

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1526

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Clémence DUFOND

le 26 Avril 2018

**Etude relative à la fertilité des femmes ayant bénéficié d'une
transplantation d'organe(s)
"FERTIGREFF"**

Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD

JURY

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Président

Monsieur le Professeur Jean PARINAUD

Assesseur

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Assesseur

Monsieur le Docteur Emmanuel TREINER

Assesseur

Madame le Docteur Clémentine COHADE

Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

Etude relative à la fertilité des femmes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe(s) "FERTIGREFF"

RÉSUMÉ

Contexte : La greffe d'organe reste le traitement de dernier recours face à la défaillance terminale d'un organe vital dont le non remplacement condamnerait le patient. L'activité de greffe n'a cessé d'augmenter ces dernières années et la transplantation d'organes a connu des avancées majeures en chirurgie et médecine. L'amélioration de la survie des patientes greffées amène à porter une attention particulière sur la qualité de vie des patientes greffées et notamment sur leur fertilité.

Objectif : Nous avons cherché à étudier l'impact de la greffe d'organe et notamment de l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejet sur la fertilité de patientes greffées d'organe(s). Ceci, dans le but d'améliorer nos connaissances sur la fertilité et les possibilités de grossesse des femmes transplantées immunodéprimées afin de leur apporter une information et une prise en charge adéquates.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective déclarative descriptive et unicentrique. Un questionnaire anonyme a été adressé par courrier aux patientes vivantes, âgées de 18 ans et plus, ayant bénéficié d'une transplantation d'organes avant l'âge de 40 ans, suivies au sein de l'unité de transplantation d'organes du CHU de Toulouse et ayant consenti à participer à l'étude. Ce questionnaire visait à étudier leur fertilité avant et après la greffe d'organe(s).

Résultats : sur les 269 patientes éligibles, nous avons pu obtenir 89 questionnaires. Avant la transplantation, 26% des patientes qui avaient eu un désir de grossesse n'ont pas été enceintes contre 39,5% après la greffe. La prévalence de patientes greffées avec un désir d'enfant ayant eu une ou plusieurs grossesse(s) spontanée(s) est de 60,5%. On note un taux de FCS de 36% avant la transplantation contre 31% chez les patients greffées.

Conclusion : Nous avons pu mettre en évidence un pourcentage plus important de FCS chez les patientes greffées d'organe(s) comparativement à la population générale. De façon probante, un pourcentage important de patientes greffées d'organe(s) ont peur d'être enceinte car elles craignent l'aggravation de leur pathologie et de leur état de santé. Une consultation multidisciplinaire dédiée à ces patientes pourrait être nécessaire à instaurer afin de leur apporter toutes les informations nécessaires concernant leur fertilité, répondre à leurs questions sur la grossesse et ainsi optimiser leur prise en charge.

TITRE EN ANGLAIS : Study related to fertility of women who benefited from an organ transplant : "FERTIGREFF"

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Fertilité, transplantation d'organe, immunosuppression, grossesse, procréation médicalement assistée, désir de grossesse.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD

Remerciements

A mon directeur de thèse

Monsieur le professeur Jean PARINAUD

Cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour toute l'aide que vous m'avez apportée ainsi que pour votre très grande disponibilité et votre gentillesse. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Soyez assuré de mon profond respect.

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être le président de mon jury de thèse et j'espère que le sujet vous a semblé pertinent et intéressant. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux membres de mon jury

Monsieur le docteur Emmanuel TREINER

Un grand merci pour votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée dans la rédaction de ma thèse. Je suis honorée que vous puissiez juger mon travail. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

Madame le docteur Clémentine COHADE

Merci beaucoup Clémentine d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Lors de mon semestre en PMA, c'était toujours un réel plaisir de venir assister à tes consultations et de pouvoir apprendre à tes côtés. Sois assurée de mon sincère respect.

Monsieur le professeur Philippe CARON

Je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury et je vous en remercie sincèrement. J'ai adoré mon semestre en endocrinologie adultes, votre enseignement et votre pédagogie m'ont été très bénéfiques. Soyez assuré de mon profond respect.

A ma famille,

A ma mère, je ne saurai que trop te remercier pour ton amour, ton soutien sans faille et ton dévouement envers ta petite tribu. Merci notamment de m'avoir soutenue pendant cette première et (interminable!) année de médecine... ! Merci pour tout!

A mon père, merci pour les valeurs que tu as sues transmettre à tes 3 enfants et pour l'amour que tu nous portes. Et merci pour tous tes petits jeux de mots laids pour gens bêtes car attention se coucher tard nuit!

A mon frère, Dididounet, je nous vois encore jouer aux voitures ou au pirate qui saute de son tonneau! Tu es maintenant l'heureux papa de la petite et magnifique Léa! Merci pour ton soutien, ta sincérité... et tes blagues nulles! Merci d'être là mon didi.

A ma grande soeur, ma booba, New-York avec toi c'était magique! Tu es entière et ne fais jamais semblant et tu as toujours été là pour moi. Et heureusement que notre forfait téléphonique était illimité ces dernières années!

A mon papi adoré, qui du haut de ses 94 ans, skype, poste des commentaires sur facebook, envoie des ptits textos...Tu es un exemple pour nous tous!

A mes amis,

A **ma jo**, 16 ans déjà! La distance n'aura jamais raison de notre complicité. Je me rappelle encore nos séances photos en mode autoportraits très très ratés, nos soirées devant Bataille et Fontaine ou encore de notre amour pour les L5! Tellement heureuse et touchée que tu sois là ce soir.

A **mes popines**, à **Elise**, merci pour tous ces moments partagés ensemble. Tu encore plus maladroite que moi mais quel pole danseuse de talent! A **Marie**, pour toutes ces discussions et confidences que j'adore partager avec toi! A **Alex** pour ton rire communicatif qu'on adore et ton franc parler! Un sport nous a rassemblées, puis un film, puis l'amitié tout simplement! Que de soirées inoubliables avec vous, et de potins! Je vous aime les filles.

A mon ancienne coloc, **Laure-Andréa**, et ton grain de folie!

A **Anne-Gaëlle** et nos repas crêpes! T'as vu je ne mange pas que des pâtes désormais!

A **Marine**, la désormais niçoise, que de bons souvenirs ensemble pendant les WEI, WED, soirée d'intégration, de désintégration...fatigantes ces premières années de médecine!

A **Leïla**, que de chemin parcouru depuis cette première année de médecine passée ensemble!

A **Eve-Lise**, et ton humour décalé que j'adore! Très heureuse et très touchée d'avoir été ton témoin lors de ton beau mariage.

A tous mes co-internes à Auch pour ce semestre inoubliable

A ma **Poupou** et nos consultations improbables à Auch! T'es une fille en or! A **Estelle**, le petit rayon de soleil auscitain (à part le matin...!), à **Juju** qui a beaucoup plus de patience avec les enfants que moi (surtout quand ils me piquent ma nourriture), profite bien de la Nouvelle Calédonie mais tu vas nous manquer...A **Hélène** pour toutes nos confidences, ton écoute, et ta grande folie qu'on adore, à **Anaïs** pour tes tenues vestimentaires improbables ("amazing"), à **Audrey et Marine** les inséparables.. Et merci à tous les autres. Ce semestre était fou!

A mes co-gygy

A **Julie**, qui m'a tant aidée pendant mon premier semestre!

A **Hélène**, pour notre sport commun. Désolée pour les coups donnés malencontreusement! Très heureuse de pouvoir travailler avec toi sur Lavaur.

A **Tiffany, Magalie, Mélissa**.. Vous êtes des exemples de réussite!

A **Pauline**, merci pour ta gentillesse et ta douceur.

A **Anna**, le semestre en PMA avec toi et lulu c'était trop top! Merci pour toutes ces séances d'équilibre et de rigolade docteur La Tourne!

A ma **lulu**, nos confidences, nos rigolades, nos ptits resto en namoureuse..Faut se refaire ça vite!

A **Emilie** et nos tea time papotage!

A **Vio** et ton désamour envers les animaux de compagnie (mais tu vas craquer c'est sûr!)

A **Mona** et **Anna**, toujours motivées pour un ptit apéro, à **Marie** et ton imitation des suricates, à **Nina** la working girl, A **Caroline, Alice, Jeanne-Marie, Claire, Caroline, Marion, Melissa, Camille et Mélanie** vous êtes géniales les filles! Promis bientôt on se

fait un cours de pole (depuis le temps que je vous le promets..). Et merci aux nouvelles petites gygys qui viennent d'arriver.

Merci à tous les internes de GO

Et merci notamment à **Yvonne** pour ton humour et ta sincérité! A **Anne-Sophie** et ton franc parler, et à l'équipe GO de l'écho : à **Ludwig**, alias loulou, le désormais albigeois qui gère trop et à **Clémence** et **Fanny** les runneuses! J'ai adoré nos séances de running papotage!

Merci à toute l'équipe de la maternité et à tous les chefs rencontrés lors ces 4 années d'internat. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Merci beaucoup à **Anita** (et nos discussions nutrition!), **Sophie**, **Christelle**, **Mika**, **Yann**, **Gégé**, **Martin**, **Fabien**, **Agnès**, **Paul**, **Claire**, **Marine**, **Juliette**, **Béatrice**, **Caro**, **Olivier**.
Merci à toute l'équipe de l'écho, **Marion**, **Agnès**, **Christophe** et **Laure**.

Merci à toutes les sage-femmes, aide-soignantes et secrétaires rencontrées lors de mes 4 années d'internat.

Merci à **Célia** pour ton aide dans ce travail de recherche.

Et enfin immense merci à mon amour, Igor

Merci de partager ma vie qui est tellement belle à tes côtés! Tu as toujours les bons mots pour me rassurer. Merci de toujours me soutenir, m'épauler et me faire rire! Après la rédaction de nos mémoires respectifs et de ma thèse on va enfin pouvoir partir en vacances. Vivement Lisbonne et la dolce vita en Sicile!

Je t'aime petit chaton.

Sommaire	
Remerciements	4
Sommaire	7
Glossaire	8
Le système immunitaire	10
Immunité innée et immunité adaptative	10
La tolérance immunitaire	14
La reconnaissance allogénique	16
Immunologie de la gestation	19
Immunologie du trophoblaste	20
Immunologie de la muqueuse utérine	20
Greffes d'organes et immunosuppresseurs	22
Les anticalcineurines	22
Les antimétabolites immunosuppresseurs	22
Les anticorps monoclonaux anti-CD25	23
Les anti-mTOR	23
Les sérums antilymphocytaires	23
Les anti-CD80/anti-CD86	24
Les corticostéroïdes	24
Contexte et revue de la littérature	25
Objectifs de l'étude	30
Objectif principal	30
Objectif secondaire	30
Matériels et méthodes	30
Schéma de l'étude	30
Modalités de réalisation de l'étude et critère de jugement principal	30
Critères d'inclusion et de non inclusion	30
Recrutement des patientes	31
Analyse statistique	31
Ethique	31
Résultats	32
Description de la population	32
Comparaison avant et après la transplantation d'organe(s)	34
Statut marital	34
Désir de grossesse	35
Taux de grossesses sans aide médicale à la procréation et issues de grossesse	36
Contraception	38
Retentissement sur les cycles menstruels	39
Prise en charge de l'infertilité	40
Discussion	41

Conclusion	45
Bibliographie	47
Annexes	52

Glossaire

ABM	Agence de Biomédecine
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
FCS	Fausse-Couche Spontanée
GS	Grossesse Spontanée
HLA	Human Leukocyt Antigen
IL2	InterLeukine 2
NK	Natural Killer
PMA	Procréation Médicalement Assistée
Treg	T régulateurs
UTO	Unité de Transplantation d'Organes

I. Introduction

A. Le système immunitaire

❖ Immunité innée et immunité adaptative

Le système immunitaire est un dispositif de protection très complexe permettant à notre organisme de se défendre contre des agents pathogènes pouvant l'envahir mais également contre nos propres cellules si celles-ci ont été modifiées soit par un virus soit par un processus cancéreux (immunosurveillance des tumeurs). Il permet également de maintenir l'intégrité de l'organisme en éliminant les cellules sénescentes, les complexes immuns, les débris cellulaires résultant de la réponse immunitaire... L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée

L'immunité innée, encore nommée naturelle ou naïve, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène, non adaptative. Elle fournit une réponse immédiatement recrutée, le temps que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle est responsable de la réponse inflammatoire et déclenche la réponse adaptative. L'immunité innée repose sur des barrières anatomiques, des facteurs humoraux (complément, cytokines..) et cellulaires. Parmi ses cellules effectrices on retrouve les phagocytes, les cellules NK ("Natural Killer") et les mastocytes.

