



**HAL**  
open science

# IRM de l'utérus à l'âge adulte après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant. Étude cas-témoin à partir de la cohorte LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent)

Benjamin Drikes

## ► To cite this version:

Benjamin Drikes. IRM de l'utérus à l'âge adulte après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant. Étude cas-témoin à partir de la cohorte LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent). Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03682874

**HAL Id: dumas-03682874**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03682874v1>

Submitted on 31 May 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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**IRM de l'utérus à l'âge adulte après greffe de cellules souches  
hématopoïétiques chez l'enfant. Etude cas-témoin à partir de la cohorte  
LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent)**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 23 Mai 2022**

**Par Monsieur Benjamin DRIKES**

**Né le 12 décembre 1994 à Toulon (83)**

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

**D.E.S. de RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VIDAL Vincent**

**Président**

**Monsieur le Professeur MICHEL Gérard**

**Assesseur**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Co-Directrice**

**Madame le Docteur GROB Anaïs**

**Directrice**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**IRM de l'utérus à l'âge adulte après greffe de cellules souches  
hématopoïétiques chez l'enfant. Etude cas-témoin à partir de la cohorte  
LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent)**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 23 Mai 2022**

**Par Monsieur Benjamin DRIKES**

**Né le 12 décembre 1994 à Toulon (83)**

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

**D.E.S. de RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VIDAL Vincent**

**Président**

**Monsieur le Professeur MICHEL Gérard**

**Assesseur**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Co-Directrice**

**Madame le Docteur GROB Anaïs**

**Directrice**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELPERO Jean-Robert
	ALDIGHERI René		DESSEIN Alain
	ALESSANDRINI Pierre		DELARQUE Alain
	ALLIEZ Bernard		DEVRED Philippe
	AQUARON Robert		DEVIN Robert
	ARGEME Maxime		DJIANE Pierre
	ASSADOURIAN Robert		DONNET Vincent
	AUFFRAY Jean-Pierre		DUCASSOU Jacques
	AUTILLO-TOUATI Amapola		DUFOUR Michel
	AZORIN Jean-Michel		DUMON Henri
	BAILLE Yves		ENJALBERT Alain
	BARDOT Jacques		FAUGERE Gérard
	BARDOT André		FAVRE Roger
	BERARD Pierre		FIECHI Marius
	BERGOIN Maurice		FARNARIER Georges
	BERLAND Yvon		FIGARELLA Jacques
	BERNARD Dominique		FONTES Michel
	BERNARD Jean-Louis		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Paul		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYSS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HASSOUN Jacques
	CAMBOULIVES Jean		HEIM Marc
	CANNONI Maurice		HOUEL Jean
	CARTOUZOU Guy		HUGUET Jean-François
	CAU Pierre		JAQUET Philippe
	CHABOT Jean-Michel		JAMMES Yves
	CHAMLIAN Albert		JOUE Paulette
	CHARPIN Denis		JUHAN Claude
	CHARREL Michel		JUIN Pierre
	CHAUVEL Patrick		KAPHAN Gérard
	CHOUX Maurice		KASBARIAN Michel
	CIANFARANI François		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLAVERIE Jean-Michel		LACHARD Jean
	CLEMENT Robert		LAFFARGUE Pierre
	COMBALBERT André		LAUGIER René
	CONTE-DEVOLX Bernard		LE TREUT Yves
	CORRIOL Jacques		LEGRE Régis
	COULANGE Christian		LEVY Samuel
	CURVALE Georges		LOUCHET Edmond
	DALMAS Henri		LOUIS René
	DE MICO Philippe		LUCIANI Jean-Marie

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MAGALON Guy	MM	TAMALET Jacques
	MAGNAN Jacques		TARANGER-CHARPIN Colette
	MALLAN- MANCINI Josette		THIRION Xavier
	MALMEJAC Claude		THOMASSIN Jean-Marc
	MARANINCHI Dominique		UNAL Daniel
	MARTIN Claude		VAGUE Philippe
	MATTEI Jean François		VAGUE/JUHAN Irène
	MERCIER Claude		VANUXEM Paul
	MICHOTEY Georges		VERVLOET Daniel
	MIRANDA François		VIALETTES Bernard
	MONFORT Gérard		WEILLER Pierre-Jean
	MONGES André		
	MONGIN Maurice		
	MUNDLER Olivier		
	NAZARIAN Serge		
	NICOLI René		
	NOIRCLERC Michel		
	OLMER Michel		
	OREHEK Jean		
	PAPY Jean-Jacques		
	PAULIN Raymond		
	PELOUX Yves		
	PENAUD Antony		
	PENE Pierre		
	PIANA Lucien		
	PICAUD Robert		
	PIGNOL Fernand		
	POGGI Louis		
	POITOUT Dominique		
	PONCET Michel		
	POUGET Jean		
	PRIVAT Yvan		
	QUILICHINI Francis		
	RANQUE Jacques		
	RANQUE Philippe		
	RAOULT Didier		
	RICHAUD Christian		
	RIDINGS Bernard		
	ROCHAT Hervé		
	ROHNER Jean-Jacques		
	ROUX Hubert		
	ROUX Michel		
	RUFO Marcel		
	SAHEL José		
	SALAMON Georges		
	SALDUCCI Jacques		
	SAMBUC Roland		
	SAN MARCO Jean-Louis		
	SANKALE Marc		
	SARACCO Jacques		
	SARLES Jacques		
	SARLES - PHILIP Nicole		
	SASTRE Bernard		
	SCHIANO Alain		
	SCOTTO Jean-Claude		
	SEBAHOUN Gérard		
	SEITZ Jean-François		
	SERMENT Gérard		
	SOULAYROL René		



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 2016

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

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

## EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikael
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	



# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

---

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

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

## **PROFESSEUR CERTIFIE**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES**

BOUSSUGES Alain

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

DUTAU Hervé

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

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

BARGIER Jacques  
FIERLING Thomas  
FORTE Jenny  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier

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

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYSS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021*  
 FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)  
SOLER Raphael (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
NGYUEN Karine (PU-PH)  
  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
LUCAS Guillaume (MAST)  
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
MELLINAS Marie (MAST)  
ROMAN Christophe (MAST)  
TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

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

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

CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION**

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BERBIS Julie (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703I**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
JARROT Pierre-André (MCU PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
MILLION Matthieu (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)      BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
EBBO Mikael (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

Secrétariat Général - RH

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
SUCHON Pierre (MCU-PH)  
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

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

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MAJ 01.09.2021

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

*TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)



**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 FABRE Alexandre (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 LAGARDE Stanislas (MCU-PH)  
 LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)  
 RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,  
PSYCHOLOGIE SOCIALE**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)  
 DUTAU Hervé ( Pr Associé des universités à 1/2 temps)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

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

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 DAUMAS Aurélie (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
BOISSIER Romain (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Vincent **VIDAL**, président de ce jury, c'est un honneur que vous ayez accepté de présider ce travail. Vos connaissances et votre bienveillance durant la préparation de cette thèse, mais également lors de mes stages dans votre service, m'auront été d'une grande aide. Veuillez recevoir le témoignage de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Blandine **COURBIERE**, je vous remercie pour votre aide précieuse à la rédaction de ce travail mais également pour votre enthousiasme et vos encouragements lors des différentes étapes de rédaction de l'article. Vous êtes le cœur de ce travail, et je vous remercie de m'y avoir intégré. Soyez assurée de ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Gérard **MICHEL**, merci pour la gentillesse que vous m'avez témoignée lors de nos réunions. Vos connaissances et votre maîtrise de l'art rédactionnel, mais également du monde des statistiques m'auront été d'une aide remarquable. Veuillez croire en l'assurance de mon profond respect.

A Madame le Docteur Anaïs **GROB**, je te remercie de m'avoir intégré à l'équipe de rédaction de Fertilea mais aussi et surtout d'avoir été présente et disponible à chaque étape de la constitution de ce travail. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi. Merci également pour les semestres passés à tes côtés au BMT où tu as toujours su te montrer disponible pour me donner des avis.

Aux radiologues marseillais,

Aux Professeurs qui m'ont accueilli dans leur service pour m'enseigner leur discipline et qui participent à la construction de mon savoir : aux Pr Philippe **PETIT**, Pr Nadine **GIRARD**, Pr Jean-Michel **BARTOLI**, Pr Alexis **JACQUIER**, Pr Jean-Yves **GAUBERT**, Pr Pierre **CHAMPSAUR**, Pr Thomas **LE CORROLLER**, Pr Christophe **CHAGNAUD**.

Aux radiologues qui m'ont tant appris lors de mes innombrables passages aux BMT : Merci à **Guillaume** de m'avoir transmis ton amour de l'imagerie digestive et une partie de tes connaissances (que tu considéreras certainement comme infime), cela a été un plaisir de travailler avec toi.

A papa et maman BMT : **Alex** et **Marie** qui ont littéralement fait naître l'amour de la radiologie en moi à un moment où tout paraissait si compliqué.

A **Lisa** pour le meilleur couscous/ bière de garde, **Farouk**, **Castel**, **Axel**, **Paul**, **PAB**, **Farah**, **Idir**, **Chloé**, **Morgane**, **Rémi**, **Thomas** et **Pascale**, merci pour votre soutien et votre bienveillance.

A **Alexia** avec son maté du vendredi matin, **Audrey**, **Nathalie**, **Harmo** et **Catherine**, merci de m'avoir fait réaliser que la péd ce n'était pas si mal.

Aux chefs de neuro qui m'ont supporté malgré ma philosophie TQCC, merci à **Dara**, **Josi**, Dr **Carle**, le **Be de l'élite**, Dr **Drai**, **Chacha** et **Antho**.

A la meilleure promotion que la radiologie marseillaise ait connue : **Marchi** pour ton aide sur les batch d'aorte dégueu, **Maurin** pour nos gardes rythmées par tes questions fiscales, **Loulou** pour ta bonne humeur constante, le **Zer** pour ce semestre en pédiatrie qui a dépassé mes espérances, **JF** et **Noël** pour votre précieuse aide sur mes gardes de samedi je vous en suis profondément reconnaissant, Hector pour tes précieux conseils qui m'ont évité de prendre dermato, **Moutiez** en espérant qu'à l'heure où tu liras ces lignes tu m'auras rejoint dans la team des darons, **Mel** et ta réactivité légendaire sur Messenger qui a poussé toute notre promo vers des sommets incroyables.

A mes co-internes du meilleur choix que le monde a porté : **Rayidou** mon âme sœur radiologique pour toutes les astreintes, les pauses café, les délires... Merci d'exister. **Lolo** pour ton expertise de sénior et ta disponibilité d'interne, tu es certainement celui qui m'a le plus appris et oserai-je dire... DEBOUT !!! Vous m'avez manquéééé. **Crivie**, merci d'avoir accepté d'être mon punching ball pendant 6 mois en gardant le sourire, tu as (malgré ce qu'en dira lolo) fortement contribué à la bonne humeur de ce stage #CrochePatte. Enfin, **Poro**, l'homme au profil imprenable, merci pour ton avis tranché sur les « tu préfères » toujours plus aiguisé que tes avis radiologiques.

A mes aînés : **Panneau** et **Planche** pour m'avoir encadré quand je n'étais qu'un socle, **Blandine** **Christelle** et **Léa** pour votre dynamisme, **AMC** pour ta gentillesse et ton aide sans compter en garde, **Siv** pour nos dîners de garde où tu n'étais pas de garde, **Margaux** pour nos vacs aux urg #CryMeaRiver, **Stoppa** pour tes précieux conseils sur le choix de ma périph, **Dibi** pour nos discussions sur les cryptos et **Ahmed** notre syndicaliste fou.

A la promo 2019 : **Agrip** et **Bec** pour votre gestion de l'AMIR, **JP** et **Oinis** pour avoir survécu au thorax à 2 (les vrais comprendront), à **Ruimy** mon compagnon Bozen et à **Nicolas** et **Judith**.

Aux jeunes pour nos vacances au scann des urg : **Victor** merci de m'avoir rendu aussi libre que je ne t'ai rendu riche, **Badr** l'expert en entérocolite, **Kneb** pour ta paresse de la vie, **Acalet** pour ta fidélité à Jean Lassalle, **Chaix** pour avoir tenu les murs du BMT avec le sourire, **Gonze** pour tes auto-échographies matinales, **Camille** et **Adel** pour votre motivation et votre efficacité en péd.

Et bien sûr, aux socles que j'ai maltraités avec beaucoup d'affection dernièrement, **Alexandre**, **CDR**, **Robin** et **le Mur**, vous ferez -presque- tous des super radiologues.

A mes amis,

Merci aux Saraces pour ces 6 années de fac absolument folles, ponctuées de voyage et nombreux délires. Merci à toi **Ruben**, compagnon de la première heure, pour ces 6 années de rivalité fraternelle qui m'ont poussé vers l'excellence, ces soirées au Bazar, ces lendemains d'EVG, ces centaines d'heures à la BU, ce voyage Taglit mémorable... ACHOUUUUUUU. A **Attius**, tes conseils pour sortir de la friendzone, ton footixisme et ta toux sans fin aux sorties d'exams. A **Delou**, pour tes brancardages nocturnes vers le scann, ta folie de m'entraîner à Miami à la dernière minute et merci surtout d'avoir donné naissance à Noachou.

Merci aux sarazines **Sarah**, **Ruth** et **Criquet** de s'occuper de mes saraces, mais aussi à **Noam**, **Eythan**, **Nathan** et **Ava** de les combler de bonheur.

Merci à la team Champion's league pour ces magnifiques soirées (jusqu'en demi généralement...) : **Dadou** nos soirées au caz', nos contrées, tennis mais aussi et surtout nos après-midis au baby de la cafet. **Bitan** pour tout plein de moments mais surtout cet enchainement tennis -> GameOfThrones qui reste à ce jour inégalé en termes de kiff.

A **Yoann**, le BF de toujours, qui détient le record de nuits passées à mes côtés pendant mes années de fac, et à sa femme **Clara** qui me l'a piqué.

A mes amis d'enfance, **Jojo** et **Rémi** avec lesquels j'ai passé tellement de bons moments.

