli E, Tabibnejad N, Talebi AR. The etiologies of DNA abnormalities in male infertility: An assessment and review. *Int J Reprod Biomed.* juin 2017;15(6):331-44.
  49. Bichara C, Berby B, Rives A, Jumeau F, Letailleur M, Setif V, et al. Sperm chromatin condensation defects, but neither DNA fragmentation nor aneuploidy, are an independent predictor of clinical pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* juill 2019;36(7):1387-99.
  50. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod.* févr 2008;23(2):251-8.
  51. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet.* mai 1997;16(1):74-8.
  52. Fait G, Yogev L, Botchan A, Paz G, Lessing JB, Yavetz H. Sex chromosome aneuploidy in sperm cells obtained from Hodgkin's lymphoma patients before therapy. *Fertil Steril.* avr 2001;75(4):828-9.
  53. Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, Lowe XR, Hagemester FB, Shelby MD, et al. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18, and 21. *Cancer Res.* 1 janv 2003;63(1):44-51.
  54. Moosani N, Pattinson HA, Carter MD, Cox DM, Rademaker AW, Martin RH. Chromosomal analysis of sperm from men with idiopathic infertility using sperm karyotyping and fluorescence in situ hybridization\*. *Fertility and Sterility.* 1 oct 1995;64(4):811-7.
  55. McInnes B, Rademaker A, Greene CA, Ko E, Barclay L, Martin RH. Abnormalities for chromosomes 13 and 21 detected in spermatozoa from infertile men. *Human Reproduction.* 1 oct 1998;13(10):2787-90.
  56. L'AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support - Soins de support - Hématologie, Oncologie, Cancérologie [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.afsos.org/>.
  57. 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.* oct 2014;15(11):1215-23.
  58. Paoli D, Rizzo F, Fiore G, Pallotti F, Pulsoni A, Annechini G, et al. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod.* févr 2016;31(2):263-72.

59. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol.* mars 1999;161(3):822-6.
60. Perrin J, Fauque P, Paci M, Pons H, Brugnon F. [Cryoconservation of gametes: how to perform?]. *Rev Prat.* oct 2018;68(8):886-90.
61. Inséminations avec sperme du conjoint, explication de FertiGenève [Internet]. FertiGenève. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fertigeneve.ch/traitements/inseminations-avec-sperme-du-conjoint-ou-don-de-sperme/>
62. FertiGenève vous propose la fécondation in vitro ou injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) [Internet]. FertiGenève. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fertigeneve.ch/traitements/fecondation-in-vitro-ou-injection-intra-cytoplasmique-de-spermatozoide-icsi/>
63. Guérin J-F. Les techniques biologiques en fécondation *in vitro*. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie.* 1 janv 2003;5(1):27-39.
64. Papler TB, Vrtacnik-Bokal E, Drobnic S, Stimpfel M. The Outcome of IVF/ICSI Cycles in Male Cancer Patients: Retrospective Analysis of Procedures from 2004 To 2018. *Radiol Oncol.* 5 mars 2021;55(2):221-8.
65. Stigliani S, Massarotti C, De Leo C, Maccarini E, Sozzi F, Cagnacci A, et al. Fifteen Year Regional Center Experience in Sperm Banking for Cancer Patients: Use and Reproductive Outcomes in Survivors. *Cancers.* 1 janv 2021;13(1):116.
66. Fu L, Zhou F, An Q, Zhang K, Wang X, Xu J, et al. Sperm Cryopreservation for Male Cancer Patients: More than 10 Years of Experience, in Beijing China. *Med Sci Monit.* 3 mai 2019;25:3256-61.
67. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship.* juin 2015;9(2):208-14.
68. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. 2009 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
69. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. 2019 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
70. Paoli D, Pelloni M, Lenzi A, Lombardo F. Cryopreservation of Sperm: Effects on Chromatin and Strategies to Prevent Them. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1166:149-67.
71. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* déc 2010;16(6):577-89.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*





## RESUME

Au cours des dernières décennies, le nombre de cancers chez l'homme jeune n'a cessé d'augmenter. L'évolution des traitements anticancéreux a permis la survie à plus long terme des patients atteints de cancer. Cependant, certains traitements du cancer restent très délétères sur la fertilité masculine.

La majorité des patients retrouvent des paramètres spermatiques comparables à ceux avant traitement, mais certains peuvent devenir stériles. Une première revue de la littérature réalisée ici montre que le cancer lui-même a un impact sur la qualité des gamètes, et en particulier sur le contenu nucléaire et la condensation de la chromatine des spermatozoïdes.

À l'heure actuelle, la congélation de spermatozoïdes est la seule option de préservation de la fertilité pour les hommes adultes qui doivent avoir recours à des traitements gonadotoxiques. Des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont nécessaires par la suite pour obtenir une grossesse, mais seuls les patients conservant des paramètres spermatiques très altérés ou dont le traitement s'est récemment terminé utiliseront leurs spermatozoïdes congelés.

À notre connaissance, il existe peu de données sur la comparaison des taux de réussite en AMP après utilisation de spermatozoïdes congelés chez des hommes atteints de cancer avec ceux d'hommes fertiles et infertiles (hors cancer). Une seconde revue bibliographique présente ici la synthèse de ces données et en fait l'analyse critique.

Les perspectives de ce travail consistent à effectuer une étude rétrospective des dossiers de patients atteints de cancer en âge de procréer qui sont venus au CECOS de Marseille entre janvier 1995 et décembre 2019 pour conserver leurs spermatozoïdes avant de subir des traitements anticancéreux gonadotoxiques.

L'objectif de cette étude cas-témoins sera de comparer les résultats des tentatives d'AMP réalisées dans notre centre avec utilisation de sperme congelé des hommes atteints de cancer avec deux populations témoins adaptées. Le bénéfice attendu de cette étude est de mieux informer les patients atteints de cancer sur l'importance de préserver leurs gamètes ainsi que sur leurs chances de devenir parent grâce à l'utilisation de leurs spermatozoïdes congelés en AMP.

Mots-clés : Cancer – Préservation de la fertilité – Sperme congelé– Spermatozoïdes congelés – Assistance médicale à la Procréation.