Parmi les phagocytes on compte les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires. Les macrophages sont des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) issues des monocytes. Les cellules dendritiques sont également des cellules présentatrices de l'antigène ayant la capacité d'activer les lymphocytes B et T et donc jouant un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

Les cellules NK sont des lymphocytes ni B ni T, capables de lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable. Contrairement aux lymphocytes T elles n'ont pas besoin d'être "éduquées" pour entraîner une réponse immunitaire. Les cellules NK expriment à leur surface toute une série de récepteurs activateurs ou inactivateurs appartenant à deux grandes familles moléculaires. On retrouve des molécules de la superfamille des immunoglobulines appelées KIR (Killer Ig-like Receptors) [41]. Ces KIR peuvent être inhibiteurs ou activateurs et reconnaissent les molécules CMH de type I. On retrouve également des récepteurs activateurs de la famille des lectines de type C. Les cellules NK sont activées en permanence, et leur cytotoxicité spontanée est activée dès lors que la cible ne porte pas de molécules HLA de classe I complémentaires des récepteurs KIR inhibiteurs de l'individu. Dans le cas contraire, leur action est inhibée, ce qui permet la non-destruction du "soi" [41]. Ce sont aussi des cellules capables de sécréter massivement des cytokines et/ou des chimiokines participant à la régulation de la réponse inflammatoire mais jouant également un rôle dans le contrôle de la

réponse adaptative. Elles se positionnent donc à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Les mastocytes sont des cellules régulatrices jouant un rôle modulateur dans les réponses inflammatoires et allergiques.

L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est assurée par les cellules lymphocytaires T et B, et apparaît secondairement dans la réponse immunitaire. Elle est spécifique d'antigène. En effet, les lymphocytes ne portent qu'un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (aussi appelé épitope). L'immunité adaptative constitue la protection à long terme contre la réinfection (mémoire immunologique). Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B, responsables de la réponse humorale (production d'anticorps), et les lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B sont capables de reconnaître leur épitope dans leur forme native. En revanche, les lymphocytes T reconnaissent les épitopes sous la forme de peptides, à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Le CMH humain, également appelé système HLA, a été découvert en 1958 par Jean Dausset. Cet ensemble de molécules présentes à la surface des cellules permet la reconnaissance du "soi" par le système immunitaire [38]. Il se situe, sur un plan génétique, au niveau du bras court du chromosome 6. Il est séparé en trois classes de gènes : des molécules de classe I, de classe II, et de classe III.

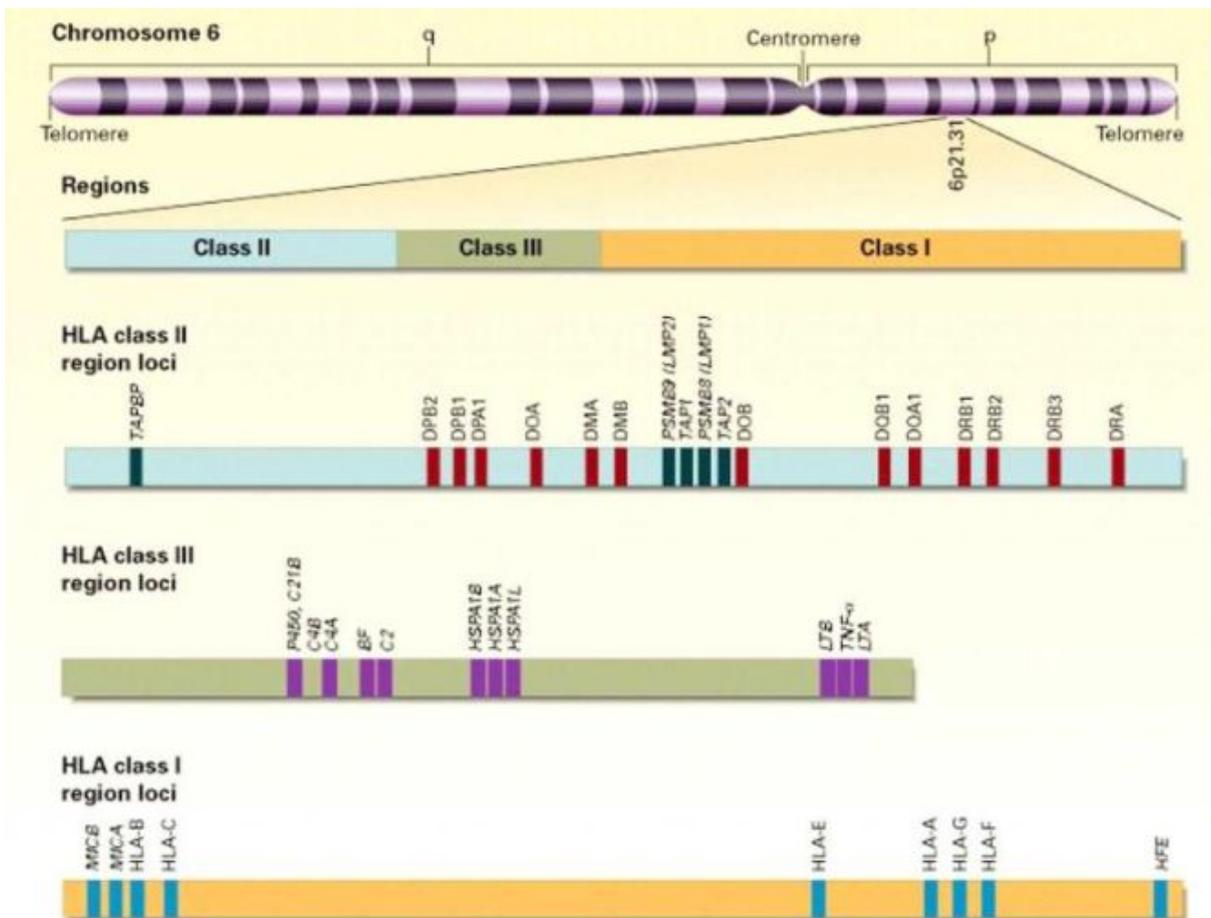


Figure 1 : Représentation schématique de l'organisation du CMH
(source Jan Klein and Akie Sato, N. Engl. J. Med. 2000)

Le système HLA est caractérisé par son important polymorphisme, sa variabilité, sa transmission en haplotypes et sa codominance [56]. Ainsi, chaque individu exprime des molécules du système HLA différentes exception faite des jumeaux monozygotes et des membres d'une même fratrie (HLA-compatibles à 25%).

Pratiquement toutes les cellules nucléées de l'organisme expriment les molécules CMH de type I [39; 56]. On en retrouve une forte densité sur les lymphocytes, les monocytes et les cellules dendritiques. L'expression des molécules CMH de type II est réservée à l'état basal aux cellules présentatrices d'antigènes professionnelles comme les cellules dendritiques, les monocytes, les lymphocytes B. Les lymphocytes T quiescents n'expriment pas les molécules CMH de type II, mais les expriment après activation. Les molécules CMH de type I présentent des peptides aux lymphocytes TCD8, et les molécules CMH de type II aux lymphocytes TCD4. A noter que les molécules CMH sont présentes à la surface d'une cellule uniquement si elles ont fixé un peptide.

Les lymphocytes circulants sont tolérants envers leurs propres molécules CMH présentant un peptide du soi, grâce à un principe de sélection. Un lymphocyte peut s'activer et

engendrer une réponse immunitaire si une CPA présente un peptide étranger ou si cette CPA possède des CMH étrangers.

Le système HLA possède 4 grands rôles. Premièrement un rôle de sélection positive ou négative des lymphocytes T au niveau thymique afin de sélectionner des lymphocytes T capables de distinguer le soi du non-soi et éliminer la grande majorité de lymphocytes auto-réactifs, deuxièmement un rôle dans la réponse immunitaire adaptative en reconnaissant et en éliminant le non-soi (rôle de présentation d'antigènes aux cellules de l'immunité), troisièmement un rôle d'immunosurveillance par les cellules Natural killer et enfin un rôle dans les situations allogéniques comme les greffes d'organes. En effet, la grande diversité interindividuelle du CMH en fait un déterminant principal de l'acceptation ou du rejet des greffes entre donneurs et receveurs différents (notion d'histocompatibilité), le rejet des greffes étant principalement médié par une réponse immune cellulaire dirigée contre les antigènes allogéniques (CMH principalement) exprimés sur les cellules du greffon [55].

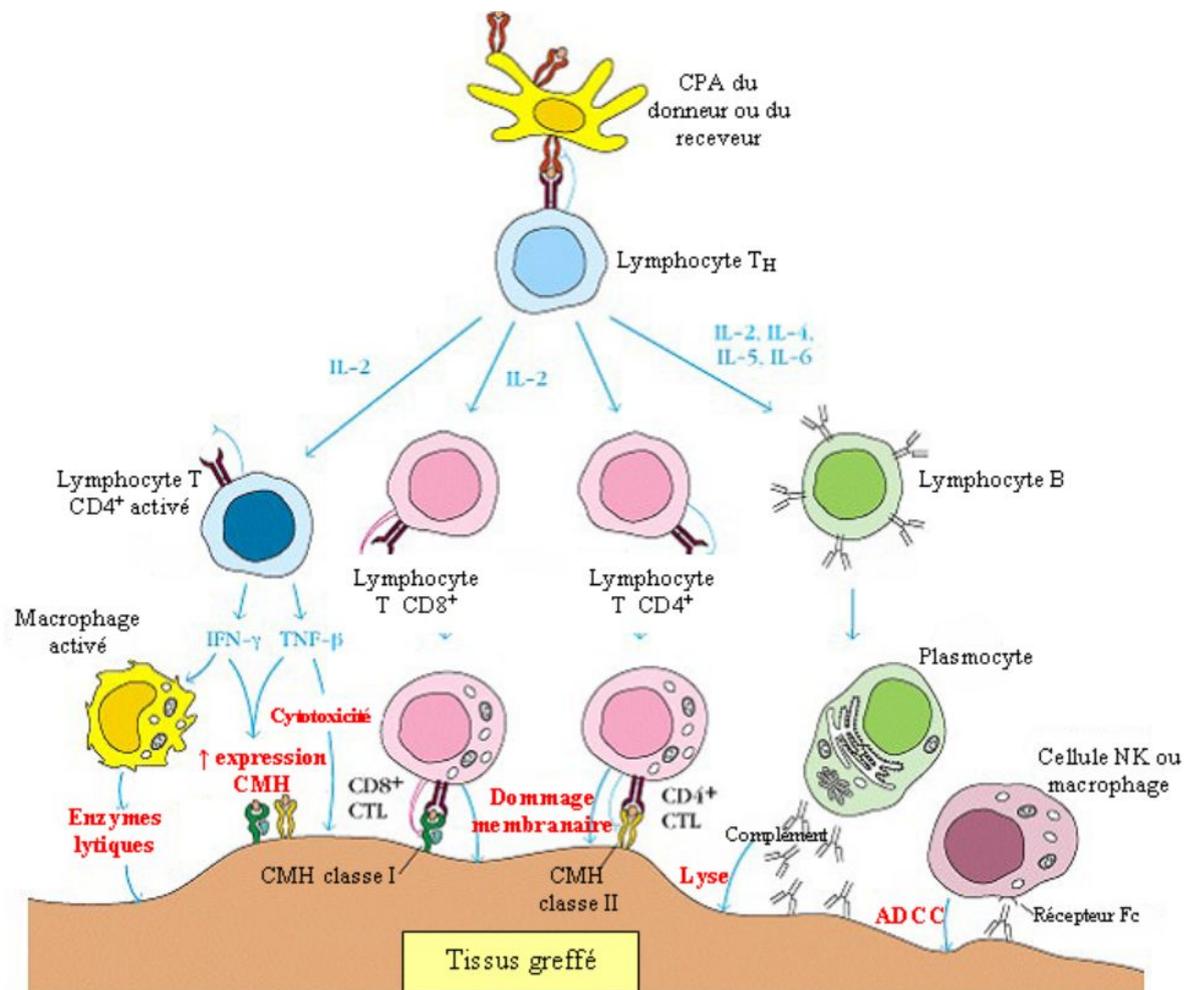


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes de rejet des greffes (source thèse : “Développement d’un protocole d’induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne” Camirand, Geoffrey)

❖ La tolérance immunitaire

Les mécanismes de tolérance immunitaire sont multiples et ont pour objectif de prévenir les réactions d’auto-immunité. Ils empêchent l’activation de lymphocytes B ou T auto-réactifs pouvant induire notamment des maladies auto-immunes. Il existe une tolérance centrale comme citée précédemment avec la délétion des lymphocytes T autoréactifs au cours du développement dans les organes lymphoïdes primaires et périphérique dans les organes lymphoïdes secondaires (contrôle des lymphocytes autoréactifs résiduels).