A Edouard **Belaich**, pour m'avoir aidé à faire mes premiers pas en médecine, pour le temps passé à m'expliquer l'anatomie mais aussi pour m'avoir fait découvrir l'ambiance hospitalière, le bloc etc... Merci également à **Geneviève** et **Marc** pour votre hospitalité.

A **Charlène** et **Jess** qui se sont fait virer du CLM à cause de moi sans rouspéter.

A **Bouchon**, l'employé du mois, merci pour ta précieuse aide dans mes activités extra-scolaires.

A **Dan** et **Jerem** pour leurs opportunités qui m'ont permis de faire autre chose que de la radiologie pendant ces dernières années.

A ma famille,

A **Debo**, ma merveilleuse femme qui me supporte et me soutient depuis des années. Rien de tout ce qui a été accompli jusqu'ici n'aurait été possible sans sa gentillesse, son dévouement et son amour. Merci à elle d'avoir supporté mes études si contraignantes, mes aller-retours quotidiens à Toulon, mes horaires à la limite de la légalité et mes innombrables gardes et d'avoir malgré tout cela, su être une femme et une mère d'exception. Que Dieu me donne la chance de vivre avec toi encore un bon siècle pour me donner la chance de te mériter.

A mes filles d'amour : La plus belle du monde, ma princesse, ma **Denouche**, merci pour ta gentillesse, ta tendresse, ta douceur, merci de m'aimer autant que je t'aime, je mesure la chance incroyable que j'ai de t'avoir. A ma deuxième fille, ma perfection, ma guerrière, mon **Shtouille**, tu es très probablement le bébé le plus mignon du monde, merci de me donner autant d'amour que tu ne me prends de sommeil. Je t'aime.

Aux meilleurs parents du monde, parce que c'est bien beau de remercier tout le monde mais concrètement sans eux... : **Papa**, merci pour m'avoir construit, j'espère que tu es fier de moi en ce jour, qui -et je mesure mes mots- est certainement plus important pour toi que pour moi. Nous avons enfin un docteur dans la famille et j'ai mon nom dans un article, je pense que la mission est enfin accomplie. **Maman**, merci pour ton éducation et ta patience avec moi, merci de m'avoir transmis ton esprit scientifique et ta rigueur, qui ont été mes meilleures armes pour passer les étapes de ce long chemin. Depuis que je suis père, je comprends encore mieux le travail accompli et je vous en remercie du fond du cœur.

A mes frères et sœur : **David**, au vu de la trajectoire de nos relations de notre enfance jusqu'à maintenant, l'avenir risque d'être incroyable. Merci de ne pas m'avoir jugé quand je soutenais Auxerre ou quand je mettais des t-shirts coca. **Suziche**, la meuf de la famille, merci de m'avoir toujours aimé et d'avoir cru en moi et même souvent de me surestimer, ton amour pour moi m'a renforcé et m'a donné une confiance qui m'a permis d'arriver jusqu'ici. **Allan**, mon mini-moi, tu es la personne qui me comprend certainement le mieux, merci d'être un si gentil petit frère.

Aux pièces rapportées : **Nono** la belle-sœur/voisine/collègue/amie d'enfance bravo de supporter Dav et de nous avoir donné **Pishou**, **Tiki** et **Orouch**. **Boubouche**, l'algérien de la famille, merci de prendre soin de ma Suziche et de mes neveux **Mak**, **Ney** et **Le Pat patrouilleur**. **Esther**, la dernière recrue du mercato, j'espère que tu vas signer définitivement au FC Drikes.

A ma belle-famille (et oui, que serait ce monde sans diplomatie...) : Merci à mon bop **Ory** pour son accueil et pour avoir fait de moi un membre à part entière de cette famille. A ma belle-mère **Nicole** (ouf, c'est dit) pour sa disponibilité sans faille qui nous a permis de poursuivre nos études malgré les joies de la parentalité. A **Tata Mimy**, **John**, **Edna**, **Kader**, **Nono**, **Pokoy**, **Gija** et **baba Méïr** pour apporter chacun votre pierre à la beauté de cette famille.

Aux parisiens qui m'honorent de leur présence en ce jour, les **Cohen** pour votre sens de la famille à toute épreuve, les **Boukobza** pour avoir toujours su être présent dans les moments importants, les **Lahmi** pour avoir réussi à faire le déplacement malgré les contraintes que je sais lourdes, **Kikez** que je m'appête à rejoindre dans le cercle fermé des doctorants et **Wishket** pour tous les moments de kiff passés à tes côtés en ville comme dans les montagnes.

A mes regrettés grands-parents qui me regardent de là-haut, un énorme merci pour votre héritage. Merci à pépé **l'avion**, pépé **La Canne**, mémé **Esther** qui aurait été tellement contente d'être ici avec plein de docteurs à qui poser des questions et mémé **Suzanne** qui aurait certainement expliqué aux membres du jury qu'en Tunisie elle connaissait toute la médecine.

A **Dieu**, de qui j'espère encore être digne à l'avenir, de recevoir tant d'amour.



# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE FERTILEA.....</b>	<b>3</b>
<b>3. MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>4</b>
ETUDE .....	4
POPULATION.....	4
IRM.....	5
STATISTIQUES .....	5
<b>4. RÉSULTATS .....</b>	<b>6</b>
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>7</b>
<b>6. CONCLUSION.....</b>	<b>9</b>
Figure 1 .....	10
<b>7. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>11</b>
<b>Article soumis .....</b>	<b>12</b>

## 1. INTRODUCTION

Grâce aux progrès thérapeutiques, l'amélioration globale du pronostic des cancers de l'enfant et des jeunes adolescents (AJA) a eu pour conséquence une meilleure prise en compte de la qualité de vie après cancer. A ce jour, plus de 80% des AJA traités pour une leucémie aigüe atteindront l'âge adulte et seront guéris de leur leucémie. La guérison est cependant souvent obtenue au prix de traitements intensifs, en particulier en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces conditionnements sont schématiques réalisés soit par une chimiothérapie comportant de hautes doses d'agents alkylants, soit d'une combinaison Irradiation corps entier de 12 Gy avec une chimiothérapie par alkylants. La gonadotoxicité des conditionnements pré-greffe est particulièrement élevée. L'altération de la fertilité fait partie des séquelles importantes dans cette population.

En effet, chez la femme, la fertilité et la durée de la vie reproductive sont conditionnées par la réserve ovarienne en follicules de réserve. La réserve ovarienne est constituée d'un stock définitif de cellules germinales formées avant la naissance pour la totalité de la vie reproductive. Le nombre de follicules de réserve diminue progressivement dès la naissance jusqu'à la ménopause par des phénomènes d'atrésie et d'ovulation. Ainsi toute atteinte iatrogène et prématurée de cette réserve folliculaire peut induire une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec un risque de stérilité en cas de déplétion complète de la réserve ovarienne. Les schémas de chimiothérapie les plus toxiques pour les ovaires sont ceux comportant de fortes doses d'agents alkylants, ceux-ci étant utilisés dans les conditionnements avant greffe. D'autre part, une irradiation corporelle totale (ICT) à la dose de 12 Gy a non seulement des conséquences sur la réserve ovarienne mais aussi sur l'utérus : le volume utérin post-greffe serait d'autant plus réduit que la greffe a été réalisée tôt dans l'enfance. Cependant, ces données sont issues d'études de cohortes de petite taille ou de cohortes très hétérogènes (pathologies motivant l'allogreffe très diverses, traitement avant greffe inhomogène), ce qui en rend l'interprétation difficile. De plus, il est souvent difficile de faire la part des choses entre l'effet de l'irradiation et la carence en œstrogènes souvent associée du fait de l'IOP.

Il existe ainsi peu d'études concernant l'impact des différents régimes de conditionnements pré-greffes sur l'utérus, et il existe encore moins de données sur l'impact éventuel des alkylants à forte dose utilisés pour les conditionnements à la greffe. L'étude de

Beneventi et al. [1] avait inclus 106 patientes ayant bénéficié d'une ICT durant leur conditionnement, associée ou non à d'autres traitements dans le cadre de plusieurs types de cancer. Dans cette étude, l'évaluation de l'utérus avait été réalisée par échographie. Si cette étude confirmait – en accord avec la littérature- que le volume utérin était diminué après ICT, les résultats suggéraient que de fortes doses d'alkylants étaient aussi associées à une diminution du volume utérin. Meirow et al. [2], avaient montré des phénomènes de fibrose dans le cortex ovarien et des altérations vasculaires ovariennes après traitement par alkylant ; ainsi il nous a semblé intéressant de rechercher si des phénomènes de fibrose surviennent aussi dans le muscle utérin à la suite d'un traitement par fortes doses d'agents alkylants.

L'IRM est aujourd'hui l'examen de référence reconnu pour l'étude du pelvis, réalisée généralement en seconde intention après l'échographie.

La fiabilité de l'IRM dans la mesure du volume utérin n'est plus à prouver mais elle pourrait également jouer un rôle dans l'appréciation du niveau de fibrose à l'aide de cartographie ADC dont les valeurs reflètent la composition tissulaire [3].

On sait aujourd'hui qu'il existe une fibrose ovarienne induite par les différents conditionnements ce qui laisse supposer que l'altération de la croissance utérine pourrait être liée à une fibrose utérine et modifierait ainsi les valeurs des cartographies ADC.

## **2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE FERTILEA**

L'objectif principal de notre étude a été d'étudier par IRM pelvienne le volume utérin des femmes adultes traitées par greffe de CSH pour une leucémie aigüe dans l'enfance en fonction de l'âge au moment de la greffe et du type de conditionnement myéloablatif.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du rapport corps/col utérin en IRM et la mesure du coefficient apparent de diffusion (ADC) dans le myomètre.

### 3. MATÉRIEL ET MÉTHODE

#### ETUDE

Nous avons réalisé une étude nationale multicentrique prospective entre novembre 2017 et juin 2021, dans 16 centres hospitalo-universitaires qui suivent plus de 5 500 survivants de leucémie aiguë infantile inscrits dans la cohorte L.E.A. (Leucémie de l'Enfant et Adolescent).

#### POPULATION

La cohorte L.E.A. (« Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent ») est une cohorte prospective multicentrique créée en 2003 à l'initiative des Professeurs Gérard MICHEL (Hématologie Oncologie pédiatrique, Hôpital Timone Enfants, Marseille) et Pascal AUQUIER (Unité EA 3279 « Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de Vie, Concepts, Usages et Limites, Déterminants », Aix-Marseille Université, Marseille). L'objectif de cette cohorte est l'évaluation prospective des séquelles à long terme et de la qualité de vie des patients ayant été traités pour une leucémie aiguë pendant l'enfance ou l'adolescence. Au moment de l'étude, la cohorte L.E.A. regroupait 16 centres français, et a inclus plus de 5 000 patients.

L'étude FERTILEA est une étude collaborative initiée entre les services d'hématologie pédiatrique, la plateforme régionale oncoPACA-Corse « Cancer et Fertilité » du CECOS de Marseille et l'Unité d'Imagerie de la Femme du CHU de La Timone à Marseille.

Les femmes incluses dans FERTILEA étaient issues de la cohorte L.E.A. Les critères d'inclusion retenus pour l'inclusion dans FERTILEA ont été les suivants : Femmes âgées d'au moins 18 ans, ayant reçu dans le cadre du traitement de leur leucémie aiguë une greffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement comportant une irradiation corps entier ou des alkylants à forte dose et ayant donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude FERTILEA en acceptant donc de réaliser une IRM pelvienne.

Chaque cas a été apparié à un témoin (1:1) en fonction de l'âge et de la parité chez des femmes ayant réalisé une IRM pour des kystes ovariens bénins ou une pathologie pelvienne bénigne, en excluant les femmes ayant une pathologie utérine (myomes, adénomyose) qui auraient pu majorer la taille de l'utérus.

Le protocole FERTILEA a bénéficié d'un accord favorable du CPP Sud Méditerranée (N°IDRCB : 2017-A01596-47)

## IRM

Une IRM pelvienne a été réalisée sur des appareils à 1,5 ou 3 Tesla, avec une séquence T2 dans les 3 plans de l'espace, une séquence de diffusion réalisée en systématique avec mesure de la valeur du coefficient apparent de diffusion dans le myomètre.

Les IRM ont été réalisées dans les services de radiologie attenants aux différents centres investigateurs LEA. L'ensemble des IRM (cas et témoins) ont ensuite été centralisées pour une lecture en aveugle par deux radiologues.

Le volume utérin a été mesuré sur les séquences T2 en s'aidant des 3 plans, selon la formule longueur x largeur x épaisseur x 0.523 avec données en mL.

Le rapport corps/col a été obtenu sur la coupe sagittale en pondération T2.

Les valeurs d'ADC du myomètre ont quant à elles étaient obtenues sur la cartographie dans le plan axial en plaçant plusieurs ROI au sein du myomètre et en moyennant les valeurs obtenues afin de diminuer une part de la fluctuation aléatoire.

## STATISTIQUES

Les caractéristiques initiales des femmes ont été rapportées de manière descriptive.

Les variables qualitatives étaient résumées à l'aide de nombres et de pourcentages et les variables continues à l'aide de moyennes et d'erreur type de la moyenne.

Le test exact de Fisher et le  $\chi^2$  ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives entre les cas et les témoins.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Student.

Le volume utérin a été comparé selon les schémas de conditionnement et selon l'imprégnation hormonale à l'aide du test t de Student.

La distribution par quartile de l'âge à la greffe a été utilisée pour évaluer son impact potentiel sur le volume utérin.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

Une valeur  $p < 0.05$  a été choisie pour le seuil de signification statistique.

## 4. RÉSULTATS

Nous avons inclus 88 femmes adultes de la cohorte LEA, traitées dans l'enfance pour une leucémie aiguë avec GCSH et 88 témoins indemnes de pathologie utérine.

L'âge moyen dans le groupe GCSH était de  $26,5 \pm 6,3$  ans.

L'âge moyen lors de la greffe était de  $9,1 \pm 0,3$  ans, avec un suivi moyen de  $16,4 \pm 0,5$  ans.

Parmi les 88 femmes incluses ayant été traitées par GCSH, deux groupes de régimes de conditionnement ont été comparés au groupe témoin : un groupe uniquement traité par chimiothérapie myéloablative avec forte dose d'agents alkylants ( $n=34$ ) et un groupe avec irradiation corporelle totale ( $n=52$ ). Deux IRM n'étaient pas disponibles. Sur l'ensemble des 88 cas, 75 femmes ont été considérées comme ayant une imprégnation oestrogénique satisfaisante soit par hormonothérapie substitutive (THS) chez les femmes en IOP ou soit grâce à une fonction ovarienne résiduelle chez les femmes présentant encore des menstruations spontanées au moment de l'évaluation.

Nous avons observé une diminution significative du volume utérin à la fois dans le groupe traité uniquement par chimiothérapie mais aussi dans le groupe avec irradiation corporelle totale, avec respectivement  $45,3 \pm 5,6$  et  $19,6 \pm 1,9$  mL Vs  $79,7 \pm 3,3$  mL dans la population témoin ( $p < 0,01$ ). Dans le groupe « Chimiothérapie », le volume utérin était significativement diminué chez les femmes en IOP sans traitement hormonal substitutif comparativement à celles qui avaient une imprégnation hormonale satisfaisante ( $15,2 \pm 2,6$  cVs  $49,3 \pm 6$  mL,  $p < 0,05$ ). En revanche, après irradiation corporelle totale, le volume utérin était similaire chez toutes les femmes, sans effet positif de l'imprégnation hormonale sur le volume utérin (respectivement  $16,3 \pm 2,6$  Vs  $20,1 \pm 2,2$  mL).

Concernant le rapport corps/col, nous avons mis en évidence une nette diminution de ce rapport chez les femmes de la cohorte LEA comparativement aux témoins, et ce, quel que soit le conditionnement réalisé avant la greffe. Chez les femmes non irradiées, le rapport était à  $1.3 \pm 0.06$  et chez les patientes irradiées à  $1.3 \pm 0.04$  versus  $1.7 \pm 0.03$  ( $p < 0.001$ ).

Concernant la valeur de l'ADC dans le myomètre, nous avons également mis en évidence une chute de sa valeur chez les femmes de la cohorte LEA comparativement aux témoins quel que soit le conditionnement à la greffe. Chez les femmes du groupe « Chimiothérapie » le rapport était de  $1.2 \pm 0.05$  et de  $1.3 \pm 0.03$  chez les femmes du groupe ICT versus  $1.5 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $p < 0.01$ ).

## 5. DISCUSSION

Grâce à une étude par IRM pelvienne dans une population homogène de femmes traitées par greffe de CSH, nous avons montré que les conditionnements myéloablatifs reçus dans l'enfance ou au cours de l'adolescence induisent des lésions utérines avec un impact sur le volume utérin à l'âge adulte qui dépend à la fois du type de conditionnement, de l'âge au moment de la greffe et de l'imprégnation hormonale

Nous avons ainsi observé que le traitement myéloablatif par chimiothérapie contenant une dose élevée d'agents alkylants entraînait aussi une diminution significative du volume utérin. Dans ce sous-groupe, il existe un effet bénéfique du THS sur le développement utérin alors que le THS est sans effet bénéfique sur le volume utérin des femmes ayant reçu un conditionnement par ICT.

Comme représenté sur la figure en annexe, il ressort également une nette différence d'impact du traitement en fonction de l'âge, en effet, chez les patientes non irradiées l'impact sur la croissance utérine est d'autant plus marqué qu'il survient tôt dans l'enfance. Chez les patientes irradiées nous trouvons des résultats inverses où l'impact est d'autant plus important que le traitement survient tard. Une des hypothèses formulées serait un mécanisme de toxicité différente de l'irradiation et des alkylants avec un effet toxique des alkylants plus marqué sur les utérus matures et différenciés.

Les cas de l'étude FERTILEA présentent un volume utérin moyen de 29.8 mL (5.8 x 2.4 x 3.3 mm) alors que les cas mesurent en moyenne 79.7 mL (8.1 x 3.7 x 4.8 mm).

Les études s'étant précédemment intéressées au volume de l'utérus témoignent d'une différence notable de volume selon la parité et l'âge ce qui explique le choix d'appariement sur ces deux critères dans l'étude.

Dans « Place de l'échographie dans le bilan d'infertilité » de H. Marret et J. Lansac [4], il est donné des mensurations moyennes chez la nullipare de 6.5 x 3 x 4 mm et chez la multipare de 8 x 4 x 6 mm ce qui donne des volumes compris entre 40 et 90 mL selon le statut de parité ce qui est en accord avec nos données.

Dans l'étude de Kelsey et al. de 2016 [5], le volume utérin obtenu par IRM ou échographie selon les patientes à une valeur moyenne comprise entre 50 et 80 mL selon l'âge dans cette étude où l'analyse a été effectuée en fonction de l'âge et non du statut de parité.

Ainsi, nos données sont en accord avec celles avancées précédemment et présentent une bonne fiabilité apportée par l'emploi systématique de l'IRM.

L'analyse secondaire réalisée sur les séquences de diffusion a mis en évidence une modification de composition du tissu utérin quel que soit le conditionnement à la greffe qui laisserait suggérer un mécanisme de fibrose.

Cependant, la valeur de l'ADC au sein du myomètre présente une importante variabilité inter-observateur, et ce, d'autant plus que l'épaisseur myométriale diminue, comme c'est le cas de nombreuses patientes de notre étude.

En raison du nombre trop faible de femmes ayant été enceintes dans chaque groupe, l'impact obstétrical en fonction du conditionnement n'a pas pu être étudié. Ainsi, il n'a pas été possible de réaliser une corrélation entre les données d'imagerie et le devenir obstétrical des patientes.



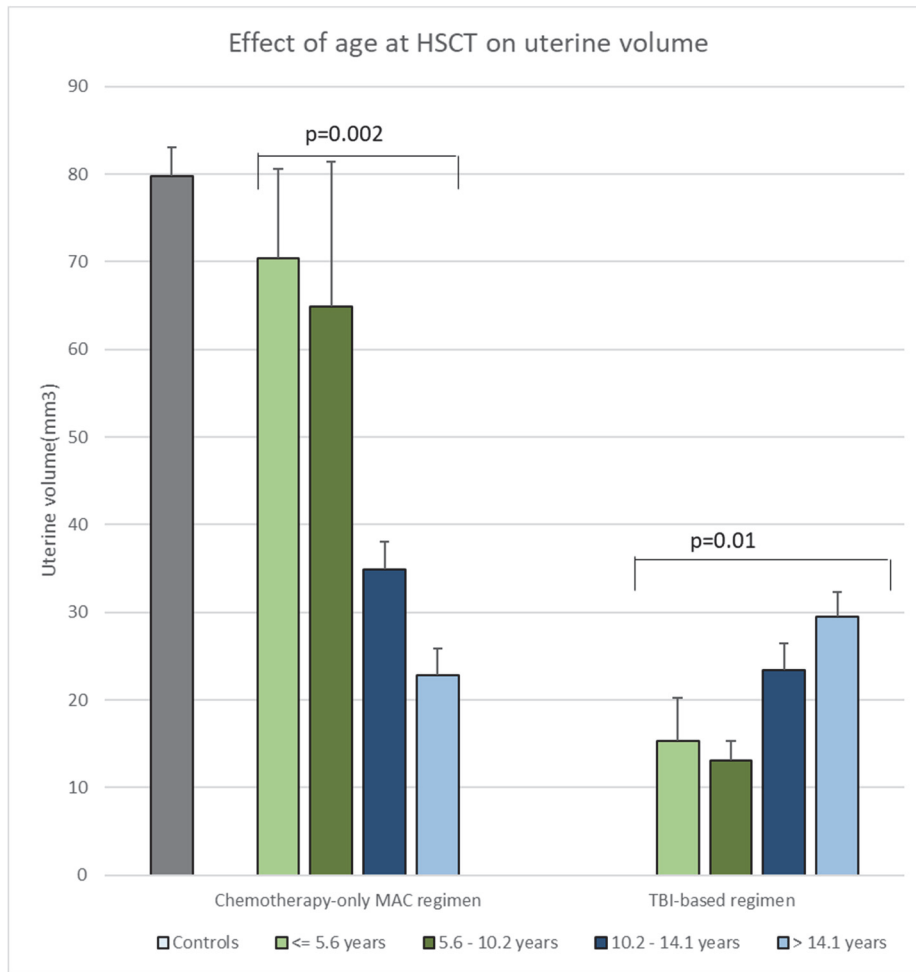
## 6. CONCLUSION

Cette étude est la première à avoir analysé par IRM pelvienne l'impact sur l'utérus du type de conditionnement pré-greffe. Ainsi, si l'impact de l'ICT sur l'utérus était déjà bien décrit, nos résultats confirment les résultats des deux seules études publiées de Beneventi et al. (2015) [1] et de van de Loo et al. (2019) [6] qui rapportaient après échographie pelvienne une diminution du volume utérin après conditionnement uniquement par alkylants. Dans ce groupe de femmes, la diminution du volume utérin est partiellement compensée par une imprégnation oestrogénique satisfaisante, donnant des arguments supplémentaires pour encourager une bonne observance à un THS en cas d'IOP, en plus des bénéfices cardiovasculaires et sur l'ostéoporose. Ces résultats sont d'une importance capitale pour les médecins de la reproduction amenés à prendre en charge ces femmes dans des procédures de FIV par don d'ovocytes.

Il faudra cependant faire d'autres études pour étudier l'impact obstétricale des modifications de volume utérin et du myomètre observés en IRM

Jusqu'à présent, les techniques de préservation de la fertilité se sont surtout intéressées aux techniques de cryoconservation de tissu ovarien ou des ovocytes.

Au vu de nos résultats, il semblerait aussi intéressant de développer des mesures préventives pour limiter les dommages des traitements myéloablatifs sur l'utérus et afin d'améliorer les chances d'implantation embryonnaire et limiter l'impact obstétrical lié à la diminution du volume utérin .



**Figure 1**

## 7. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Mina T, Simonetta M, Cavagnoli C, Albanese M, Spinillo A. Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in pediatric age: a case-control study. *Fertil Steril* 2015;103:455–461.
- [2] Meirou D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007;22:1626–1633.
- [3] Charatcharoenwitthaya P, Sukonrut K, Korpraphong P, Pongpaibul A, Saiviroonporn P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *PLoS One* 2021;16:e0248024.
- [4] Dimensions échographiques de l'utérus normal d'après H. Marret, J. Lansac. " Place de l'échographie dans le bilan d'infertilité" *La lettre du gynécologue*, septembre 2002, n° 274, p:20.
- [5] Thomas W Kelsey et al. *PLoS One*. 2016. A Validated Normative Model for Human Uterine Volume from Birth to Age 40 Years.
- [6] Loo LEXM van de, Berg MH van den, Overbeek A, Dijk M van, Damen L, Lambalk CB, Ronckers CM, Heuvel-Eibrink MM van den, Kremer LCM, Pal HJ van der, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril* 2019;111:372–380.



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

**Uterine volume is dramatically decreased after  
 Hematopoietic Stem Cell Transplantation during childhood  
 whatever the conditioning regimen. A case-control MRI  
 study in the L.E.A cohort.**

Journal:	<i>Human Reproduction</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Courbiere, Blandine; APHM, Department of Gynaecology and Obstetrics, Unit of Reproductive Medicine; Aix-Marseille Universite, IIMBE, CNRS, IRD, Avignon Université</p> <p>DRIKES, Benjamin; APHM, Department of Radiology, University Teaching Hospital Timone; Aix-Marseille-University</p> <p>GROB, Anaïs; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Department of Radiology, University Teaching Hospital Timone</p> <p>HAMIDOU, Zeinab; Aix-Marseille-University, CEReS Research Unit EA 3279 and Department of Public Health</p> <p>SAULTIER, Paul; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Timone Enfants; Aix-Marseille-University, INSERM, INRAE, C2VN</p> <p>BERTRAND, Yves; Hospices Civils de Lyon, Department of Pediatric Hematology and Oncology; Université Claude Bernard Lyon 1</p> <p>Gandemer, Virginie; Rennes 1 University, Department of Pediatric Hematology and Oncology</p> <p>PLANTAZ, Dominique; Grenoble Alpes University Hospital Centre Department of Paediatrics, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital</p> <p>Wilson-Plat, Geneviève; CHU Toulouse</p> <p>POIREE, Maryline; University Hospital Centre Nice L'Archet Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital</p> <p>Ducassou, Stephane; Hopital Pellegrin Tripode, Service onco-hématologie pédiatrique</p> <p>POCHON, Cécile; Nancy-Universite, Department of Pediatric Hematology and Oncology</p> <p>Dalle, Jean-Hugues; Hopital Universitaire Mere-enfant Robert-Debre, Department of Pediatric Hematology</p>

	<p>THOUVENIN, Sandrine; Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Paillard, Catherine; CHU Strasbourg</p> <p>KANOLD, Justyna; Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, ONCOHEMATO PEDIATRIQUE</p> <p>SIRVENT, Anne; Hopital Arnaud de Villeneuve, Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital</p> <p>Rousset-Jablonski, Christine; Centre Leon Berard</p> <p>Duros, Solene; CHU Rennes, Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine</p> <p>GUENIFFEY, Aurore; Grenoble Alpes University Hospital Centre Couples and Children Section, Department of Reproductive Medicine / CECOS</p> <p>COHADE, Clémentine; CHU Toulouse Pôle Femme-Mère-Couple, Department of reproductive medicine</p> <p>BOUKAIDI, Samir; University Hospital Centre Nice L'Archet Hospital, Department of Reproductive Medicine</p> <p>Frantz, Sandrine; Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Groupe hospitalier Pellegrin, 3. Services de gynécologie et gynécologie-obstétrique, Centre d'assistance médicale à la procréation</p> <p>AGOPIANTZ, Mikael; Nancy-Universite, Department of Reproductive Medicine</p> <p>Poirot, Catherine; Hopital Saint-Louis, Fertility preservation, AYA Unit, Hematology; Universite Paris-Sorbonne,</p> <p>GENOD, Anne; Jean Monnet University, Department of Reproductive Medicine</p> <p>Pirrello, Olivier; CHU Strasbourg Pôle Gynécologie-obstétrique, Gynecology-Obstetrics Department</p> <p>Gremeau, Anne-Sophie; Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand</p> <p>Bringer Deutsch, Sophie; Hopital Arnaud de Villeneuve, ART/PGD department, CHU Montpellier</p> <p>Auquier, Pascal; Aix-Marseille-University, CEReS Research Unit EA 3279 and Department of Public Health; Assistance Publique Hopitaux de Marseille</p> <p>Michel, Gerard; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, service héματο-oncologie pédiatrique; Aix-Marseille-University</p>
<p>Keywords:</p>	<p>UTERUS, MRI, LEUKEMIA, STEM CELLS TRANSPLANTATION, CHEMOTHERAPY, ALKYLATING AGENT, TOTAL BODY IRRADIATION</p>
<p>Subject Section:</p>	<p>Gynaecology</p>