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) ont un rôle majeur dans cette tolérance périphérique en contrôlant les lymphocytes auto-réactifs ayant échappé au contrôle thymique. Ces lymphocytes Treg sont des cellules produites par le thymus (même si une production périphérique ne peut être exclue), auto-réactives (reconnaissent le complexe CMH/peptide du soi) mais ayant une capacité suppressive [37]. En effet, leur activation entraîne une inhibition de la prolifération des lymphocytes T. Ils peuvent également agir sur d’autres

types cellulaires comme les lymphocytes B, les cellules NK ou dendritiques. Les Lymphocytes Treg peuvent exercer d'autres actions de régulation négative comme l'inhibition de la production de cytokines.

Ce mécanisme n'est pas le seul à assurer cette tolérance immunitaire, des mécanismes additionnels y contribuent comme notamment l'ignorance immunologique, phénomène d'indifférence des lymphocytes T aux épitopes présentés par les cellules de tissus n'exprimant pas les molécules du CMH comme le tissu adipeux. Les barrières anatomiques jouent également un rôle dans ce phénomène d'ignorance en empêchant la rencontre entre un antigène et des cellules T réactives, mais aussi l'anergie (seules les cellules phagocytaires activées par des produits microbiens ou issus de dommages tissulaires sont capables d'activer les lymphocytes T), ou encore l'apoptose (processus nécessaire pour éliminer la majorité des lymphocytes T activés après la destruction du stimulus ayant déclenché leur prolifération).

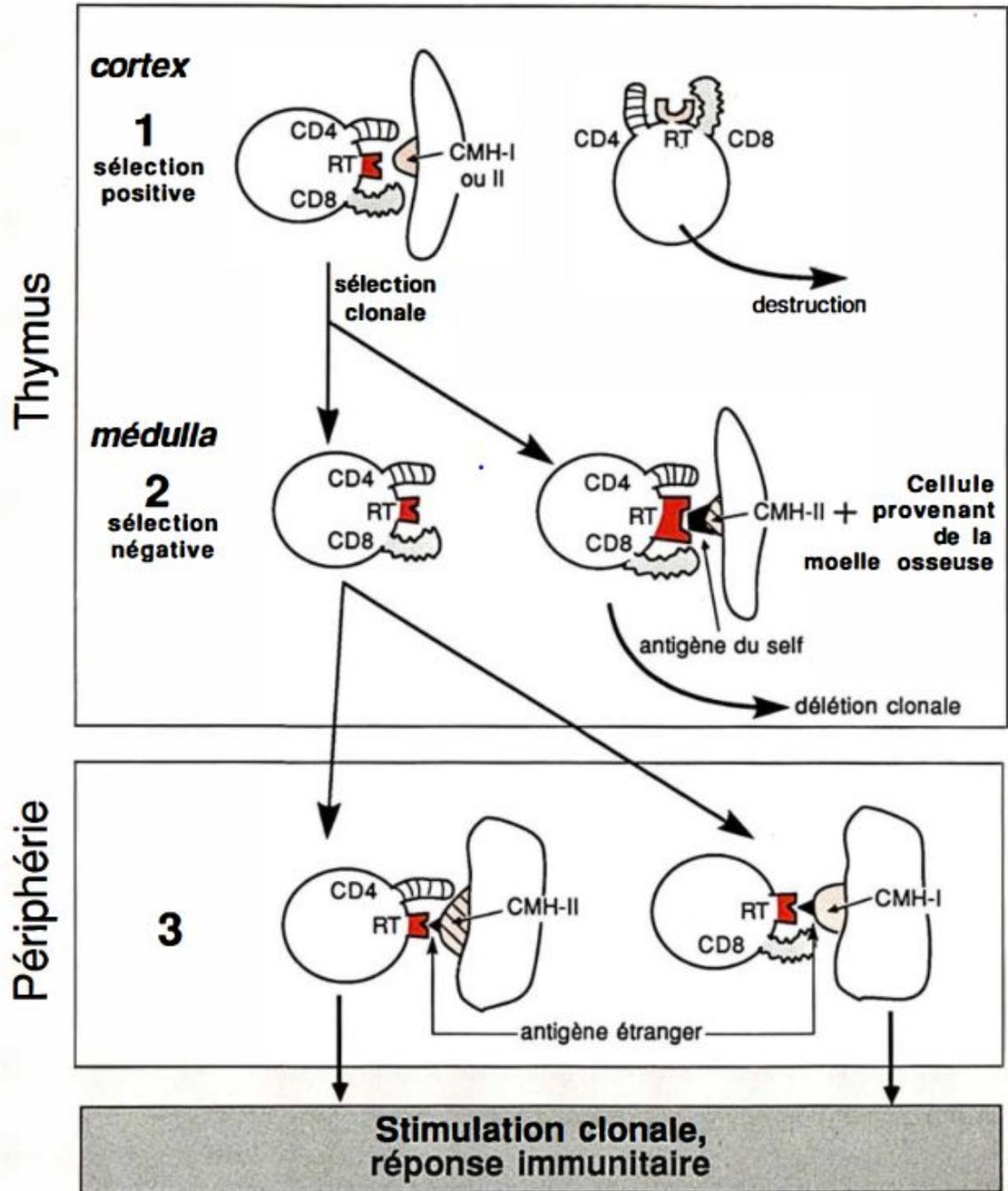


Figure 3 : modèle simplifié de la sélection centrale et périphérique des lymphocytes T (source publication Inserm : "Une double sélection, positive et négative, des thymocytes explique la tolérance immunitaire et la spécificité restreinte dans le système majeur d'histocompatibilité")

❖ La reconnaissance allogénique

Les allo-antigènes sont des antigènes d'une même espèce qui distingue des individus ou groupes d'individus. Nous pouvons citer en exemple les antigènes de groupe sanguin ABO, du Rhésus, les antigènes HLA.

L'alloréactivité est une réaction immunitaire qui survient après une greffe d'organes, de cellules ou de tissus entre des individus génétiquement différents. Cette réaction immunitaire est liée aux différences antigéniques qui existent entre les tissus et cellules du donneur et du receveur [59]. Son origine principale vient de l'extrême polymorphisme des gènes codant pour les molécules du CMH. Le CMH étant différent d'un individu à l'autre, celui du donneur est en général considéré comme étranger par le système immunitaire du receveur, déclenchant chez ce dernier une réaction de défense. A la manière des groupes sanguins pour la transfusion, il faut donc s'assurer de la proximité maximale des CMH entre donneur et receveur avant une transplantation. Toutefois, étant donné la complexité et la variabilité du CMH, la correspondance n'est jamais parfaite, sauf entre vrais jumeaux [38]. En effet, dans les très rares cas où le donneur et le receveur sont identiques génétiquement (jumeaux monozygotes) aucune réaction immunitaire n'apparaît [59].

La réaction allogénique fait intervenir deux contingents cellulaires majeurs : les lymphocytes T et les cellules NK. Les lymphocytes T jouent un rôle central dans l'initiation des mécanismes du rejet d'allogreffe. La réponse alloréactive contre le greffon peut être divisée en trois phases successives : la reconnaissance des alloantigènes par les lymphocytes T naïfs de l'hôte, l'activation et l'expansion des cellules T alloréactives et la phase effectrice de rejet. La reconnaissance des alloantigènes par les cellules lymphocytaires T peut se faire par deux voies différentes [40; 42, 58] :

- la *reconnaissance directe*, les CPA du greffon présentent l'antigène peptidique du greffon par l'intermédiaire de CMH de classe I ou II. Les lymphocytes T alloréactifs concernés vont voir leur développement stimulé et vont engendrer la reconnaissance et l'attaque des cellules du greffon;
- la *reconnaissance indirecte*, les antigènes du donneur sont ingérés par les CPA du receveur et sont présentés par les molécules de CMH du soi. Ces alloantigènes peuvent être des fragments peptidiques de CMH allogénique ou des peptides issus des protéines du greffon.

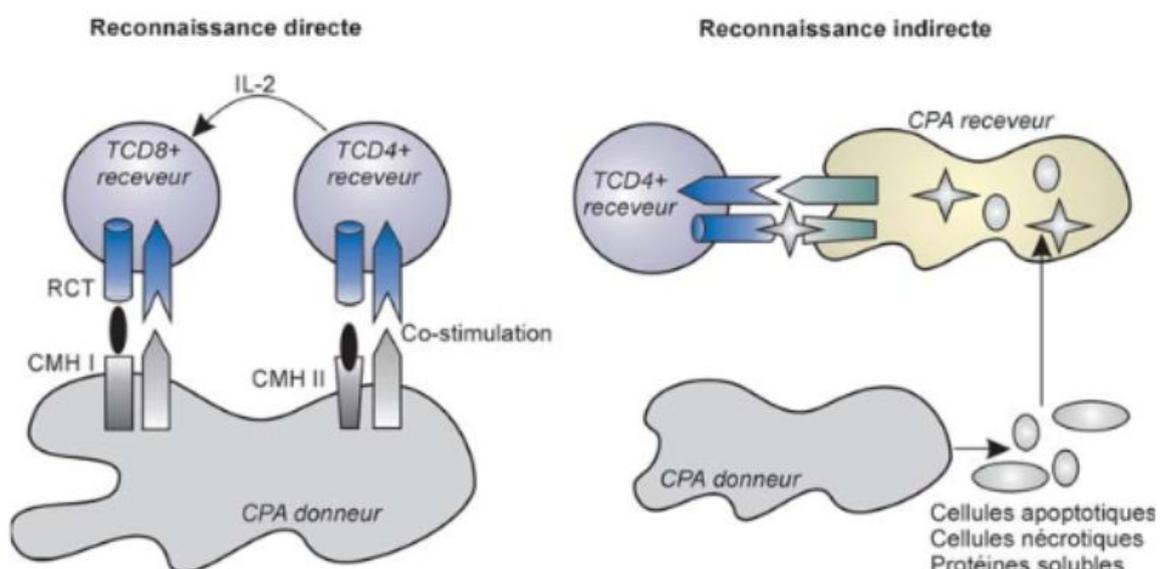


Figure 4 : voie de reconnaissance des alloantigènes par les lymphocytes T

(source Golshayan et coll, 2007)

L'alloréactivité NK repose sur une incompatibilité entre les KIR d'un donneur et les molécules du CMH de type I du receveur. Les cellules NK du donneur seront alloréactives vis-à-vis des cellules du receveur si elles expriment des KIR inhibiteurs pour lesquels il n'existe pas de ligands CMH de type I chez le receveur [41].

L'alloréactivité reste un obstacle majeur aux transplantations d'organes, les rejets immunologiques aboutissant à la perte du greffon de façon pratiquement inéluctable et relativement rapide sans traitement immunosuppresseur [59].

B. Immunologie de la gestation

La grossesse constitue un vrai paradoxe immunologique. En effet, il existe une histo-incompatibilité partielle entre le fœtus et sa mère, le fœtus étant porteur pour moitié d'allo-antigènes originaires du génome paternel. Ainsi, le fœtus, porteur de molécules HLA différentes de celles de la mère, devrait être considéré comme du "non soi" par le système immunitaire maternel et donc être rejeté. Un phénomène de tolérance immunitaire est donc indispensable au cours de la grossesse afin d'éviter le rejet du fœtus par le système immunitaire maternel. Toutefois, il ne faut pas induire d'immunosuppression. En effet, l'inflammation donc l'activation du système immunitaire maternel, est nécessaire à l'implantation embryonnaire et à la progression de la grossesse [57] de par notamment son rôle trophique et de vascularisation lors des phases précoces de la grossesse. On a pu constater que la suppression de la fonction immunitaire interférait de façon négative avec l'implantation embryonnaire et compromettrait le développement placentaire [57]. Ainsi, de nombreux mécanismes immunologiques vont devoir se mettre en place pour permettre l'implantation embryonnaire puis le maintien de la gestation en induisant une tolérance sans induire d'immunosuppression [48; 50].

Seules les cellules trophoblastiques, qui dérivent du trophoctoderme et donc d'origine fœtale, forment une interface avec les cellules d'origine maternelle. Le trophoctoderme embryonnaire se différencie en trophoblaste villositaire et extravillositaire. Le trophoblaste villositaire forme les deux couches cellulaires qui tapissent les villosités chorioniques flottant dans l'espace intervilloux sanguin maternel : on distingue le cytotrophoblaste villositaire (couche interne) et le syncytiotrophoblaste qui en dérive (couche externe). Les cellules du cytotrophoblaste extravillositaire dérivent des cellules du cytotrophoblaste villositaire tapissant les villosités chorioniques ancrées dans la decidua basalis [49]. Elles prolifèrent à la base de ces villosités puis pénètrent à l'intérieur de la decidua basalis et même du myomètre ainsi que dans les artères maternelles spiralées où elles vont remplacer les cellules endothéliales [51]. Les cellules du trophoblaste extravillositaire constituent également la membrane chorionique.

Ainsi, on retrouve 4 interfaces immunologiques durant la grossesse. la première est entre le syncytiotrophoblaste et le sang maternel dans l'espace intervilloux, la deuxième entre le cytotrophoblaste extravillositaire et la muqueuse utérine, la troisième entre le cytotrophoblaste extravillositaire et le sang périphérique des artères spiralées maternelles, et la quatrième entre les cellules de la membrane chorionique et le sang maternel dans l'espace intervilloux.[50,51].

Le syncytiotrophoblaste, est en contact avec le sang maternel de l'espace intervilloux qui contient, comme le sang périphérique, les différentes cellules effectrices du système immunitaire maternel [51].

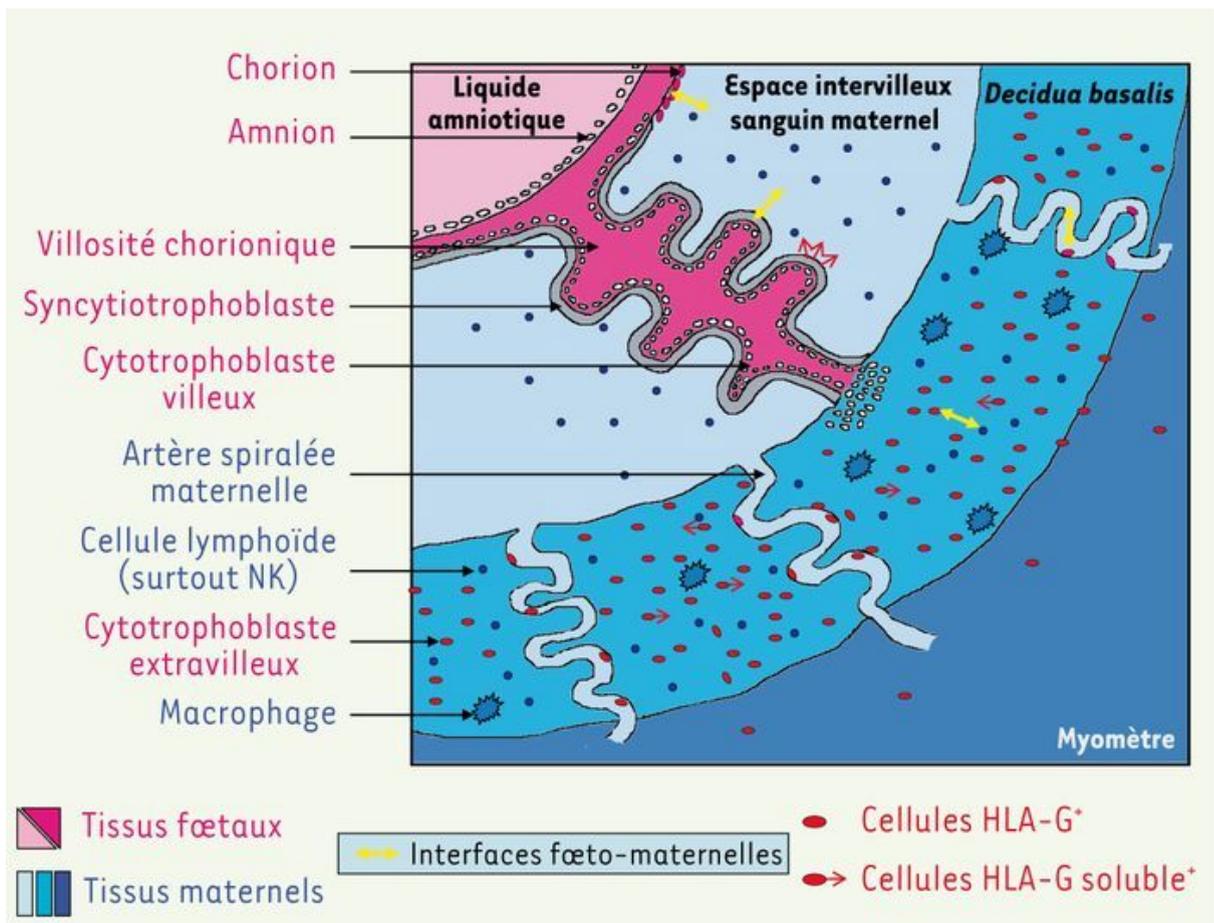


Figure 5 : interfaces immunologiques foetomaternelles (source article Immunologie de la grossesse : faits nouveaux, Philippe Le Bouteiller et Julie Tabiasco)

❖ Immunologie du trophoblaste

Le trophoblaste extravilleux est l'un des rares tissus n'exprimant pas de molécules HLA activatrices (HLA-A, HLA-B) [49; 50; 51]. À l'inverse, il exprime les molécules HLA de classe I non classiques, non polymorphes : HLA-G, HLA-E et HLA-F. HLA-G, est une molécule complémentaire d'un KIR inhibiteur des cellules NK de la mère. Ceci constitue un des mécanismes immunologiques permettant à l'embryon de ne pas être détruit pendant la grossesse (tolérance fœtale) [48]. Quant au syncytiotrophoblaste, il n'exprime pas de molécules HLA de classe I. Il n'y a donc pas de phénomène de présentation antigénique aux lymphocytes T circulants maternels [49; 50]. Ce phénomène d'ignorance n'est pas le seul impliqué dans cette tolérance immunitaire foetale. Par ailleurs, le trophoblaste exprime des molécules inhibant le système immunitaire maternel (PD-1, IDO) et permettant un phénomène de tolérance périphérique. Le tissu trophoblastique exprime également des "molécules de mort" (FasL, TRAIL) induisant l'apoptose de lymphocytes T maternels activés [50].

❖ Immunologie de la muqueuse utérine

L'interface entre le cytotrophoblaste extravilleux et la muqueuse utérine est de mise en place précoce. Le cytotrophoblaste extravilleux infiltre la décidua utérine, le myomètre et

prend la place des cellules endothéliales des artères spiralées utérines permettant ainsi les échanges materno foetales. Certaines des cellules du cytotrophoblaste extravilleux sont donc directement en contact avec le sang périphérique de la mère et d'autres en contact avec les cellules immunitaires maternelles présentes dans la decidua basalis. La distribution des cellules effectrices du système immunitaire maternel dans la décidua basalis diffère de celle observée dans le sang maternel périphérique [51] : 40% des cellules de la décidua sont des leucocytes avec 70% lymphocytes NK, 10% lymphocytes T et 20% de macrophages [50].

Les lymphocytes NK déciduaux ont un phénotype particulier, différent des lymphocytes NK sanguins qui sont habituellement des cellules cytotoxiques et productrices de cytokines. Ils n'ont pas de rôle cytotoxique envers les cellules trophoblastiques. Leur nombre augmente jusqu'à la fin du premier trimestre puis diminue. Ils infiltrant précocement la muqueuse utérine avant l'implantation [50]. Leur action est nécessaire à l'implantation en produisant précocement des facteurs proinflammatoires influençant l'invasion trophoblastique et des facteurs proangiogéniques assurant le remodelage vasculaire des artères utérines. La régulation de ces cellules NK est possible grâce à la présence de molécules non classiques du système HLA sur le trophoblaste (molécules HLA-E et HLA-G) assurant un rôle inhibiteur sur l'activation des cellules NK, diminuant ainsi leur cytotoxicité.

Les macrophages déciduaux se différencient sous l'influence de facteurs solubles produits par le trophoblaste. Leur nombre et pourcentage sont stables tout au long de la grossesse. Ils semblent jouer un rôle dans les remodelages tissulaires et vasculaires locaux.

Les cellules dendritiques déciduales sont tolérogéniques et non activatrices vis-à-vis des lymphocytes T. Elles contrôlent l'inactivation des lymphocytes T.

Les lymphocytes T régulateurs déciduaux et circulants augmentent en nombre dans la circulation périphérique des femmes enceintes. On en détecte également dans la décidua [51]. On retrouve une corrélation entre le faible pourcentage de lymphocytes T régulateurs dans la décidua et le risque de gestation compliquée (fausse couche spontanée notamment) [60]. Leur rôle semble donc majeur dans la tolérance immunitaire maternelle au cours de la gestation.

C. Greffes d'organes et immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs sont indispensables dans les allogreffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques, mais sont également utilisés comme traitement de fond de nombreuses maladies auto-immunes ou maladies inflammatoires chroniques grâce à leur capacité à moduler la réponse immune.

Toute transplantation d'organe entre individus histo-incompatibles nécessite l'administration persistante de puissants immunosuppresseurs. Dans le cadre de transplantations d'organes allogéniques, le traitement immunosuppresseur est indispensable afin d'éviter la survenue d'un rejet de l'organe greffé par l'organisme receveur et doit être maintenu tant que le greffon est fonctionnel.

Les immunosuppresseurs peuvent être classés en six groupes, en plus des corticostéroïdes : les anticalcineurines, les antimétabolites immunosuppresseurs, les anticorps monoclonaux anti-CD25 et anti-CD80/CD86, les anti-mTOR et les sérums anti-lymphocytaires [43].

❖ Les anticalcineurines

Les anticalcineurines regroupent la ciclosporine (Neoral®) et le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®) dont le mécanisme d'action commun conduit à inhiber la réponse lymphocytaire T faisant suite à une stimulation antigénique par l'inhibition de la transcription de l'interleukine 2, cytokine immunostimulante participant à la maturation et au recrutement des cellules lymphocytes T, à la croissance des cellules NK mais aussi à la maturation des lymphocytes B et la production d'anticorps [43].

Selon le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), leur utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. A noter cependant un risque accru d'infection materno-foetale en raison de l'immunosuppression induite. Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation des anticalcineurines pendant l'allaitement.

❖ Les antimétabolites immunosuppresseurs

Les trois médicaments de cette famille actuellement disponibles sont l'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et l'acide mycophénolique (Myfortic®). Leur mécanisme d'action passe par l'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques nécessaire à la prolifération cellulaire des lymphocytes T [43].

Selon le CRAT, l'azathioprine ne semble pas avoir de retentissement délétère sur la fertilité des patientes traitées, cependant les données sont peu nombreuses.

Pendant la grossesse, l'utilisation de l'azathioprine est possible quel que soit le terme si son utilisation est nécessaire à l'équilibre maternel. Un risque accru d'infections materno-foetales est possible en raison de l'immunosuppression induite. L'allaitement est

possible mais il faudra garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant (effets indésirables essentiellement hématologiques, immunosuppression).

Concernant le mycophénolate, il est recommandé, en prévision d'une grossesse, de relayer le mycophénolate par un autre traitement. Une conception peut être envisagée au moins 3 mois après la fin du traitement par mycophénolate afin d'assurer la stabilité du greffon après le changement de traitement immunosuppresseur [3]. Cependant, si le mycophénolate est indispensable à l'équilibre maternel, sa prescription pourra être envisagée après la fin du 1er trimestre. Un risque accru d'infections materno-foetales existe. On déconseille l'utilisation de ce médicament chez la femme allaitante, d'autant plus si l'enfant est né prématuré.

❖ **Les anticorps monoclonaux anti-CD25**

Ce sont des inhibiteurs de l'action des cytokines. Les anticorps monoclonaux anti-CD25 ciblent la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-2 (sous unité alpha appelée CD25). Le récepteur à l'IL-2 est présent sur les lymphocytes T activés et son inhibition empêche la fixation de l'IL-2 et donc la prolifération des lymphocytes T. Deux anticorps anti-CD25 sont commercialisés en France, il s'agit du daclizumab (Zenapax®), indiqué dans la sclérose en plaques, et du basiliximab (Simulect®) [43].

Ces 2 molécules sont contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement. Il est recommandé d'éviter une grossesse dans les 4 mois après l'arrêt de la prise du basiliximab [3].