1 **Title**

2 **Uterine volume is dramatically decreased after Hematopoietic Stem Cell**

3 **Transplantation during childhood whatever the conditioning regimen. A case-control**

4 **MRI study in the L.E.A cohort.**

5 **Authors**

6 B. Courbiere<sup>1,\*</sup>

7 B. Drikes<sup>2</sup>

8 A. Grob.<sup>2</sup>

9 Z. Hamidou<sup>3</sup>

10 P. Saultier<sup>4,5</sup>

11 Y. Bertrand<sup>6</sup>

12 V. Gandemer<sup>7</sup>

13 D. Plantaz<sup>8</sup>

14 G. Plat<sup>9</sup>

15 M. Poiree<sup>10</sup>

16 S. Ducassou<sup>11</sup>

17 C. Pochon<sup>12</sup>

18 J.H. Dalle<sup>13</sup>

19 S. Thouvenin<sup>14</sup>

20 C. Paillard<sup>15</sup>

21 J. Kanold<sup>16</sup>

22 A. Sirvent<sup>17</sup>

23 C. Rousset-Jablonski<sup>18,19</sup>

24 S. Duros<sup>20</sup>

25 A. Gueniffey<sup>21</sup>

26 C. Cohade <sup>22</sup>

27 S. Boukaidi<sup>23</sup>

28 S. Frantz <sup>24</sup>

29 M. Agopiantz<sup>25</sup>

30 C. Poirot <sup>26</sup>

31 A. Genod <sup>27</sup>

32 O. Pirello <sup>28</sup>

33 A.S Gremeau <sup>29</sup>

34 Sophie Bringer-Deutsch <sup>30</sup>

35 P. Auquier<sup>3</sup>

36 G. Michel<sup>3,4</sup>

37 <sup>1</sup> Department of Gynecology-Obstetric and Reproductive Medicine, AP-HM, Hôpital La  
38 Conception / Aix-Marseille Université, IMBE, CNRS, IRD, Avignon Université, Marseille,  
39 France

40 <sup>2</sup> Department of Radiology, University Teaching Hospital Timone, Assistance Publique-  
41 Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France

42 <sup>3</sup> CEReS Research Unit EA 3279 and Department of Public Health, Hôpital de la Timone,  
43 13385 Marseille, France

44 <sup>4</sup> Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, APHM, La Timone  
45 Children's Hospital, Marseille, France.

46 <sup>5</sup> Aix Marseille Univ, INSERM, INRAe, C2VN, Marseille, France

47 <sup>6</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Lyon, Lyon,  
48 France.

49 <sup>7</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Rennes, Rennes,  
50 France.

51 <sup>8</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Toulouse,  
52 Toulouse, France.

53 <sup>9</sup> Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital of Grenoble, Grenoble,  
54 France.

55 <sup>10</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital L'Archet, Nice,  
56 France.

57 <sup>11</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Bordeaux,  
58 Bordeaux, France.

59 <sup>12</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital of Brabois,  
60 Vandoeuvre-Les-Nancy, France.

61 <sup>13</sup> Department of Hematology and immunology, Hôpital Robert-Debré, GHU APHP-Nord  
62 Université de Paris-Cité, Paris, France

63 <sup>14</sup> Department of Pediatric Onco-hematology, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.

64 <sup>15</sup> Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital, Strasbourg, France.

65 <sup>16</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, CIC Inserm 501, University Hospital  
66 of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France.

67 <sup>17</sup> Department of Pediatric Onco-Hematology, University Hospital of Montpellier,  
68 Montpellier, France.

69 <sup>18</sup> Centre Léon Bérard, Département de Chirurgie Oncologique, F- 69008, France; Hospices  
70 Civils de Lyon, Département de Gynécologie-Obstétrique, Groupe Hospitalier Sud, F-69495,  
71 Pierre Benite Cedex, France;

72 <sup>19</sup> INSERM U1290 RESHAPE RESearch in HealthcAre PErformance, Université Lyon 1, F-  
73 69008 Lyon, France

74 <sup>20</sup> CHU Rennes, Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine, F-  
75 35033, Rennes, France



76 <sup>21</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Hôpital Couple-Enfant, Centre Clinique et  
77 Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation- Centre d'étude et de conservation des  
78 œufs et du sperme humains (CECOS), 38700, La Tronche, France

79 <sup>22</sup> Department of Reproductive Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

80 <sup>23</sup> Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, CHU de Nice,  
81 Archet 2 Hospital, Nice, France

82 <sup>24</sup> Service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction, centre Aliénor  
83 d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

84 <sup>25</sup> Department of Reproductive Medicine, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy,  
85 France; INSERM U1256, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

86 <sup>26</sup> Department of Hematology, AYA Unit, Saint Louis Hospital, Paris, France; Médecine  
87 Sorbonne Université, Site Pitié Salpêtrière, Paris, France; Department of Reproductive  
88 Biology, Cochin Hospital AP-HP, Paris, France

89 <sup>27</sup> Service de gynécologie-obstétrique, université Jean-Monnet, CHU de Saint-Étienne, 42055  
90 Saint-Étienne cedex 2, France

91 <sup>28</sup> Assisted Reproductive Technique Unit, CMCO, University Hospital of Strasbourg,  
92 Schiltigheim, France.

93 <sup>29</sup> Department of Gynecologic Surgery and IVF, Clermont-Ferrand, University Hospital  
94 Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France

95 <sup>30</sup> Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, CHU Arnaud-de-  
96 Villeneuve, Montpellier, France.

97 \* Corresponding author: Blandine Courbiere, M.D, Ph.D, Department of reproductive  
98 medicine – Fertility preservation, 147 bd Baille, 13005 Marseille, France. Mail :

99 [blandise.courbiere@univ-amu.fr](mailto:blandise.courbiere@univ-amu.fr), Tel: 00 33 4 91 38 29 00

100 **ABSTRACT**

101 **Study question:** What is the impact of the type of myeloablative conditioning (MAC)  
102 regimen applied for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on uterine volume of  
103 childhood leukemia survivors?

104 **Summary answer:** Uterine volume is significantly decreased after HSCT. Not only Total  
105 Body Irradiation (TBI)- based regimens, but also high-dose chemotherapy-based regimens  
106 containing alkylating agents induce uterine damage.

107 **What is known already:** Premature ovarian insufficiency (POI) after HSCT is well known,  
108 as well as the uterine damage induced by TBI on uterine volume. A few studies have reported  
109 smaller uterus after HSCT in women treated with chemotherapy only. In these studies, uterus  
110 volume was assessed by a transabdominal and/or transvaginal ultrasonography, and primary  
111 diagnosis, age at treatment and chemotherapy regimen were heterogeneous. These  
112 preliminary results suggested that alkylating agents could induce uterine damage, as well as  
113 they induce fibrosis and vascular damage in ovarian stroma. The impact of chemotherapy on  
114 myometrium and uterus is still few investigated.

115 **Study design, size, duration:** A prospective multicentric national study was conducted  
116 between 2017, November and 2021, June in 16 University Teaching Hospitals that are  
117 following more than 5 500 childhood acute leukemia survivors enrolled in the L.E.A cohort.  
118 We included 88 adult women treated for a childhood acute leukemia with HSCT and who  
119 agreed a pelvic MRI assessment. Every case was matched 1:1 to control women who  
120 underwent MRI for benign ovarian cysts or benign pelvic pathology.

121 **Participants/materials/setting, methods:** Pelvic MRI scans were performed with a 1.5 or 3T  
122 magnetic resonance scanner, including diffusion-weighted imaging sequences. Scans were  
123 centralized for a double-blinded lecture by two radiologists. The main endpoint was the

124 uterine volume. The secondary endpoints were uterine body-to-cervix ratio and apparent  
125 diffusion coefficient (ADC).

126 **Main results and the role of chance:** Mean age in HSCT group was  $26.5 \pm 6.3$  years. Mean  
127 age at HSCT was  $9.1 \pm 0.3$  years with a mean follow-up of  $16.4 \pm 0.5$  years. In the 88 women  
128 included, two groups of conditioning regimens have been compared to the control group (n =  
129 88): a chemotherapy-only MAC regimen group with high dose of alkylating agents (n=34)  
130 and one TBI-based regimen group (n=54). Among them, 77 women were considered as  
131 having a “correct hormonal balance” with estrogens, by hormone replacement therapy (HRT)  
132 for POI or thanks to a residual ovarian function. Uterine volume was significantly decreased  
133 both after chemotherapy-only MAC regimen and after TBI, with respectively  $45.3 \pm 5.6$  and  
134  $19.6 \pm 1.9$  mL *Vs*  $79.7 \pm 3.3$  mL in control population ( $p < 0.0001$ ), corresponding to a  
135 reduced uterine volume of 43.1 % [28.8 – 57.4] after chemotherapy and 75.3 % [70.5 – 80.2]  
136 after TBI. After chemotherapy-only MAC regimen, uterine volume was dramatically  
137 decreased in POI women without HRT compared to those having a correct hormonal balance  
138 ( $15.2 \pm 2.6$  *Vs*  $49.3 \pm 6$  mL,  $p < 0.05$ ). In contrast, after TBI, uterine volume was similar in all  
139 women, with no positive effect of hormonal impregnation on uterine volume (respectively  
140  $16.3 \pm 2.6$  *Vs*  $20.1 \pm 2.2$  mL).

141 **Limitations, reasons for caution:** The number of pregnancies obtained spontaneously or  
142 after oocyte donation in our study population was too low to evaluate the obstetrical impact of  
143 uterine damage caused by non-TBI regimens.

144 **Wider implications of the findings (50):** Our results provide strong evidence that a MAC  
145 regimen containing high dose of alkylating agents could induce uterine damage. In these sub-  
146 group of women, HRT increases the volume of the uterus compared to non-treated women.  
147 After TBI, uterine volume is dramatically decreased, with no benefit of HRT on it.

148 **Study funding / competing interest(s):** The FERTILEA study was funded by La Ligue  
149 contre le Cancer (BC-17043).

150 **Trial registration number:** ClinicalTrials.gov/NCT 03583294

151 **Key words:** Uterus, Acute leukemia, Hematopoietic Stem Cell Transplantation,  
152 myeloablative conditioning regimen, MRI, chemotherapy, alkylating agent, total body  
153 irradiation

## 154 **Introduction**

155 With the improvement of their survival rates, the reproductive outcome of childhood  
156 cancer survivors emerged as a main issue for their long-term quality of life (Diesch-Furlanetto  
157 *et al.*, 2021). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely used to treat  
158 malignant and non-malignant hematological or immunological diseases, including the most  
159 severe forms of childhood acute leukemia. (AL). Before HSCT, a myeloablative conditioning  
160 (MAC) regimen is essential to eradicate malignant disease and to induce a sufficient  
161 immunoablation to prevent graft rejection (Gyurkocza and Sandmaier, 2014). In childhood  
162 AL, the choice of MAC depends on the type of leukemia, the remission status, and the graft  
163 source. Briefly, in AL, the commonly MAC regimens used are either chemotherapy plus total  
164 body irradiation (TBI-based regimens) or a combination of high-dose chemotherapy-based  
165 regimen containing alkylating agents such as busulfan, cyclophosphamide, melphalan or  
166 thiotepa (non-TBI-based regimen) (Gooptu *et al.*, 2018).

167 The gonadotoxicity of high-dose MAC has been well described, inducing a massive loss  
168 of ovarian reserve. A study conducted in the PanCareLIFE cohort showed that Fertility  
169 impairment after childhood cancer was associated with the following treatments: busulfan,  
170 carmustine, cyclophosphamide, melphalan, procarbazine, lower abdominal radiotherapy and  
171 TBI (van den Berg *et al.*, 2021). The potential reproductive life span in women will depend on  
172 the quantity of remaining post-chemotherapy ovarian primordial follicles with a high risk of  
173 premature ovarian insufficiency (POI) and infertility. In the study of Thibaud *et al.*, 80 % of  
174 girls aged between 3.5 and 17.5 years presented a POI with permanent amenorrhea six years  
175 after TBI (Thibaud *et al.*, 1998).

176 The mechanisms of ovarian damage depend on the chemotherapy agent (Spears *et al.*,  
177 2019). Alkylating agents are the most gonadotoxic agents, inducing dose-dependent direct  
178 damage on follicles of ovarian reserve through DNA double strand breaks and oocyte

179 apoptosis (Bedoschi *et al.*, 2016). In addition to this direct massive apoptosis, Kalich-  
180 Pilosoph *et al.* (2013) described the “burn-out” theory: alkylating agents would increase the  
181 loss of ovarian reserve, by activating the growth of quiescent primordial follicles through the  
182 phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway (Kalich-Philosoph *et al.*, 2013). Moreover,  
183 histologic analysis showed microvascular changes in ovarian stroma, with thickening and  
184 hyalinization of blood vessels with focal ovarian fibrosis in chemotherapy-exposed ovaries  
185 (Meirow *et al.*, 2007).

186 TBI-based regimens induce radiation damage both on ovaries and uterus. Reduced  
187 uterine volume after childhood TBI has been described, probably throughout radiation -  
188 induced fibrosis and uterine vasculature damage (Holm *et al.*, 1999; Beneventi *et al.*, 2014;  
189 Rozen *et al.*, 2020). Although spontaneous pregnancies are described after TBI-based  
190 regimens, the risk of adverse obstetrical outcome is high: spontaneous miscarriages, abnormal  
191 placentation, small for gestational age, preterm birth, low birth weight, risk of uterine rupture  
192 (Griffiths *et al.*, 2020).

193 At our knowledge, adverse obstetrical outcome after HSCT have been only reported after  
194 TBI-based regimens and little is known about pregnancy outcome after HSCT with non-TBI-  
195 based regimens. A few studies have observed smaller uterus after HSCT in women treated  
196 with non-TBI regimens. In the studies of Holm *et al.* (1999) and Beneventi *et al.* (2015),  
197 uterus volume was assessed by a transabdominal and/or transvaginal ultrasonography, and  
198 primary diagnosis, age at treatment and MAC regimen were heterogeneous (Holm *et al.*,  
199 1999; Beneventi *et al.*, 2015). The study of van de Loo *et al.* (2019) observed a reduced  
200 uterine volume in non-radiotherapy -exposed childhood cancer survivors compared to a  
201 general population control group (van de Loo *et al.*, 2019). These results suggested that  
202 alkylating agents could induce uterine damage, as well as they induce fibrosis and vascular  
203 damage in ovarian stroma. The impact of chemotherapy on myometrium and uterus is still

204 poorly investigated. As highlighted by the systematic review of Griffiths et al. (2020), little is  
205 known concerning the precise damage induced to uterus by cancer treatments.

206 The objectives of our study were (i) to study the impact of the type of MAC regimen on  
207 uterus from a homogeneous cohort of childhood leukemia survivors, (ii) to study the impact  
208 of the age at HSCT on the uterus, (ii) to study the influence of hormonal replacement therapy  
209 (HRT) on uterus after HSCT.

## 210 **Materials and methods**

### 211 ***Study population***

212 The L.E.A (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) cohort is a French prospective  
213 multicentric cohort of childhood acute leukemia long-term survivors. The L.E.A cohort  
214 includes more than 5 500 patients treated for childhood AL since 1980. Details of the program  
215 have been described previously (Berbis *et al.*, 2015). The prospective multicentric national  
216 FERTILEA study was proposed to sixteen University Teaching Hospitals participating to the  
217 LEA program and was conducted between 2017, November and 2021, June.

218 Eligible women to FERTILEA study met the following criteria: (1) adult women > 18  
219 years of age participating in the LEA cohort (2) who underwent HSCT during childhood or  
220 adolescence for AL (3) after a MAC regimen including either TBI or a chemotherapy-only  
221 regimen with high dose of alkylating agents, (4) who agreed a pelvic MRI assessment. A  
222 medical consultation with a physician specialized in oncofertility was proposed after MRI to  
223 evaluate the ovarian function and the observance to hormonal replacement therapy in case of  
224 POI. All women provided written informed consent.

225 The LEA database contains detailed information about each case concerning the type of  
226 acute leukemia, antileukemic therapies (including the MAC protocols before HSCT), the  
227 stage of pubertal development before HSCT, the age of spontaneous puberty or the age at

228 induction of puberty, age of onset premature ovarian insufficiency (POI), the prescription and  
229 observance to hormone replacement therapy (HRT),

### 230 ***MAC regimens before HSCT***

231 MAC regimen depended on protocols in use at the time of HSCT, underlying diseases and  
232 their status, and history of previous CNS irradiation. Overall, 54 women had received a total-  
233 body irradiation (TBI) containing regimen and 34 a chemotherapy-only MAC regimen group.  
234 Most women prepared with TBI (47/54, 87%) were treated with the commonly used French  
235 radiation regimen: they received a total dose of 12 Gy divided in 6 fractions (i.e. 2 Gy twice  
236 daily during 3 days) with lung shielding at 8 Gy. Only 7 other women received a fractionated  
237 10 to 11 Gy total dose. The cytostatic drugs used in association with TBI were:  
238 cyclophosphamide only for 30 patients, cyclophosphamide and fludarabine in 2, cytarabine  
239 and melphalan for 15 and etoposide in 7 patients. Mean calculated cumulative alkylating dose  
240 per patient, using the cyclophosphamide equivalent dose (CED) was 3 834 mg/m<sup>2</sup> (range: 0 to  
241 11435) (Green *et al.*, 2014). All 34 women who did not received TBI were given busulfan  
242 (BU) at a myeloablative dose except one girl who had melphalan. BU was given per os or IV  
243 in 16 divided doses (4 doses per day for 4 days) for a total dose of 16 mg/kg or 480 mg/m<sup>2</sup>  
244 when given per os, and according to a previously published weight-based strategy when given  
245 IV. When prepared with a BU-containing regimen, patients also received cyclophosphamide  
246 (24 patients), melphalan (4 patients) or fludarabine (alone or in combination with thiotepa: 5  
247 patients). In the chemotherapy-only MAC regimen group, mean cumulative CED dose was 11  
248 217 mg/m<sup>2</sup> ± 4461 (range: 4 235 to 29 470).

### 249 ***MRI scan***

250 Pelvic MRI scans were performed with a 1.5-T or 3 T magnetic resonance scanner,  
251 including diffusion-weighted imaging sequences. MR images were sent and centralized in the  
252 radiology department of the principal investigator for a double-blinded evaluation by two



253 radiologists specialized in gynecology. MRI exam contained a T2-weighted in all 3  
254 planes (sagittal, coronal and axial) and a Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent  
255 diffusion coefficient (ADC) maps in the axial plane. DWI is based on the intravoxel  
256 incoherent motion and has been used for the noninvasive quantification of the diffusion of  
257 water molecules in tissue, which is quantified by calculation of ADC. Several studies have  
258 demonstrated a significant negative correlation between ADC and the fibrosis in cirrhotic  
259 liver (Charatcharoenwitthaya *et al.*, 2021) and a study showed a decrease in ADC values in  
260 the menopausal myometrium (Chen *et al.*, 2015). Knowing the variation of myometrial ADC  
261 according to genital activity and the known decrease in ADC values in fibrosis of other  
262 organs, we assume in our study that a decrease in ADC values could be demonstrated in  
263 women with uterine fibrosis. Every case was matched 1:1 according to age and parity to  
264 control women enrolled in the radiology department of the principal investigator. Control  
265 group was composed of women between 18 and 40 years, without uterine pathology who  
266 underwent a pelvic MRI during study period. Controls were excluded in case of uterine  
267 pathology as adenomyosis, fibroids. The following parameters were recorded: uterine volume  
268 measured on T2 weighted (anteroposterior x transverse x craniocaudal dimensions) / 2) and  
269 uterine body-to-cervix ratio. ADC values of the myometrium were measured on an ADC map  
270 by placing two regions of interest (ROI). We measured two ROIs and used the averaged  
271 value, rather than just one ROI, to reduce random variability in the measurements. All case  
272 data have been analyzed with a double-blind lecture by two independent radiologists, without  
273 knowing any information concerning the type of MAC regimen.

#### 274 ***Study endpoints***

275 The main study endpoint was the uterine volume. The secondary endpoints were uterine  
276 body-to-cervix ratio and ADC ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s). The data collected were type of acute  
277 leukemia, type of MAC, age at HSCT, chronic graft-versus-host disease (cGVHD),

278 spontaneous puberty or puberty induction, hormonal status at the time of the study (premature  
279 ovarian insufficiency or spontaneous menstruations), Hormonal Replacement Therapy (HRT)  
280 or not in case of POI, spontaneous pregnancy or ART pregnancy and follow-up (early  
281 miscarriage before 12 weeks of gestation late miscarriage between 12 and 22 weeks of  
282 gestation, live birth). According to The International Glossary on Infertility and Fertility Care,  
283 Premature ovarian insufficiency (POI) was defined as a condition characterized by  
284 hypergonadotropic hypogonadism in women younger than age 40 years. Live birth was  
285 defined by a live birth after 22 weeks of gestation (Zegers-Hochschild *et al.*, 2017). Chronic  
286 GVHD grading was based on the national institutes of health consensus conference criteria  
287 (Jagasia *et al.*, 2015).

288 We defined two subgroups of women for evaluating the independent effects of the type of  
289 MAC: a group of women with hypoestrogenism composed by POI women non-treated with  
290 HRT and a group having a “correct hormonal balance” composed by women treated with  
291 hormone replacement therapy (HRT) for POI and women still having a persistent ovarian  
292 function with spontaneous periods.

### 293 ***Statistical analysis***

294 Women baseline characteristics were reported descriptively. Categorical variables were  
295 summarized using counts and percentages and continuous variables using means and standard  
296 error of mean (SEM). Fischer’s exact and  $\chi^2$  tests were used to compare qualitative variables  
297 among HSCT and control group. Quantitative variables were compared using the Student’s t-  
298 test. Uterine volume was compared according to preparative regimens before transplantation  
299 and according to hormonal impregnation using Student’s t-test. The quartile distribution of  
300 age at HSCT was used to assess its potential impact on uterine volume. All statistical analysis  
301 was conducted using SPSS software. A *p* value <.05 was chosen for the statistical significance  
302 threshold.

### 303 ***Ethics***

304 Written informed consent was obtained from every woman. The study was approved by the  
305 local ethical committee (N°IDRCB : 2017-A01596-47) and was registered  
306 at [ClinicalTrials.gov/](https://ClinicalTrials.gov/) NCT 03583294

### 307 **Results**

#### 308 ***Women characteristics***

309 Ten LEA centers have included 88 women during the study period. Their mean age was  
310  $26.5 \pm 6.3$  years. Mean age at HSCT was  $9.1 \pm 0.3$  years with a mean follow-up of  $16.4 \pm 0.5$   
311 years. Among them, 56 were treated for lymphoblastic AL (ALL) and 32 for myeloid AL  
312 (AML). Women, disease, and transplant characteristics are summarized in table 1. Among the  
313 88 women included in HSCT group, two groups of conditioning regimens have been  
314 compared to the control group: a chemotherapy-only MAC regimen group with high dose of  
315 alkylating agents (n=34) and one TBI-based regimen group (n=54). In this last group, two  
316 MRI scans were not available. Among HSCT group, 77 women were considered as having a  
317 correct hormonal estroprogestative balance with hormone replacement therapy (HRT) in case  
318 of premature ovarian insufficiency (POI) (n = 60) or in case of a persistent ovarian function  
319 with spontaneous menstruations (n = 17).

#### 320 ***Primary endpoint***

321 The table 2 report the uterine volume according to the type of MAC regimen. Uterine  
322 volume was significantly decreased of 62.6 % [55.5 – 69.6] in childhood AL survivors, with  
323 respectively  $45.3 \pm 5.6$  after chemotherapy-only MAC regimen and  $19.6 \pm 1.9$  mL after TBI  
324 vs  $79.7 \pm 3.3$  mL in control population ( $p < 0.0001$ ). In other words, our results showed that  
325 uterine volume was reduced of 43.1 % [28.8 – 57.4] after chemotherapy-only MAC regimen  
326 and of 75.3 % [70.5 – 80.2] after TBI. The Figure 1 shows the uterine volume according to  
327 MAC regimen and the hormonal status. In chemotherapy-only MAC regimen group, uterine

328 volume was dramatically decreased in POI women without HRT compared to those having a  
329 hormonal impregnation ( $15.2 \pm 2.6$  Vs  $49.3 \pm 6$  mL,  $p < 0.05$ ). However, despite a correct  
330 hormonal balance, uterine volume was still decreased compared to control group. By contrast,  
331 after TBI, uterine volume was similar in all women, with no positive effect of hormonal  
332 impregnation on uterine volume (respectively  $16.3 \pm 2.6$  Vs  $20.1 \pm 2.2$  mL).

333 We observed a significant impact of age at HSCT on uterine volume. Because spontaneous  
334 menarche is among 12, we hypothesized a threshold at 9 years, below which pre-HSCT  
335 hormonal impregnation with endogenous estrogens is unlikely. In the TBI-containing regimen  
336 group, uterus volume was significantly decreased in case of TBI before 9 years old with  
337 respectively  $14.1 \pm 2.8$  mL before 9 ( $n = 26$ ) Vs.  $25.1 \pm 2.1$  mL after ( $n = 26$ ) ( $p=0.00$ ). In  
338 chemotherapy-only MAC regimen group, the uterus volume decreased in case of HSCT after  
339 9 years, with respectively  $71.5 \pm 11.8$  mL before 9 ( $n = 11$ ) Vs.  $32.8 \text{ mL} \pm 4.2$  mL after ( $n =$   
340  $23$ ,  $p = 0.009$ ). This difference remained significant with a threshold at 12 years ( $p < 0.05$ ).  
341 The figure 2 shows the uterine volume throughout age (using the quartile distribution) in the  
342 two conditioning regimen groups. In chemotherapy-only MAC regimen, the uterine volume  
343 decreases significantly in case of HSCT after 10 years. In contrast, in TBI group, the uterine  
344 volume is significantly smaller if TBI is performed in childhood before 10 years of age.

345 We didn't observe any impact of a cGVHD on uterine volume. In the chemotherapy-only  
346 group, we did not observe a correlation between CED and the uterine volume, as there were  
347 too few women exposed to doses significantly different from the average of  $11\ 217$  mg/m<sup>2</sup>  
348 (See Supplementary material 1).

### 349 ***Secondary outcomes***

350 Uterine body-to-cervix ratio was significantly decreased both after chemotherapy-only  
351 MAC regimen and after TBI, with respectively  $1.3 \pm 0.06$  and  $\pm 1.3 \pm 0.04$  Vs  $1.7 \pm 0.03$  in  
352 control population ( $p < 0.001$ ). ADC values of the myometrium was significantly decreased

353 both after chemotherapy-only MAC regimen and after TBI, with respectively  $1.2 \pm 0.05$  and  
354  $1.3 \pm 0.03$  Vs  $1.5 \pm 0.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  in control population ( $p < 0.01$ ).