❖ **Les anti-mTOR**

La protéine mTOR est la mammalian target of rapamycine, protéine clé dans la progression cellulaire. Les inhibiteurs de cette protéine permettent un blocage du cycle cellulaire. Les molécules connues sont le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®). Ces molécules permettent d'inhiber l'activation des lymphocytes T et la prolifération de l'IL2 ainsi que d'autres facteurs de croissance des lymphocytes T [43]. Nous avons peu de données disponibles sur l'utilisation de ces deux molécules pendant la grossesse. Cependant les études effectuées sur l'animal ont retrouvé une toxicité sur la reproduction ainsi qu'une toxicité embryonnaire et foetale pour l'évérolimus [26]. L'évérolimus et le sirolimus sont donc non recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. Une contraception efficace doit être maintenue 12 semaines après l'arrêt du traitement par sirolimus et 8 semaines après l'arrêt de l'évérolimus [26].

❖ **Les sérums antilymphocytaires**

Les sérums antilymphocytaires agissent essentiellement par opsonisation des lymphocytes circulants qui sont ensuite éliminés par le système réticulo-endothélial [43]. Ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

❖ Les anti-CD80/anti-CD86

La molécule disponible est le bélatcept (Nulojix®), disponible en voie injectable. Le bélatcept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, entraînant le blocage des signaux de costimulation des lymphocytes T, indispensables à leur activation totale [43].

Ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

❖ Les corticostéroïdes

Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réponse inflammatoire. Leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs sont étroitement intriqués. Leur rôle immunosuppresseur passe par la diminution d'expression de certaines molécules du CMH et par l'inhibition de la production d'IL-2 [43].

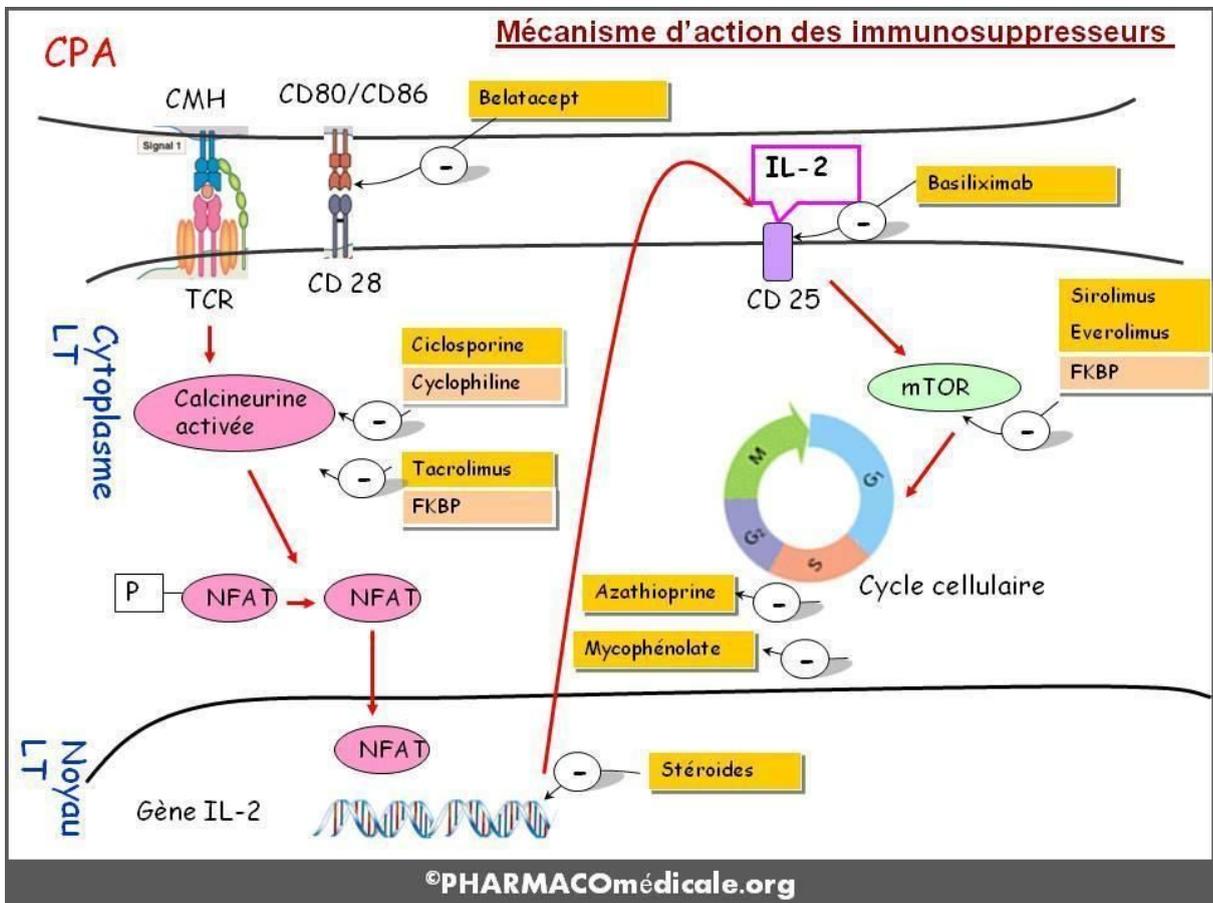


Figure 6 : mécanisme d'action des immunosuppresseurs (source pharmacomédicale.org)

II. Travail de recherche

A. Contexte et revue de la littérature

La greffe d'organes reste le traitement de dernier recours face à la défaillance terminale d'un organe vital. La greffe permet de sauver des vies mais est également un atout thérapeutique majeur offrant aux patients greffés et à leur entourage une qualité de vie retrouvée. En France, l'Agence de la biomédecine coordonne cette activité : elle détient les listes d'attentes, reçoit les offres de greffons et les attribue aux receveurs [38].

Selon l'agence de biomédecine, 5891 greffes d'organes ont été effectuées en 2016 en France, soit +2,5% comparativement à 2015. En 5 ans le nombre de greffes d'organes a augmenté de 17%. Cette augmentation est due à la mobilisation de l'ensemble des acteurs concernés, à l'augmentation et à la meilleure organisation du recensement et du prélèvement, à la diversification des pratiques de prélèvement, à l'amélioration des techniques chirurgicales et aux traitements post-greffe augmentant les chances de survie et la qualité de vie des patients greffés [53].

	2012	2013	2014	2015	2016
Greffes cardiaques	397	410	423	471	477
Greffes cardio-pulmonaires	20	11	13	8	13
Greffes pulmonaires	322	298	327	345	371
Greffes hépatiques (dont à partir de donneurs vivants)	1 161 (9)	1 239 (13)	1280 (12)	1365 (15)	1322 (5)
Greffes rénales (dont à partir de donneurs vivants)	3 044 (357)	3 069 (401)	3232 (514)	3470 (547)	3615 (576)
Greffes pancréatiques	72	85	79	77	90
Greffes intestinales	7	3	3	3	3
TOTAL	5 023	5 115	5 357	5 739	5 891

Tableau 1 : recensement national des greffes d'organes de 2012 à 2016 (source ABM)

La première greffe d'organe au CHU de Toulouse a eu lieu en 1969. Depuis cette date, et jusqu'au 1er janvier 2017, 5173 patients ont bénéficié d'une greffe, tous organes confondus, au CHU de Toulouse et 2805 patients sont suivis régulièrement par l'unité de transplantation d'organes (UTO) [54].

Années	Descriptif de l'événement
1969	Première greffe rénale au CHU de Toulouse
1978	Ouverture de l'unité de transplantation d'organes (UTO) à Rangueil
1985-1990	Premières greffes hépatique, cardiaque, pulmonaire, rénale et pancréatique
1998	Création d'une banque de tissus à vocation régionale
	Création de l'unité de coordination de prélèvements
2010	Première transplantation après immunoabsorption chez les receveurs hyperimmunisés
2011	Première greffe avec donneur vivant ABO incompatible
	Le CHU de Toulouse est au premier rang, en France, pour le nombre de greffes rénales réalisées dans l'année : 181 greffes dont 33 à partir de donneurs vivants.

Tableau 2 : Histoire de la greffe au CHU de Toulouse (source CHU Toulouse)

Installée à Rangueil, l'unité de transplantation d'organes (UTO) accueille l'ensemble des programmes de transplantation d'organes adultes, en dehors de la greffe pulmonaire localisée à Larrey [54]. L'unité de transplantation d'organes a plusieurs missions : la prise en charge des patients en attente de greffe, l'accueil des transplantés d'organe en post-opératoire au niveau d'une unité de réanimation spécifique et pour le suivi ultérieur. L'UTO fonctionne grâce à la collaboration de chirurgiens, médecins et immunologistes spécialisés, en relation permanente avec l'Agence de Biomédecine et l'ensemble des unités de soins de Midi-Pyrénées pour la préparation à la transplantation et le suivi partagé.

Année	Greffes cardiaques	Greffes hépatiques	Greffes rénales	Greffes pancréatiques	Greffes pulmonaires
2000	6	21	79(7)	0	0
2001	8	38	106(7)	0	0
2002	8	37	122(9)	0	0
2003	6	26	91(9)	0	0
2004	4	51	87(10)	0	0
2005	4	48	119(16)	0	0
2006	7	44	108(8)	0	4
2007	8	44	156(13)	7	3
2008	8	42	135(9)	6	2
2009	10	41	122(9)	4	15
2010	9	36	141(11)	10	15
2011	9	38	181(33)	8	14
2012	6	28	171 (35)*	8	19
2013	14	40	175 (51)*	12	15
2014	16	46	195 (63)*	13	14
2015	29	53	203 (55)*	13	11
2016	27	43	188 (59)*	14	21

()* : dont greffes rénales avec donneurs vivants

Tableau 3 : Évolution du nombre de greffes d'organes réalisées au CHU de Toulouse (source CHU Toulouse)

Tandis que la grossesse a longtemps été contre-indiquée chez les patientes greffées d'organe(s) bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur, en raison de la tératogénicité de ce traitement ou de leur état de santé sous-jacent, la grossesse est désormais possible grâce à l'amélioration de l'efficacité de ces traitements immunosuppresseurs, l'émergence de nouvelles drogues non tératogènes, et à une meilleure connaissance de leurs effets secondaires [7]. L'amélioration de la survie des patientes greffées conduit à porter une

attention particulière sur leur qualité de vie et notamment leur fertilité. En effet, nous pouvons nous questionner sur l'impact de la greffe et notamment de l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejet sur la fertilité des patientes greffées.

Selon une étude publiée en 2017, même si la greffe rénale permet une restauration de la fertilité avec l'amélioration de la fonction rénale, les patientes greffées rénales ont cependant un taux de grossesse inférieur à celui de la population générale [3]. De façon contradictoire, selon Ghazizadeh et al. la prévalence de l'infertilité parmi les patientes greffées rénales semble similaire à celle de la population générale [13;22]. Gill JS et al ont publié en 2009 une étude sur 16195 femmes transplantées rénales âgées de 15 à 45 ans, et ont retrouvé un taux moyen de grossesses entre 1990 et 2003 de 33 grossesses pour 1000 patientes transplantées. Une diminution de ce taux a été observée entre 1990 et 2000, passant de 50 à 20 grossesses pour 1000 patientes transplantées [34]. Selon une autre étude publiée en 2016, en dépit d'une fertilité restaurée grâce à la restauration de la fonction rénale après la greffe, le taux de fausse-couches est plus élevé chez les patientes greffées rénales que dans la population générale [4]. L'étude récente de Sokratis Stoumpos et al publiée en 2017 a observé un taux de FCS chez les patientes greffées rénales de 20%.

Selon une étude publiée en 2004, le taux d'hypofertilité chez les patientes greffées rénales est similaire à celui de la population générale (10%) et 50% de ces hypofertilités seraient d'origine dysovulatoire, 33% d'origine masculine et 16% d'origine inexplicée [17]. Selon, Ghazizadeh S et al, sur 76 patientes greffées rénales, mariées, en âge de procréer et sans contraception, 10 (13,1%) étaient infertiles.

L'insuffisance rénale chronique entraînant de nombreux troubles métaboliques pouvant affecter la fonction reproductive, la prévalence de troubles du cycle d'origine haute chez les patientes en insuffisance rénale terminale est très importante [13]. Cependant, après une greffe rénale, la restauration d'un cycle ovulatoire peut être observée dans les 2 mois après la greffe, avec un délai moyen de 7 mois [13;14;15;16]. Le taux de cycles ovulatoires chez les patientes greffées rénales ayant des cycles réguliers est similaire à celui de la population générale [14]. Cependant, malgré la restauration de cycles ovulatoires, une insuffisance lutéale peut persister après la greffe [13;14;18]. Dans l'étude de Sokratis Stoumpos et al, 28% des patientes greffées rénales avaient des cycles menstruels irréguliers et 12 % étaient en aménorrhée.

En cas de grossesse, le taux de complications obstétricales est plus important chez les patientes greffées rénales [4]. Cependant, selon une étude publiée en 2016, les issues de grossesse semblent plutôt positives. Ce résultat est vrai en l'absence de facteurs de risque de complications obstétricales tels qu'un délai d'obtention de la grossesse inférieur à un an après la transplantation, une hypertension artérielle non contrôlée ou encore une insuffisance rénale. Les auteurs de cette étude signalent également la nécessité d'une adaptation du traitement immunosuppresseur afin d'éviter toute tératogénéicité [5].

Notre interrogation concernant l'impact de l'immunosuppression sur la fertilité et notamment sur l'implantation embryonnaire est légitime. En effet, une étude rétrospective

publiée en 2016, étudiant le taux de réussite en procréation médicalement assistée chez des patientes immunodéprimées infectées par le VIH, comparativement à des patientes non immunodéprimées non infectées par le virus, a mis en évidence un plus faible taux de réussite en PMA chez les patientes immunodéprimées. En effet le taux de grossesse par transfert était plus bas, de même que le taux d'implantation et le taux de naissances vivantes [2]. Enfin, une étude publiée en 2016 argumente le fait que l'utilisation de corticothérapie en périconceptionnel chez des patientes ne présentant pas de pathologie immunitaire avérée pourrait être plus néfaste que bénéfique sur l'implantation embryonnaire et pourrait nuire au développement placentaire et à la croissance foetale [61].

Selon la littérature, le taux d'AMH des patientes sous mycophénolate, azathioprine et anticalcineurine (dans le cadre d'un traitement du lupus) n'est pas inférieur à celui de la population de contrôle [6;7]. On retrouve cependant un taux de risque de fausse-couches spontanées plus élevé chez les patientes traitées par mycophénolate [7;8]. Les patientes sous évérolimus et tacrolimus ont un risque accru de troubles du cycle de type spanioménorrhée oligoménorrhée, aménorrhée, et de kystes ovariens dans l'année suivant la greffe [7;9;10;28;29;30]. Une aménorrhée secondaire ainsi qu'une inversion du rapport LH/FSH ont été constatées chez les patientes traitées par évérolimus [26;27]. Chez les rats, l'utilisation du tacrolimus et/ou du sirolimus conduirait à une diminution de la surface ovarienne, de la taille utérine et du nombre de cycles ovulatoires.

L'analyse de la pratique du recours à l'AMP chez les patientes transplantées dans la littérature est pauvre. La première grossesse menée à terme chez une patiente greffée rénale a été rapportée en 1963 [20], et c'est en 1995 que Lockwood et al. ont décrit la première grossesse obtenue après une fécondation in vitro (FIV) chez une patiente greffée rénale [21]. Une grossesse menée à terme obtenue par FIV a été décrite par Fichez A. et al. en 2008 chez une patiente de 39 ans, nullipare, ayant bénéficié d'une double greffe rein-pancréas [23].

B. Objectifs de l'étude

❖ Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact de la greffe d'organe(s) et de l'immunosuppression induite par les traitements immunosuppresseurs sur la fertilité des femmes.

❖ Objectif secondaire

Nous avons pour objectif secondaire l'amélioration de nos connaissances sur la fertilité et les possibilités de grossesse des femmes transplantées d'organe(s) immunodéprimées afin de leur apporter une information et une prise en charge optimales.

C. Matériels et méthodes

❖ Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, déclarative, descriptive et unicentrique, menée au sein du service de médecine de la reproduction, pôle femme mère couple, de l'hôpital Paule de Viguier à Toulouse.

❖ Modalités de réalisation de l'étude et critère de jugement principal

Un questionnaire anonyme (cf annexe) a été adressé par courrier aux patientes pouvant être incluses dans l'étude. Étaient associés à ce courrier une enveloppe libellée et affranchie pour le renvoi du questionnaire, ainsi qu'une notice d'informations expliquant les objectifs de cette étude. Quelques semaines auparavant, une première notice d'informations (cf annexe) a été envoyée aux patientes. Cette notice expliquait les objectifs de l'étude, son déroulement, les retombées attendues, l'anonymité des données recueillies et informait les patientes de leur liberté de consentement.

L'envoi des premiers questionnaires a eu lieu le août 2017 et nous avons arrêté le recueil des questionnaires le 31 janvier 2018.

Notre critère de jugement principal était le taux de grossesse spontanée (sans aide médicale à la procréation) en post-greffe.

❖ Critères d'inclusion et de non inclusion

Nous avons inclus les patientes vivantes, âgées de 18 ans et plus, ayant bénéficié d'une transplantation d'organe(s) avant l'âge de 40 ans, suivies au sein de l'unité de transplantation d'organes du CHU de Toulouse et ayant consenti à participer à l'étude.

❖ **Recrutement des patientes**

Le recrutement des patientes a été réalisé en collaboration étroite avec l'unité de transplantation d'organes (UTO) du CHU de Toulouse. La liste des patientes pouvant être incluses dans l'étude nous a été remise par le chef de service de l'UTO, le professeur Nassim Kamar.

❖ **Analyse statistique**

A la réception des questionnaires, les données ont été recueillies sur un fichier excel de façon anonyme. Pour effectuer l'analyse statistique, nous avons utilisé le logiciel statview. Les analyses descriptives seront complétées par des comparaisons de moyennes (Student t-test ou Mann-whitney selon la distribution des variables) et par des comparaisons de pourcentages (Chi²).

Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

❖ **Ethique**

L'étude a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-Est I en date du 26/06/2017 (2017-27) (cf annexe).

D. Résultats

◆ Description de la population

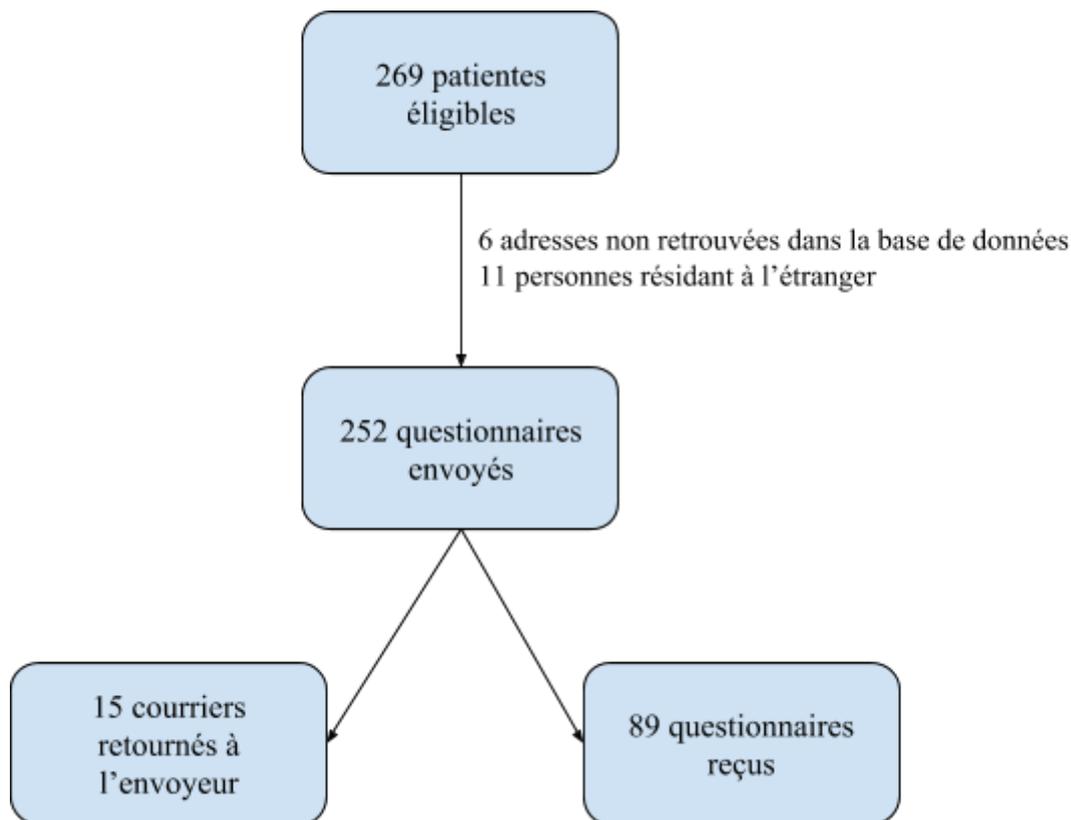
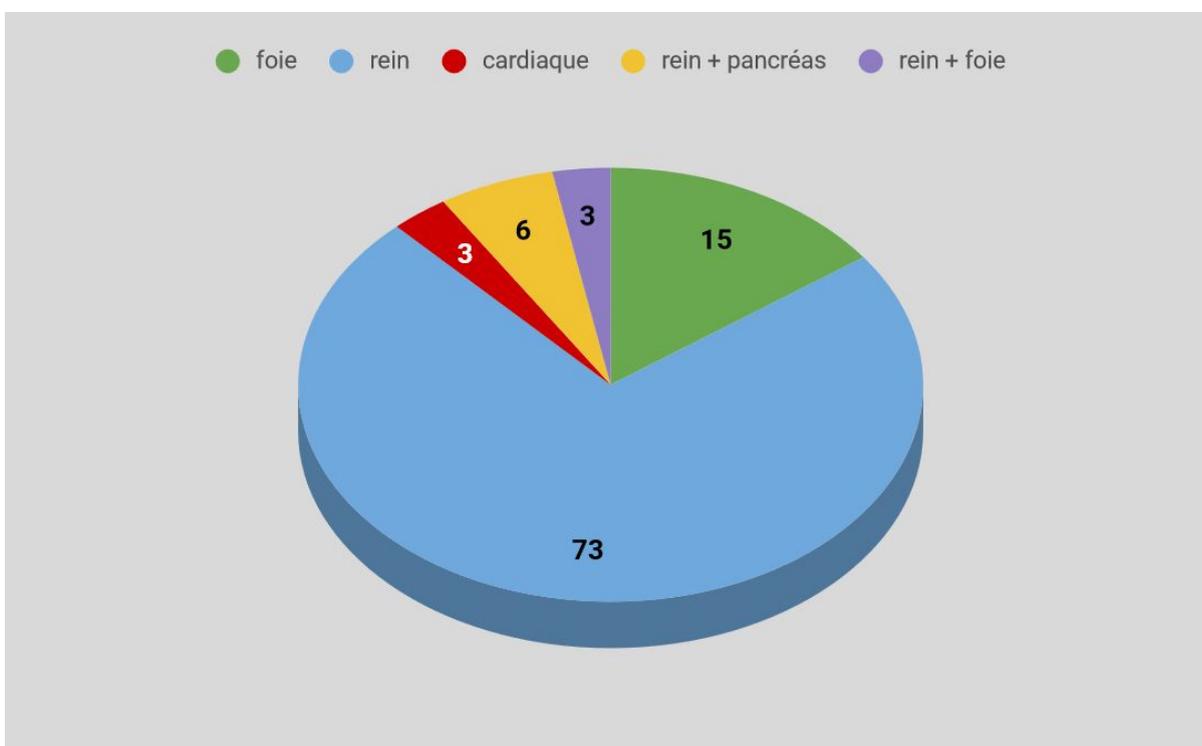


Figure 7 : Diagramme de flux

Selon les critères d'inclusion précisés précédemment, 269 patientes étaient éligibles. Sur ces 269 patientes, 6 adresses postales n'ont pas pu être retrouvées dans la base de données du CHU de Toulouse et 11 patientes résidaient à l'étranger (6 en Bulgarie, 1 en Espagne, 1 à Sarajevo, 2 en Bosnie et 1 au Sénégal). Ainsi, 252 questionnaires ont finalement été envoyés. Nous avons reçu 91 courriers dont 89 questionnaires (2 courriers nous indiquant hélas le décès des patientes concernées) et 15 courriers nous ont été renvoyés (personnes inconnues à l'adresse indiquée). Au total, sur 237 questionnaires nous avons reçu 89 questionnaires soit un taux de participation de 37,5%.