### 355 ***Follow-up***

356 Among the 88 cases, 44 of them were living in a couple and 22 (25%) were planning to  
357 have a child. Table 3 resumes pregnancy outcome for included AL survivor women who  
358 conceived. A total of 18 women (20.4 %) reported at least one pregnancy for a total of 8 live-  
359 births: 14 women had at least one spontaneous pregnancy leading to 6 live-births. Only  
360 women of the chemotherapy -only MAC regimen group obtained a live-birth after  
361 spontaneous pregnancy. In the TBI regimen group, 3 women conceived after oocytes donation  
362 with one miscarriage and two live-births, and one woman had an early miscarriage after  
363 artificial insemination. Among the 15.9 % of women ( $n= 14$ ) of the cohort who reported a  
364 spontaneous pregnancy, 4 pregnancies weren't planned, and led to a medical abortion, 3  
365 women had at least one child with a total of 6 live-births, 7 were childless after miscarriages.  
366 Among the spontaneous pregnancies, we observed a total of 6 early miscarriage and 11 late  
367 miscarriages. Thus, there were significantly more live-births in the only chemotherapy group  
368 than in the TBI group: 60% Vs 11% (0.03).

### 369 **Discussion**

370 This study is the first study assessing uterine volume with MRI in a large and  
371 homogeneous cohort of childhood leukemia survivors who received HSCT after myélo-  
372 ablative conditioning regimen. Our study provides strong evidence that a MAC regimen  
373 containing high dose of alkylating agents could induce uterine damage. In these sub-group  
374 only, HRT increases the volume of the uterus compared to non-treated women, but despite a  
375 “correct hormonal balance”, uterine volume remained smaller compared to control group.  
376 After TBI, our results are also in accordance with all the previous studies that reported that

377 uterine volume is dramatically decreased in case of TBI before puberty, with no benefit of  
378 HRT on it (Rozen *et al.*, 2020).

379 We also reported for the first time a significant decreased signal on ADC in the  
380 myometrium after HSCT compared to controls whatever the MAC regimen. These results  
381 suggest a phenomenon of fibrosis induced by MAC regimen. ADC measurement has been  
382 described by some authors as a non-invasive tool able to diagnose cirrhosis in patients with  
383 chronic viral hepatitis (Charatcharoenwitthaya *et al.*, 2021). The diffusion-weighted imaging  
384 (DWI) in magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis is growing of interest in  
385 gynecology for studying malignancies and benign pelvic pathologies. The review of Duarte *et al.*  
386 (2018) underlines however about the potential pitfalls of using DWI to evaluate the uterus  
387 (Duarte *et al.*, 2018). For example, in the endometrium, ADC values are lower in the  
388 menstrual phase and in menopausal women (Chen *et al.*, 2015), and are increased in case of  
389 oral contraceptives treatment. Moreover, the ADC value is difficult to interpret in small-  
390 volume uteri due to the difficulty of placing the ROI in the myometrium and its suboptimal  
391 diameter.

392 Very surprising were our results on the impact of the type of MAC regimen according to  
393 age. Because of the double-blind measurement methodology by specialist radiologists, we do  
394 not believe that there is any bias in these results. The strength of our study is to have included  
395 a homogeneous population of cases, all treated for the same pathology with similar MAC  
396 regimens. Thus, in children and young adolescents, the uterine volume would decrease after a  
397 post-puberty exposure to high dose of alkylating agents, whereas after TBI containing  
398 regimen, the uterine volume is decreased when the irradiation took place early before puberty.  
399 We may do the hypothesis that the mechanisms of damage on myometer are quite different  
400 between radiation and chemotherapy.

401 The higher vulnerability of the prepubertal uterus exposed to uterine radiation is already  
402 well reported, due to early fibrosis induced by radiotherapy and alterations in blood supply.  
403 Uterus changes would appear in the 3 months after pelvic radiotherapy. The study of Arrivé et  
404 al. (1989) included 23 women in a mean of 4.1 months after pelvic radiotherapy and 30 age-  
405 matched controls (Arrivé *et al.*, 1989). MRI characteristics were correlated with a post-  
406 hysterectomy anatomopathological assay in 4 pre-menopausal and 3 menopausal women. In  
407 pre-menopausal females, uterine size and endometrial thickness were significantly decreased  
408 and histologic findings reported atrophy and fibrosis into myometrium as well as  
409 circumferentially thickened blood vessels with decreased lumen diameter. After studying  
410 MRI data before and after pelvic radiotherapy for rectal cancer in 10 women, Milgrom et al.  
411 (2013) also suggested an indirect effect via a reduced perfusion of the pre-menopausal  
412 myometrium after RT, in addition on the direct impact of RT on uterus (Milgrom *et al.*,  
413 2013). In case of TBI, the uterus is more vulnerable before puberty, when it hasn't been  
414 "impregnated" by endogenous estrogens. Despite that induction of puberty and HRT until 50  
415 years are necessities for the development of the children with hypogonadism into woman, the  
416 quality of life, the prevention against cardiovascular disease and osteoporosis (Sullivan *et al.*,  
417 2016), we didn't observe a positive impact of HRT on the adult uterine volume. Those results  
418 are in accordance with previous literature (Bath *et al.*, 1999; Holm *et al.*, 1999; Beneventi *et*  
419 *al.*, 2015).

420 Until recently, only radiotherapy was known to induce damage on the uterus and to have  
421 consequences on the obstetrical outcome after cancer. In a case-control study, Beneventi et al.  
422 (2015) have compared 127 women treated with HSCT during childhood to 64 age-matched  
423 control. The cases were composed by numerous types of malignant and nonmalignant  
424 hematologic diseases, solid tumors leading to a heterogeneous population of post-HSCT  
425 survivors, exposed to various chemotherapy protocols. This study was the first to observe a

426 significant impact of MAC regimen using busulfan on adult uterine size. The authors reported  
427 that uterine volume was reduced by 81.9% (95 % CI, 71.8 – 87.8) after TBI and by 67.4 %  
428 (95 % CI, 58.5 – 75.6) after a busulfan conditioning regimen, compared with women who had  
429 not receive a MAC. However, this study used only a two-dimensional ultrasound assessment  
430 of the uterus. For calculating uterine volume, they measured a straight line from the external  
431 orificium to the uterine fundus, instead to measure the anatomical length of the uterus which  
432 takes into account the angulation of the uterine body in relation to the cervix (i.e. including  
433 the measurement of the cervix length and then the uterine isthmus at the fundus). This  
434 measurement technique may have underestimated the final calculated uterine volume.

435 The study of Van de Loo et al. (2019) studied uterine volume by 3D transvaginal  
436 ultrasound in 55 childhood cancer survivors (CCCs) previously exposed to abdominal-pelvic  
437 radiotherapy or TBI and compared them with two control groups: female CCCs non exposed  
438 to radiotherapy and healthy women. They observed that uterine volume was smaller in the  
439 group of CCS non-exposed to RT Vs healthy women (OR 2.61, 95% CI 1.15 – 5.91).  
440 However, the cases were heterogeneous with different types of cancers and numerous  
441 chemotherapy protocols and/or level of radiotherapy dose (van de Loo *et al.*, 2019).

442 Little is known about uterus changes after chemotherapy (Griffiths *et al.*, 2020). Our study  
443 suggested an impact of alkylating agents on myometrium after a puberty exposure on the  
444 volume. The ADC value was decreased too, suggesting an architectural reorganization of the  
445 tissue and a possibly chemotherapy-induced fibrosis.

446 POI and the subsequent hypoestrogenic state could be a confounding factor in women who  
447 haven't a good observance to HRT. We eliminated this bias and showed a dramatic decrease  
448 of uterine volume in POI women without HRT, compared to women with POI and HRT and  
449 women still having spontaneous menstruations. However, in this last group, uterine volume  
450 was still significantly decreased compared to control group. In contrast to the TBI group, the



451 uterus exposed to high dose of chemotherapy is increased in case of HRT or in women still  
452 having a persistent ovarian function. We lack data to explain why uterine volume would be  
453 less affected in case of chemotherapy exposure before puberty. Perhaps alkylating agents  
454 would be more cytotoxic on a pubertal growing uterus with multiplying myometrial cells.  
455 Although we did not find any bias in our study that could explain this paradoxical result  
456 compared to the published data for TBI, these results deserve to be confirmed by other  
457 studies.

458 The strengths of our study were to have had access to the large French database L.E.A,  
459 with a homogeneous population of LA survivors with standardized MAC regimens, the  
460 double-blinded MRI analysis in a single investigator center, excluding inter-examiner  
461 variability, comparison 1:1 with control women. Moreover, we can also state that the impact  
462 of the MAC regimen on the uterus volume is not due to the POI-induced hypoestrogenism.  
463 The limitation of our study is that we haven't enough data to correlate age at HSCT, MAC  
464 regimen, uterine volume with the chance of spontaneous fertility and the obstetrical outcome.

465 POI and fertility impairment are the most frequent endocrine sequelae in AL female  
466 survivors, with a long-term impact on quality of life (Diesch-Furlanetto *et al.*, 2021). Fertility  
467 preservation in AL raises specific challenges, specially before puberty: the autograft of  
468 ovarian tissue cryopreserved before HSCT still remain debated because the risk of MRD  
469 reintroduction (Courbiere *et al.*, 2010; Dolmans *et al.*, 2010). Some live-births after ovarian  
470 tissue autotransplantation have been reported in AL survivors (Shapira *et al.*, 2018; Sonmezer  
471 *et al.*, 2020), but this indication of autograft needs maximal safety measures (Meirow *et al.*,  
472 2016; Soares *et al.*, 2017; Zver *et al.*, 2022). Thus, in those complex situations of childhood  
473 AL female survivors who ask for a transplantation of frozen-thawed ovarian tissue, the quality  
474 of the post-HSCT uterus must be assess the best as possible to evaluate the obstetrical risk and  
475 the chances of obtaining a live birth. In our study, 21.4 % of the AL survivors had undergone

476 an ovarian cryopreservation before HSCT, so we can bet that the demand for ovarian  
477 autograft will increase in the coming years.

478       Given the high incidence of POI after HSCT and the risk of infertility, oocyte donation is  
479 often the best strategy for those age-reproductive women who want to have a child. The  
480 question of the impact of the MAC on the uterus is therefore of major importance for the  
481 cancer survivor women wishing to have a child via oocyte donation. The outcome of the  
482 pregnancy will depend in part on the volume and the vascularization of the uterus. When TBI  
483 occurs in childhood, the reduction of uterus volume seems irreversible even with a correct  
484 HRT. This population present a high risk of obstetrical adverse outcome as early and late  
485 miscarriage, preterm birth, small for gestational age (van de Loo *et al.*, 2019). Data upon  
486 pregnancy outcome after chemotherapy-only MAC regimens are scarce. van de Loo *et al.*  
487 (2019) reported an increased risk of preterm delivery (<37 wk) in non-radiotherapy-exposed  
488 Childhood Cancer Survivors *Vs* population control (OR = 4.21, 95 % CI 1.02-17.32). In a  
489 study that included only 8 POI women after chemotherapy, Sauer *et al.* (1994) reported a high  
490 miscarriage rate (57.4%) after oocyte donation in childhood cancer survivors (Sauer *et al.*,  
491 1994). In a study including 44 women in a program of oocyte donation after an history of  
492 chemotherapy, Munoz *et al.* (2015) didn't observe any differences concerning the miscarriage  
493 rate and the delivery rates *Vs* unexposed women (Muñoz *et al.*, 2015).

494       To better understand the impact of cancer treatments on the uterus is very important for  
495 counselling POI women who would ask for oocyte donation or a frozen-thawed ovarian  
496 transplantation. In case of oocyte donation in childhood cancer survivor, a policy of single  
497 embryo transfer must be advised, especially in case of decreased uterine volume.

#### 498 **Conclusion**

499       Our study adds supplementary data to the studies of Sauer *et al* (1994), Beneventi *et al.*  
500 (2015) and van de Loo *et al.* (2019) concerning a probable impact of chemotherapy on the

501 myometrium and uterine volume. However, we need further studies to correlate MRI findings  
502 with pregnancy outcome. We have also to study if there's factors associated with an  
503 individual variability in radiation sensitivity. These new data are very important for  
504 counselling women who want to conceive with oocyte donation or with frozen-thawed  
505 ovarian tissue. To date, a lot has been developed for preserving female fertility against  
506 ovarian toxicity with development of oocyte vitrification, ovarian tissue cryopreservation  
507 (ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation *et al.*, 2020). For future, we need  
508 to develop also measures for preventing radiotherapy- and chemo-damage on uterus for  
509 giving the best chances to women to obtain a live-birth with the lowest obstetrical morbidity.

510 **Acknowledgements:** We thank all the women who agreed to participate in this study. We  
511 thank all the radiologists from the French University Teaching Hospitals who have  
512 collaborated to the FERTILEA study: Dr Pascale Siles (Marseille University) Pr Pascal  
513 Rousset (Lyon University), Dr Servane Le Lez-Soquet, Dr Laureline Monteau, Dr Eugénie  
514 Beraud (Rennes University), Dr Héléne Chavassa (Toulouse University), Dr Aurélie  
515 Delouche (Grenoble University), Pr Madleen Chassang (Nice University), Pr Jean-François  
516 Chateil, (Bordeaux University), Pr Valérie Laurent (Nancy University), Pr Marianne Alison  
517 (APHP Robert Debré-Saint Louis), Dr Mélanie Kass (CHU St-Etienne), Pr Catherine Roy  
518 (Strasbourg University), Dr Benoit Chauveau, Dr Constance Hordonneau, Dr Nicolas Rouel  
519 (Clermont-Ferrand University), Pr Ingrid Millet (Montpellier University).

520 We thank all the people, past and present, who have helped to build this project, with all  
521 our thoughts for Claire Oudin and Sophie Lafont for their great involvement.