Les patientes incluses dans l'étude avaient pour moyenne d'âge 40 ans \pm 8 ans avec un âge moyen lors de la greffe de 29 ans \pm 6 ans. Certaines patientes avaient bénéficié de plusieurs greffes d'organes, nous avons pris en compte l'âge de la première greffe uniquement. L'âge minimal lors de la greffe d'organe était de 2 ans (greffe hépatique pour atresie des voies biliaires) et l'âge maximal était de 39 ans (greffe hépatique, pathologie non identifiée). Les patientes avaient bénéficié pour la majorité d'entre elles d'une greffe rénale (73%). Quinze pourcents avaient bénéficié d'une greffe hépatique, trois pourcents

d'une greffe cardiaque, trois pourcents d'une double greffe rein-foie et six pourcents d'une double greffe rein-pancréas.



Graphique à secteurs 1 : répartition en pourcentage du type d'organe greffé au sein de la population étudiée

Concernant le niveau d'études des patientes participant à l'étude, 26% d'entre elles avaient eu un BEP ou CAP ou fini le lycée sans obtention du baccalauréat, 25% avaient effectué des études de niveau I-II, 24% des études de niveau III, 18% avaient arrêté les études après un baccalauréat général ou professionnel et enfin 6% avaient arrêté leurs études après le collège.

Nous avons essayé de répertorier les différents traitements immunosuppresseurs dont bénéficiaient les patientes. Cependant, les associations de traitements étaient extrêmement variés, avec 41 associations de traitements différentes et une patiente ne prenait pas de traitement immunosuppresseur. Les traitements les plus répandus étaient les associations Prograf®, Cellcept®, Cortancyl® (13%), Advagraf®, Cellcept®, Cortancyl® (12%), Prograf®, Certican®, Cortancyl® (7%), Advagraf®, Cellcept® (6%), et Advagraf®, Myfortic® (6%). Les autres associations de traitements avaient une fréquence inférieure ou égale à 3%.

Les caractéristiques cliniques des patientes participant à l'étude ont été résumées dans le tableau 4 ci-après.

			p
Organe greffé n (%) (patientes N=89)	Foie	13 (15)	NS
	Rein	65 (73)	NS
	Coeur	3 (3)	NS
	Rein+foie	3 (3)	NS
	Rein+pancréas	5 (6)	NS
Age en années lors de la greffe (N=79)	Age moyen	29,4 ± 6,2	NS
	Age médian	30 [2-39]	
Années depuis la greffe (N=81)	moyenne	10,5 ± 7,4 [1-31]	NS
Age en années lors questionnaire (N=77)	moyenne	40,2 ± 8,8 [19-67]	NS
Traitement immunosuppresseur n (%) (N=89)	Neoral®	7 (8)	NS
	Prograf®	33 (37)	NS
	Advagraf®	36 (40)	NS
	Envarsus®	8 (9)	NS
	Certican®	11 (12)	NS
	Rapamune®	7 (8)	NS
	Belatacept®	0 (0)	NS
	Cellcept®	43 (48)	NS
	Myfortic®	22 (25)	NS
	Imurel®	11 (12)	NS
	Cortancyl®	54 (61)	NS
Niveau d'études n (%) (N=87)	Collège	5 (6)	NS
	CAP ou BEP ou lycée sans bac	23 (26)	NS
	Bac ou bac pro	16 (18)	NS
	Bac+2	21 (24)	NS
	>Bac+2	22 (25)	NS

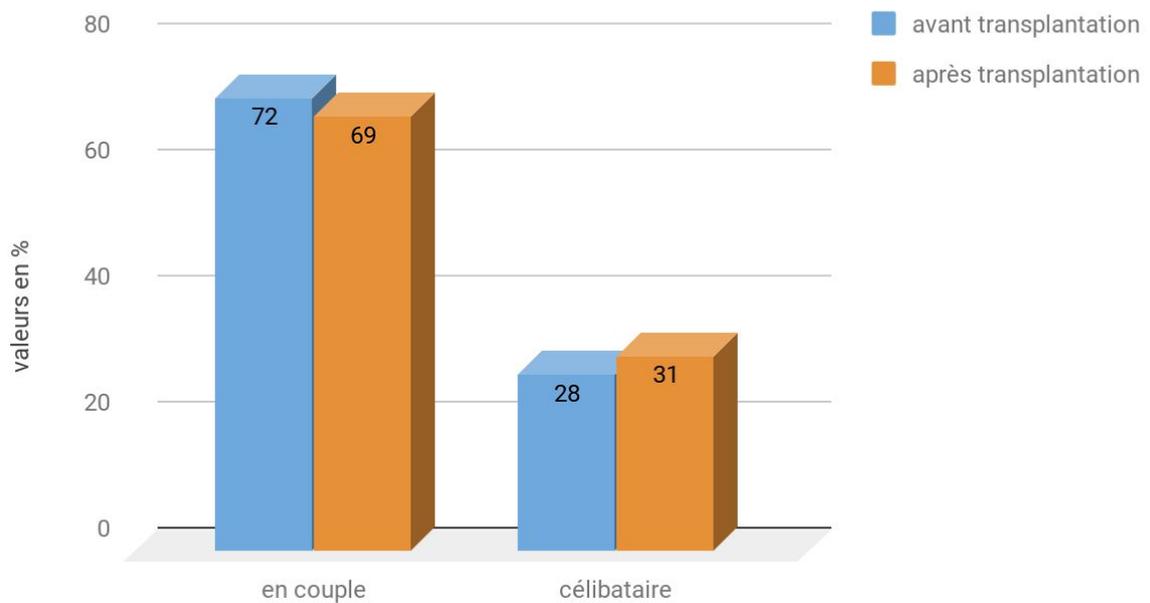
Tableau 4 : caractéristiques de la population étudiée

❖ Comparaison avant et après la transplantation d'organe(s)

a. Statut marital

Avant la transplantation, 69% des patientes étaient en couple contre 72% après la transplantation. On ne retrouve donc pas de différence notable concernant le statut marital avant et après la greffe.

Statut marital avant et après transplantation



Histogramme 1 : comparaison du statut marital avant et après transplantation (en pourcentage)

b. Désir de grossesse

Nous avons par la suite cherché à étudier le retentissement potentiel de la greffe d'organe(s) sur le désir de grossesse des patientes. Avant la transplantation, 52% des patientes avaient ou avaient eu un désir d'enfant contre 48% après la transplantation. Donc ici également, pas de différence notable. Cependant la raison de l'absence de désir de grossesse était différente avant et après la transplantation d'organe. En effet, avant la greffe, l'absence de désir d'enfant était principalement liée au célibat (33% des patientes). Mais, après la greffe, la raison principale était la peur d'aggraver la pathologie (45% des patientes greffées). La peur de la transmission de la maladie était également plus présente après la transplantation (25% contre 13%). On ne retrouvait pas de différence majeure concernant les autres raisons, à savoir l'absence de désir de parentalité au sein du couple, l'absence d'accord médical pour une grossesse et les raisons autres.

Raison(s) absence de désir de grossesse	avant la greffe n (%)	après la greffe n (%)	p
1 - Pas en couple n (%)	15 (33)	7 (14)	NS
2 - Pas de désir de parentalité au sein du couple n (%)	11 (24)	11 (22)	NS
3 - Peur d'aggraver la pathologie n (%)	11 (24)	22 (45)	NS
4 - Peur de la transmission de la maladie n (%)	6 (13)	12 (25)	NS
5 - Pas d'accord médical pour la grossesse n (%)	4 (9)	5 (10)	NS
6 - autre(s) raison(s)	6 (13)	9 (18)	NS

Tableau 5 : comparaison des raisons d'absence de désir de grossesse avant et après la greffe

c. Taux de grossesses sans aide médicale à la procréation et issues de grossesse

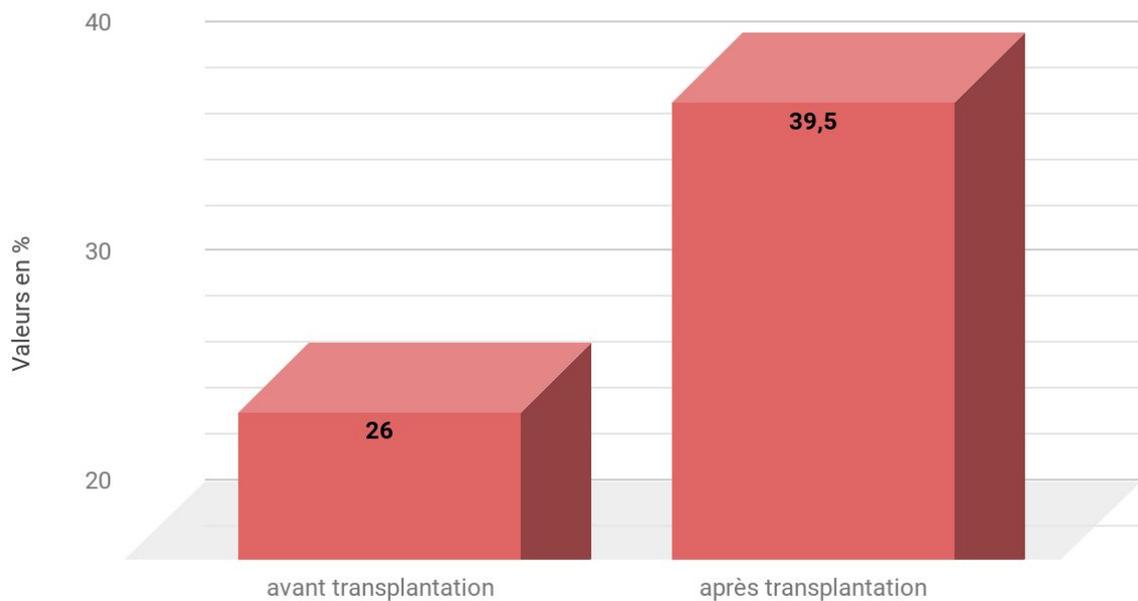
Avant la transplantation d'organe, la prévalence de grossesse spontanée (sans aide médicale à la procréation) est de 44%. Elle est de 30% chez les patientes greffées.

Avant la transplantation, sur les 46 patientes ayant eu un désir d'enfant, 12 patientes n'ont pas obtenu de grossesse spontanée soit 26%. Après la transplantation, ce pourcentage est plus important avec 15 patientes sur 42 ayant eu un désir de grossesse soit 36%. Néanmoins, sur ces 42 patientes, 3 patientes avaient un désir de maternité mais n'avaient pas essayé d'être enceinte et 1 patiente avait subi une hystérectomie dans un contexte d'endométriose. On obtient donc un taux de 39,5% de patientes transplantées n'ayant pas été enceintes malgré leur désir de grossesse. Ainsi, le taux de patientes greffées avec un désir d'enfant ayant eu une ou plusieurs grossesse(s) spontanée(s) est de 60,5%.

Les 15 patientes greffées qui n'ont pas été enceintes malgré leur désir de maternité avaient pour moyenne d'âge lors de leur greffe 27,7 ans, ce qui ne diffère pas de l'âge moyen lors de la greffe de la population étudiée. Aussi, on n'observe pas de différence d'âge entre les patientes greffées ayant eu un enfant et celles n'en ayant pas eu.

Concernant les patientes greffées cardiaques ou ayant bénéficié d'une double transplantation d'organes (rein-pancréas ou rein-foie), aucune d'entre elles n'a eu de grossesse spontanée.

désir de grossesse mais absence de GS



Histogramme 2 : comparaison avant et après transplantation du taux de patientes n'ayant pas été enceintes malgré leur désir de grossesse

25 patientes greffées ont eu une ou plusieurs grossesse(s) spontanée(s) (GS), 9 parmi elles ont subi une ou plusieurs fausse-couche(s) spontanée(s) (FCS) soit 36% contre 31% avant la greffe. Si on étudie ce taux de FCS en fonction du nombre de GS, on retrouve un taux de FCS de 34% avant la transplantation et de 23% après la transplantation (cependant, sur les 74 GS avant transplantation, 9 ont découlé en interruption volontaire de grossesse (IVG) (12%).