522 **Authors' roles:** BC, BD, and GM designed the study, drafted, and revised manuscript. BD  
523 and AG included all the women of the control group and performed the double-blinded  
524 analysis of all the MRI scans. ZH performed statistical analysis. All authors were involved for  
525 including women from L.E.A cohort and completed the research for the article. All authors

526 contributed to acquisition of data and to the editing/reviewing of the article prior to  
527 submission.

528 **Funding:** Research funding was provided by a grant from La Ligue contre le Cancer (BC-  
529 17043).

530 **Conflict of interest:** The authors declare no competing financial interests regarding the  
531 content of this report.

### 532 **References**

533 Arrivé L, Chang YC, Hricak H, Brescia RJ, Auffermann W, Quivey JM. Radiation-induced  
534 uterine changes: MR imaging. *Radiology* 1989;**170**:55–58.

535 Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and  
536 uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to  
537 sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:1265–1272.

538 Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms  
539 and clinical impact. *Future Oncol* 2016;**12**:2333–2344.

540 Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Locatelli F, Cavagnoli C, Simonetta M,  
541 Bariselli S, Negri B, Spinillo A. Gonadal and uterine function in female survivors treated by  
542 chemotherapy, radiotherapy, and/or bone marrow transplantation for childhood malignant and  
543 non-malignant diseases. *BJOG* 2014;**121**:856–865; discussion 865.

544 Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Mina T, Simonetta M, Cavagnoli C,  
545 Albanese M, Spinillo A. Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler  
546 blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in  
547 pediatric age: a case-control study. *Fertil Steril* 2015;**103**:455–461.

548 Berbis J, Michel G, Baruchel A, Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F, Kanold J, Leverger  
549 G, Plantaz D, Poirée M, *et al.* Cohort Profile: the French childhood cancer survivor study for  
550 leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol* 2015;**44**:49–57.

- 551 Berg MH van den, Dijk M van, Byrne J, Berger C, Dirksen U, Winther JF, Fossa SD, Grabow  
552 D, Grandage VL, Haupt R, *et al.* Treatment-related fertility impairment in long-term female  
553 childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect  
554 relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod* 2021;**36**:1561–  
555 1573.
- 556 Charatcharoenwitthaya P, Sukonrut K, Korpraphong P, Pongpaibul A, Saiviroonporn P.  
557 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in  
558 chronic viral hepatitis. *PLoS One* 2021;**16**:e0248024.
- 559 Chen B, Xiao Z, Lv F, Lv F, Sheng B, Shi X. An analysis of apparent diffusion coefficient in  
560 the myometrium of normal uterus between the menopausal and premenopausal phases. *Jpn J*  
561 *Radiol* 2015;**33**:455–460.
- 562 Courbiere B, Prebet T, Mozziconacci M-J, Metzler-Guillemain C, Saias-Magnan J, Gamberre  
563 M. Tumor cell contamination in ovarian tissue cryopreserved before gonadotoxic treatment:  
564 should we systematically exclude ovarian autograft in a cancer survivor? *Bone Marrow*  
565 *Transplant* 2010;**45**:1247–1248.
- 566 Diesch-Furlanetto T, Gabriel M, Zajac-Spychala O, Cattoni A, Hoeben BAW, Balduzzi A.  
567 Late Effects After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in ALL, Long-Term Follow-Up  
568 and Transition: A Step Into Adult Life. *Front Pediatr* 2021;**9**:773895.
- 569 Dolmans M-M, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J.  
570 Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic  
571 leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;**116**:2908–2914.
- 572 Duarte AL, Dias JL, Cunha TM. Pitfalls of diffusion-weighted imaging of the female pelvis.  
573 *Radiol Bras* 2018;**51**:37–44.
- 574 ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D,  
575 D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, *et al.*

576 ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;**2020**:hoaa052.

577 Goptu M, Kim HT, Ho VT, Alyea EP, Koreth J, Armand P, Ritz J, Nikiforow S, Glotzbecker  
578 BE, Nageshwar P, *et al.* A Comparison of the Myeloablative Conditioning Regimen  
579 Fludarabine/Busulfan with Cyclophosphamide/Total Body Irradiation, for Allogeneic Stem  
580 Cell Transplantation in the Modern Era: A Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*  
581 2018;**24**:1733–1740.

582 Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, Neglia JP,  
583 Sklar CA, Kaste SC, Hudson MM, *et al.* The cyclophosphamide equivalent dose as an  
584 approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer  
585 Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;**61**:53–67.

586 Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise  
587 fertility? *Hum Reprod Update* 2020;**26**:161–173.

588 Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation:  
589 one size does not fit all. *Blood* 2014;**124**:344–353.

590 Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Müller J. Ultrasound B-mode changes in  
591 the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and  
592 allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999;**23**:259–  
593 263.

594 Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf  
595 D, Treister NS, Cheng G-S, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development  
596 Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014  
597 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;**21**:389-  
598 401.e1.

599 Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, Wolf I,  
600 Kanety H, Sredni B, Meirow D. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”;

601 AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013;**5**:185ra62.

602 Loo LEXM van de, Berg MH van den, Overbeek A, Dijk M van, Damen L, Lambalk CB,  
603 Ronckers CM, Heuvel-Eibrink MM van den, Kremer LCM, Pal HJ van der, *et al.* Uterine  
604 function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer  
605 survivors. *Fertil Steril* 2019;**111**:372–380.

606 Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J,  
607 Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to  
608 chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007;**22**:1626–1633.

609 Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S,  
610 Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue  
611 demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil*  
612 *Steril* 2016;**106**:467–474.

613 Milgrom SA, Vargas HA, Sala E, Kelvin JF, Hricak H, Goodman KA. Acute effects of pelvic  
614 irradiation on the adult uterus revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Br J Radiol*  
615 2013;**86**:20130334.

616 Muñoz E, Fernandez I, Martinez M, Tocino A, Portela S, Pellicer A, García-Velasco JA,  
617 Garrido N. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertil*  
618 *Steril* 2015;**103**:205–213.

619 Rozen G, Rogers P, Chander S, Anderson R, McNally O, Umstad M, Winship A, Hutt K, Teh  
620 WT, Dobrotwir A, *et al.* Clinical summary guide: reproduction in women with previous  
621 abdominopelvic radiotherapy or total body irradiation. *Hum Reprod Open*  
622 2020;**2020**:hoaa045.

623 Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the  
624 University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on  
625 pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994;**11**:92–96.

626 Shapira M, Raanani H, Barshack I, Amariglio N, Derech-Haim S, Marciano MN, Schiff E,  
627 Orvieto R, Meirow D. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of  
628 cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril*  
629 2018;**109**:48–53.

630 Soares M, Saussoy P, Maskens M, Reul H, Amorim CA, Donnez J, Dolmans M-M.  
631 Eliminating malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia  
632 patients. *Br J Haematol* 2017;**178**:231–239.

633 Sonmezer M, Ozkavukcu S, Sukur YE, Kankaya D, Arslan O. First pregnancy and live birth  
634 in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute  
635 lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation. *J Assist Reprod Genet*  
636 2020;**37**:2033–2043.

637 Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG.  
638 Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod*  
639 *Update* 2019;**25**:673–693.

640 Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with  
641 primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;**106**:1588–1599.

642 Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian  
643 function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*  
644 1998;**21**:287–290.

645 Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J de, Sokol R, Rienzi L,  
646 Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility  
647 Care, 2017. *Hum Reprod* 2017;**32**:1786–1801.

648 Zver T, Frontczak S, Poirot C, Rives-Feraille A, Leroy-Martin B, Koscinski I, Arbez-Gindre  
649 F, Garnache-Ottou F, Roux C, Amiot C. Minimal residual disease detection by multicolor  
650 flow cytometry in cryopreserved ovarian tissue from leukemia patients. *J Ovarian Res*



651 2022;**15**:9.

652 **Table 1:** FERTILEA study population. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)  
653 childhood survivors' characteristics (n = 88). Values are presented as number (percentage),  
654 unless indicated otherwise. MAC = Myeloablative Conditioning; TBI = Total Body  
655 Irradiation

656 **Table 2:** Comparison of MRI parameters of the uterus according to the type of myeloablative  
657 conditioning (MAC) regimen vs control group. TBI = Total Body Irradiation  
658 ADC = apparent diffusion coefficient.

659 **Table 3:** Pregnancy outcome in the AL survivor women who conceived (n = 18) according to  
660 the type of myeloablative conditioning (MAC) regimen. Values are presented as number  
661 (percentage). MAC = Myeloablative Conditioning; TBI = Total Body Irradiation.

662 **Figure 1:** Uterine volume according to the MAC regimen and the hormonal status: POI  
663 women non-treated with hormone replacement therapy (HRT) Vs women having a "correct  
664 hormonal balance" composed by women treated with HRT for POI and women still having a  
665 persistent ovarian function with spontaneous periods.

666 **Figure 2:** Effect of age at HSCT (using a quartile distribution) on uterine volume by type of  
667 MAC regimen.

668 **Supplementary material 1:** Correlation between Uterine volume and the mean calculated  
669 cumulative alkylating dose per patient, using the cyclophosphamide equivalent dose (CED) in  
670 Chemotherapy-only MAC regimen group (n = 34).

**Table 1:** FERTILEA study population. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) childhood survivors' characteristics (n = 88). Values are presented as number (percentage), unless indicated otherwise. MAC = Myeloablative Conditioning; TBI = Total Body Irradiation

<b>FERTILEA study population</b> (n =88)	<b>Total</b>	<b>Chemotherapy- only MAC regimen</b>	<b>TBI</b>	<b>p</b>
<b>Type of Leukemia</b>				
Lymphoblastic acute leukemia	56 (64)	8 (24)	48 (89)	<.0001
Myeloid acute leukemia	32 (36)	26 (76)	6 (11)	
<b>Type of HSCT</b>				
Autograft	10 (11)	4 (12)	6 (11)	NS
Allograft	78 (89)	30 (88)	48 (89)	
<b>Age at HSCT</b>				
< 9 years	21 (43)	11 (32)	27 (50)	NS
> = 9 years	67 (57)	23 (68)	27 (50)	
<b>MAC regimen before HSCT</b>				
Chronic Graft-versus-Host Disease	47 (55)	16 (47)	31 (60)	NS
Ovarian tissue cryopreservation before HSCT	18 (21)	8 (25)	10 (19)	NS
Parenting plan at the time of evaluation	22 (28)	5 (16)	17 (36)	0.07
Age at the at the time of the study (years $\pm$ SD)	26.5 $\pm$ 6.3	24.8 $\pm$ 1	27 $\pm$ 0.8	NS
<b>Women considered as having a correct hormonal estrogenic balance</b>				
No (POI without HRT)	11 (13)	4 (12)	7(13)	
Yes	77 (88)	30 (88)	47 (87)	NS

**Table 2:** Comparison of MRI parameters of the uterus according to the type of myeloablative conditioning (MAC) regimen vs control group. TBI = Total Body Irradiation

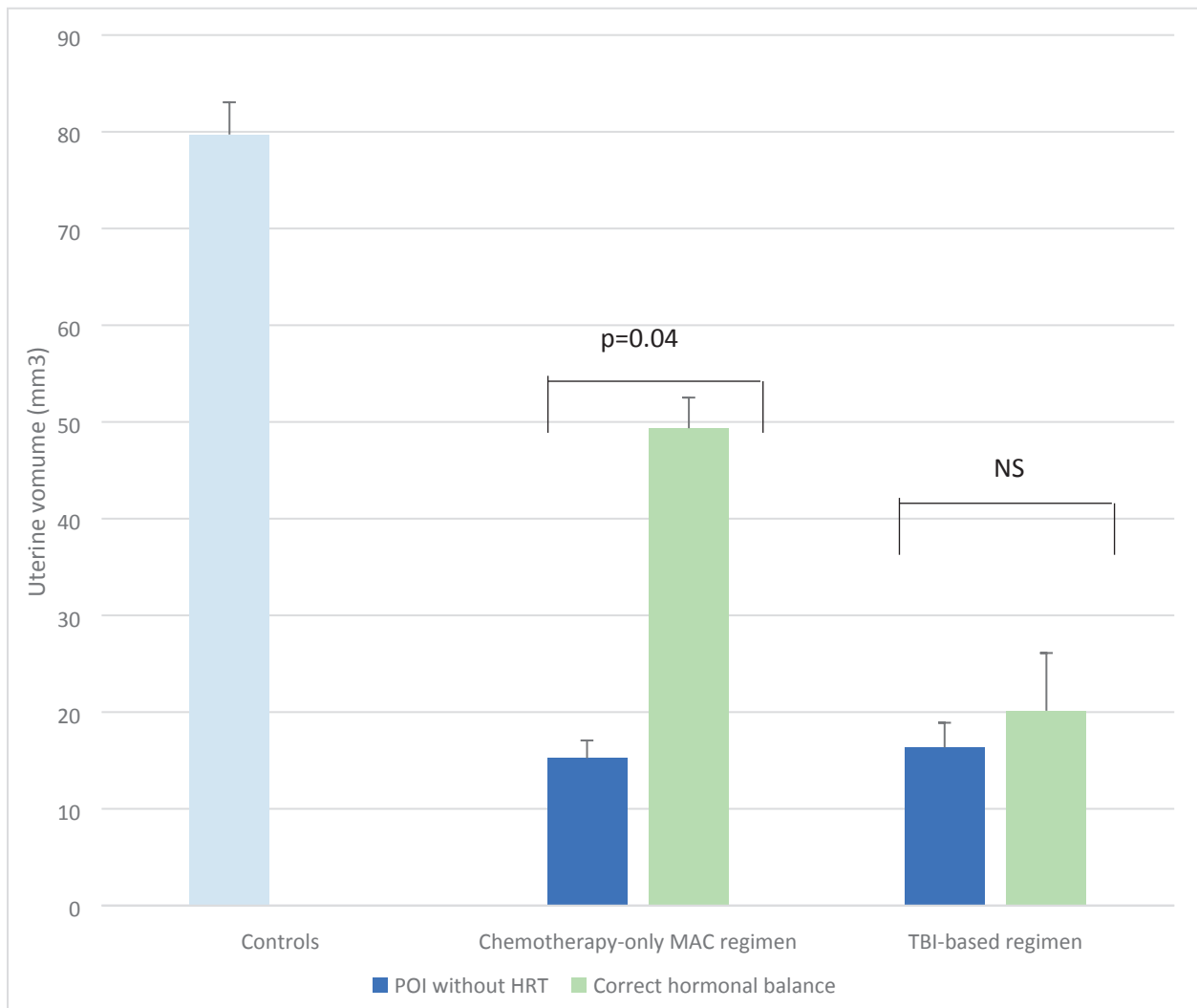
ADC = apparent diffusion coefficient

	Control group	Chemotherapy -only	TBI	Control vs. Chemothe rapy only	Control vs. TBI	Chemotherapy only vs. TBI
Uterine volume (mL)	79.7 ± 3.3	45.3 ± 5.6	19.6 ± 1.9	< .0001	< .0001	< .001
Uterine body-to- cervix ratio	1.7 ± 0.03	1.3 ± 0.06	1.3 ± 0.04	< .0001	< .0001	NS
ADC (10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	1.5 ± 0.02	1.2 ± 0.05	1.3 ± 0.03	< 0.001	< 0.001	NS

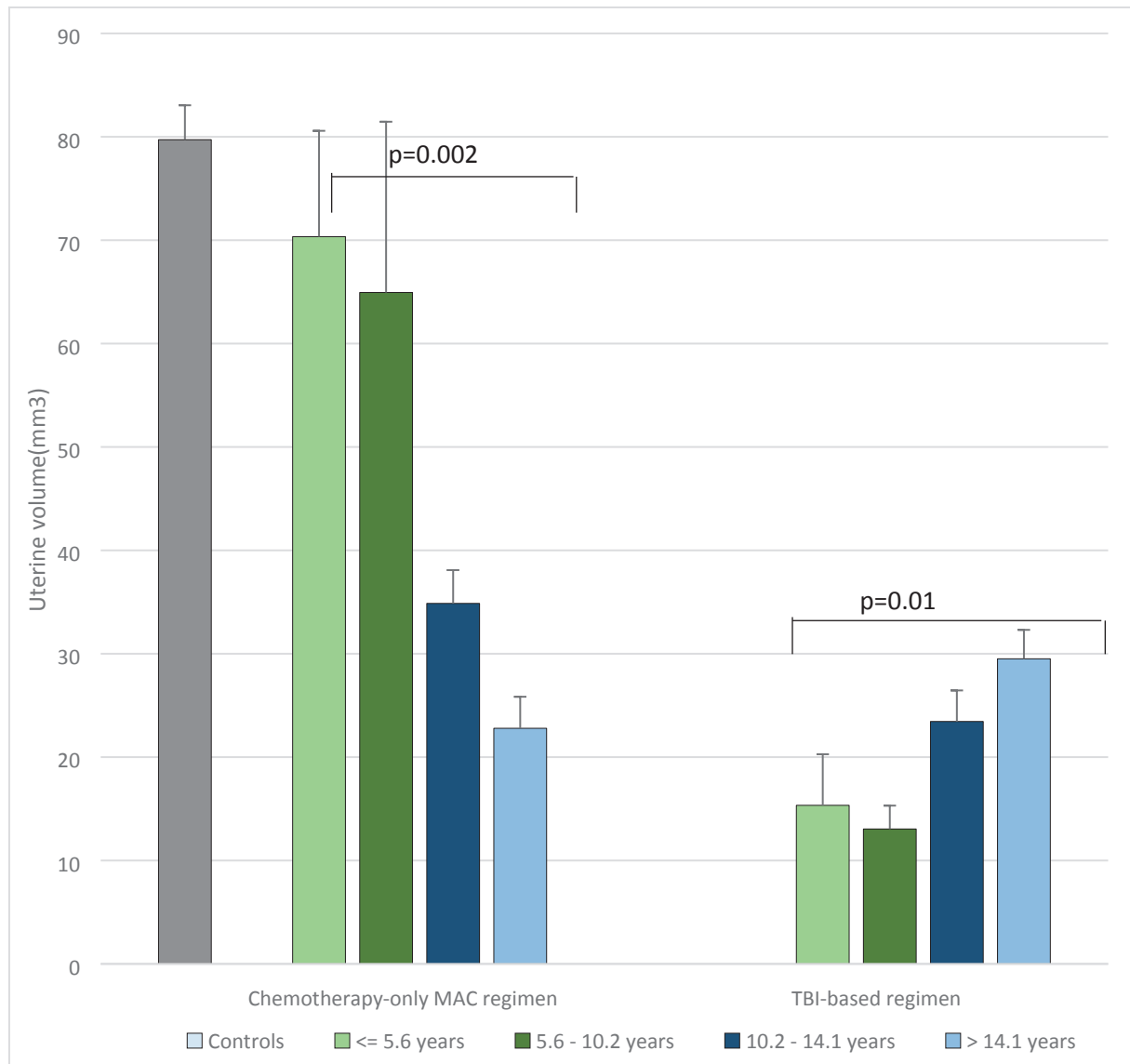
Table 3: Pregnancy outcome in the AL survivor women who conceived (n = 18) according to the type of myeloablative conditioning (MAC) regimen. Values are presented as number (percentage). MAC = Myeloablative Conditioning; TBI = Total Body Irradiation

	<b>Chemotherapy- only MAC regimen</b>	<b>TBI</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<b>Total number of Pregnancies :</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>29</b>	
- Spontaneous pregnancy (%)	10 (100)	15 (79)	25 (86)	0,27
- Oocyte donation (%)	0 (0)	3 (16)	3 (10)	
- Uterine insemination (%)	0 (0)	1 (5)	1 (4)	
<b>Pregnancy outcome:</b>				
Medical abortion	0 (0)	4 (21)	4 (14)	0,03
Early miscarriage	2 (20)	4 (21)	6 (21)	
Late Miscarriage	2 (20)	9 (47)	11 (38)	
Live-birth	6 (60)	2 (11)	8 (28)	

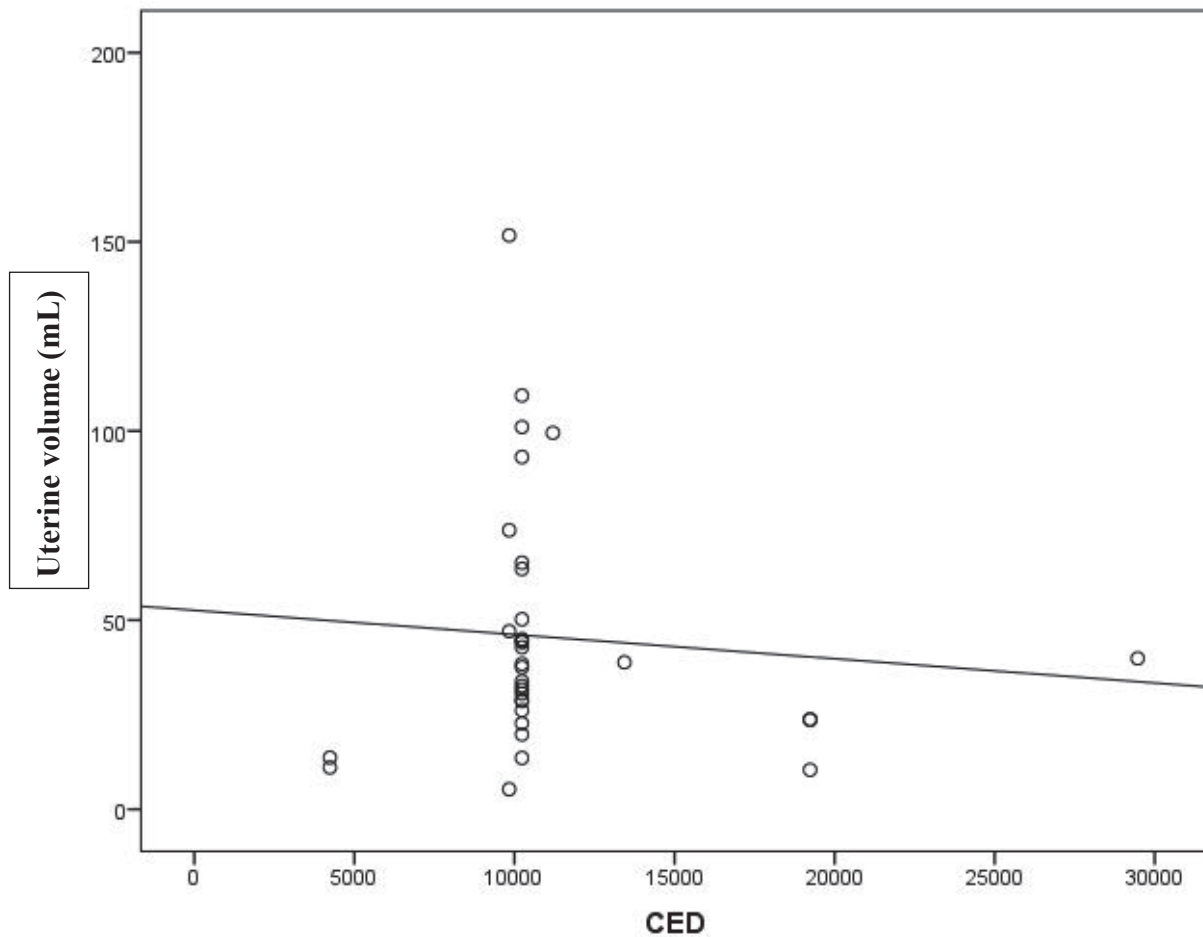
**Figure 1:** Uterine volume according to the MAC regimen and the hormonal status: POI women without hormone replacement therapy (HRT) *Vs* women having a “correct hormonal balance” composed by women treated with HRT for POI and women still having a persistent ovarian function with spontaneous periods.



**Figure 2 :** Effect of age at HSCT (using a quartile distribution) on uterine volume by type of MAC regimen.



**Supplementary material 1:** Correlation between Uterine volume (mL) and the mean calculated cumulative alkylating dose per patient, using the cyclophosphamide equivalent dose (CED) in Chemotherapy-only MAC regimen group (n = 34)



## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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





## ABSTRACT

**Study question:** What is the impact of the type of myeloablative conditioning (MAC) regimen applied for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on uterine volume of childhood leukemia survivors?

**Summary answer:** Uterine volume is significantly decreased after HSCT. Not only Total Body Irradiation (TBI)- based regimens, but also high-dose chemotherapy-based regimens containing alkylating agents induce uterine damage.

**What is known already:** Premature ovarian insufficiency (POI) after HSCT is well known, as well as the uterine damage induced by TBI on uterine volume. A few studies have reported smaller uterus after HSCT in women treated with chemotherapy only. In these studies, uterus volume was assessed by a transabdominal and/or transvaginal ultrasonography, and primary diagnosis, age at treatment and chemotherapy regimen were heterogeneous. These preliminary results suggested that alkylating agents could induce uterine damage, as well as they induce fibrosis and vascular damage in ovarian stroma. The impact of chemotherapy on myometrium and uterus is still few investigated.

**Study design, size, duration:** A prospective multicentric national study was conducted between 2017, November and 2021, June in 16 University Teaching Hospitals that are following more than 5 500 childhood acute leukemia survivors enrolled in the L.E.A cohort. We included 88 adult women treated for a childhood acute leukemia with HSCT and who agreed a pelvic MRI assessment. Every case was matched 1:1 to control women who underwent MRI for benign ovarian cysts or benign pelvic pathology.

**Participants/materials/setting, methods:** Pelvic MRI scans were performed with a 1.5 or 3T magnetic resonance scanner, including diffusion-weighted imaging sequences. Scans were centralized for a double-blinded lecture by two radiologists. The main endpoint was the uterine volume. The secondary endpoints were uterine body-to-cervix ratio and apparent diffusion coefficient (ADC).

**Main results and the role of chance:** Mean age in HSCT group was  $26.5 \pm 6.3$  years. Mean age at HSCT was  $9.1 \pm 0.3$  years with a mean follow-up of  $16.4 \pm 0.5$  years. In the 88 women included, two groups of conditioning regimens have been compared to the control group ( $n = 88$ ): a chemotherapy-only MAC regimen group with high dose of alkylating agents ( $n=34$ ) and one TBI-based regimen group ( $n=54$ ). Among them, 77 women were considered as having a “correct hormonal balance” with estrogens, by hormone replacement therapy (HRT) for POI or thanks to a residual ovarian function. Uterine volume was significantly decreased both after chemotherapy-only MAC regimen and after TBI, with respectively  $45.3 \pm 5.6$  and  $19.6 \pm 1.9$  mL Vs  $79.7 \pm 3.3$  mL in control population ( $p < 0.0001$ ), corresponding to a reduced uterine volume of 43.1 % [28.8 – 57.4] after chemotherapy and 75.3 % [70.5 – 80.2] after TBI. After chemotherapy-only MAC regimen, uterine volume was dramatically decreased in POI women without HRT compared to those having a correct hormonal balance ( $15.2 + 2.6$  Vs  $49.3 + 6$  mL,  $p < 0.05$ ). In contrast, after TBI, uterine volume was similar in all women, with no positive effect of hormonal impregnation on uterine volume (respectively  $16.3 + 2.6$  Vs  $20.1 + 2.2$  mL).

**Limitations, reasons for caution:** The number of pregnancies obtained spontaneously or after oocyte donation in our study population was too low to evaluate the obstetrical impact of uterine damage caused by non-TBI regimens.

**Wider implications of the findings (50):** Our results provide strong evidence that a MAC regimen containing high dose of alkylating agents could induce uterine damage. In these sub- group of women, HRT increases the volume of the uterus compared to non-treated women. After TBI, uterine volume is dramatically decreased, with no benefit of HRT on it.

**Study funding / competing interest(s):** The FERTILEA study was funded by La Ligue contre le Cancer (BC-17043).

**Trial registration number:** ClinicalTrials.gov/NCT 03583294

**Keywords:** Uterus, Acute leukemia, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, myeloablative conditioning regimen, MRI, chemotherapy, alkylating agent, total body irradiation

**Mots-clefs :** Utérus, IRM, Leucémie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie, agents alkylants, irradiation corporelle totale.