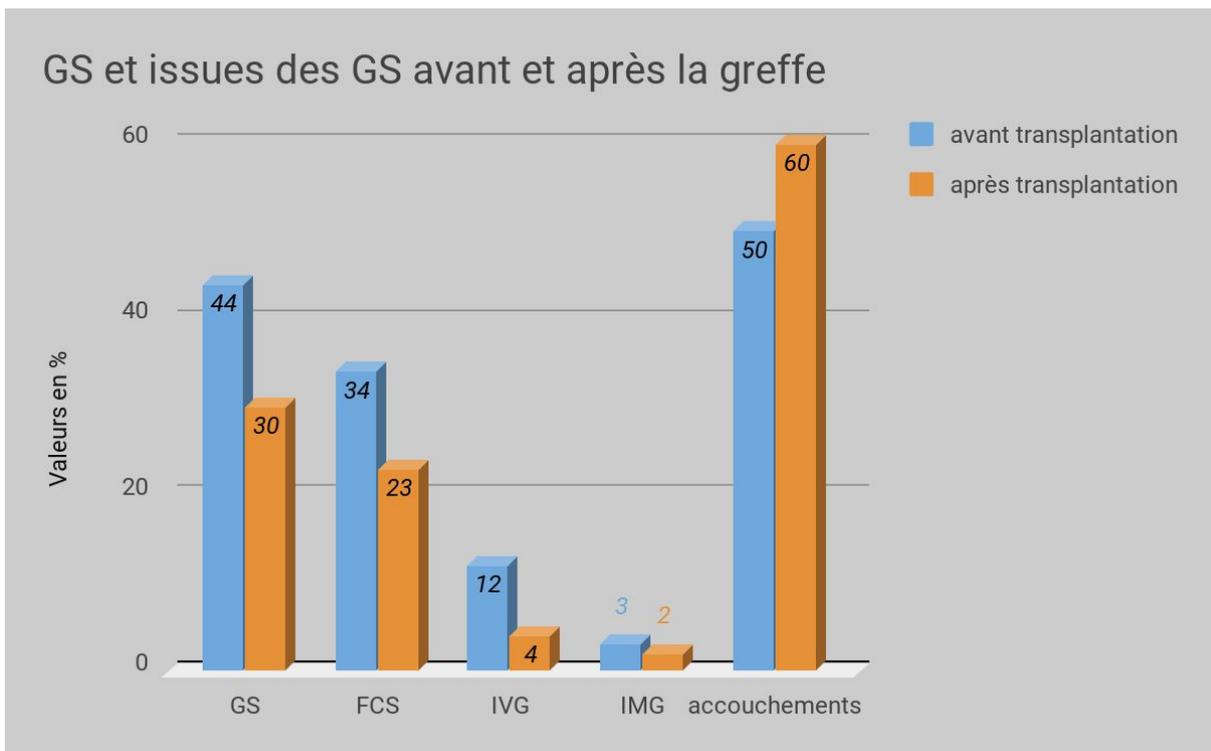
Le taux d'IVG est plus bas chez les patientes transplantées (4%).

Le taux d'IMG est comparable avant et après la transplantation.

Si on rapporte le nombre d'accouchements par rapport au nombre de GS, on note un taux d'accouchements de 60% chez les patientes greffées et de 50% avant la greffe.

Sur 25 patientes greffées ayant eu une ou plusieurs GS après la greffe, 19 ont accouché et 2 patientes sont actuellement enceintes. Si on rapporte ce chiffre au nombre de patientes ayant eu un désir de grossesse, soit 42, on obtient un taux de 50%. Avant la greffe ce taux est à 61% (28 patientes ont accouché parmi 46 ayant désiré une grossesse).

Le pourcentage d'accouchements le plus important est observé chez les patientes greffées hépatiques : 38% contre 30% chez les patientes greffées rénales. Cette différence peut être en partie expliquée par la différence de moyenne d'âge entre les patientes greffées rénales (30 ans) et les patientes ayant bénéficié d'une greffe hépatique (27 ans).

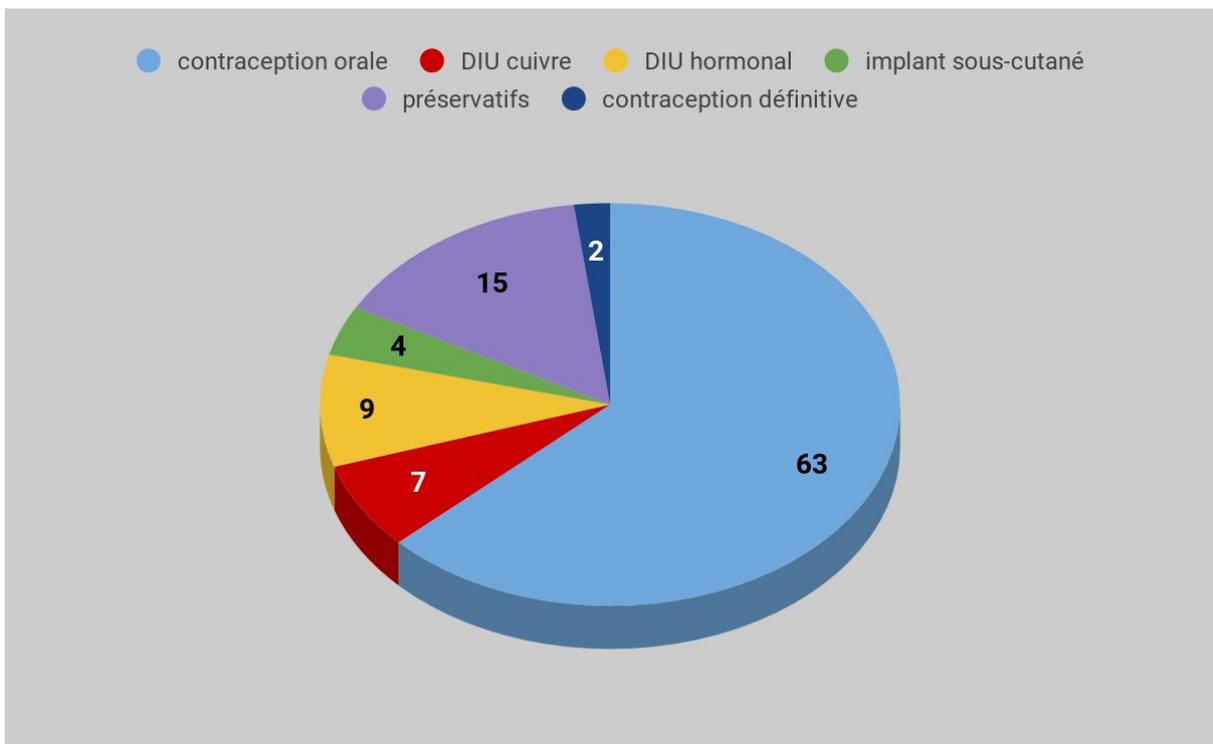


Histogramme 3 : comparaison du taux de GS et des issues de grossesse avant et après la transplantation d'organe(s)

d. Contraception

60% des patientes après la greffe bénéficiaient d'une contraception. La contraception orale oestroprogestative ou progestative seule était la plus utilisée (63%). 16% des patientes transplantées bénéficiant d'une contraception avaient un dispositif intra-utérin (DIU) avec une préférence pour le DIU hormonal. La contraception la plus répandue ensuite était le préservatif (15%), suivi de l'implant sous-cutané hormonal (4%) puis la stérilisation tubaire (2%).

Au total, 76% des patientes transplantées d'organe(s) qui avaient une contraception utilisaient une contraception hormonale.



Graphique à secteurs 2 : répartition en % du type de contraception utilisée par les patientes transplantées d'organe(s)

e. Retentissement sur les cycles menstruels

22 patientes greffées (63%) n'utilisant pas de contraception conservaient des cycles menstruels, et 13 patientes (37%) étaient en aménorrhée. Parmi les patientes greffées conservant des cycles menstruels, 15 (68%) avaient des cycles réguliers. Les patientes greffées aménorrhéiques avaient pour moyenne d'âge 49 ans lors de l'étude. On ne peut pas tirer de conclusion certaine à propos de l'impact de la transplantation d'organes et des traitements immunosuppresseurs sur les cycles menstruels. En effet les patientes sans contraception et aménorrhéiques étant à un âge proche de l'âge moyen de la ménopause (51 ans).

Statut menstruel	Patientes n (%)	p
- cycles menstruels présents n (%)	22 (63)	NS
- aménorrhée n (%)	13 (37)	NS
	<i>n=35</i>	
- cycles réguliers n (%)	15 (68)	NS
- cycles irréguliers n (%)	7 (32)	NS
	<i>n=22</i>	
- année moyenne de naissance patientes non aménorrhéiques sans contraception	1979	NS
- année moyenne de naissance patientes aménorrhéiques sans contraception	1968	NS

Tableau 6 : description des cycles menstruels chez les patientes transplantées d'organe(s)

f. Prise en charge de l'infertilité

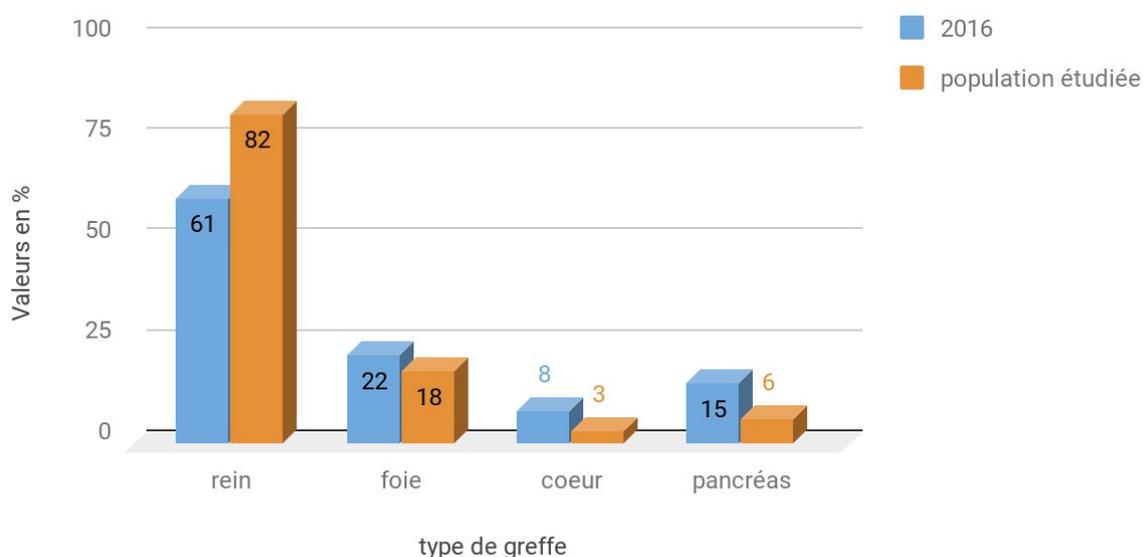
7 patientes ayant bénéficié d'une greffe d'organe ont répondu à la question relative au recours à une aide médicale à la procréation sur les 12 patientes greffées n'ayant pas eu de GS malgré leur désir d'enfant. Sur ces 7 patientes, 3 avaient consulté pour une prise en charge. Sur les 4 patientes qui n'avaient pas consulté, 1 ne l'avait pas fait par peur des examens et de leurs résultats, 1 patiente craignait l'aggravation de son état de santé, et 1 patiente manquait d'information. Sur les 3 patientes qui avaient consulté, toutes souffraient d'un trouble de l'ovulation. 1 seule patiente a bénéficié d'une aide médicale à la procréation (actuellement en cours).

E. Discussion

Afin d'interpréter au mieux nos résultats, il est important de souligner les limites de notre étude. En premier lieu, la méthode de recueil utilisée étant celle du questionnaire, et ce dernier ayant été soumis aux patientes sans accompagnement particulier en dehors d'une notice d'information, certaines questions n'ont pas été traitées ou semblent avoir été mal comprises. Nous avons donc beaucoup de données manquantes et probablement des données erronées. Ce biais aurait pu être évité ou du tout moins minimisé si une méthode de recueil par interview avait été privilégiée. Un biais de mémorisation ne peut également être exclu. Notre étude a pu également être limitée par un biais de sélection, la participation des patientes étant basée sur le volontariat. Enfin, notre étude concerne un faible effectif, même si nous avons eu un taux participation convenable de 37,5%, nos résultats manquent de puissance et sont donc à interpréter avec prudence.

Comparativement aux chiffres de l'activité de greffe d'organes en France en 2016, nous avons dans la population étudiée davantage de patientes greffées rénales, un pourcentage sensiblement similaire de patientes greffées hépatiques, mais un taux moins important de patientes ayant bénéficié d'une greffe cardiaque ou pancréatique. Aucune patiente participant à notre étude n'avait bénéficié d'une greffe pancréatique seule.

comparaison entre le type de greffes effectuées en 2016 et dans la population étudiée

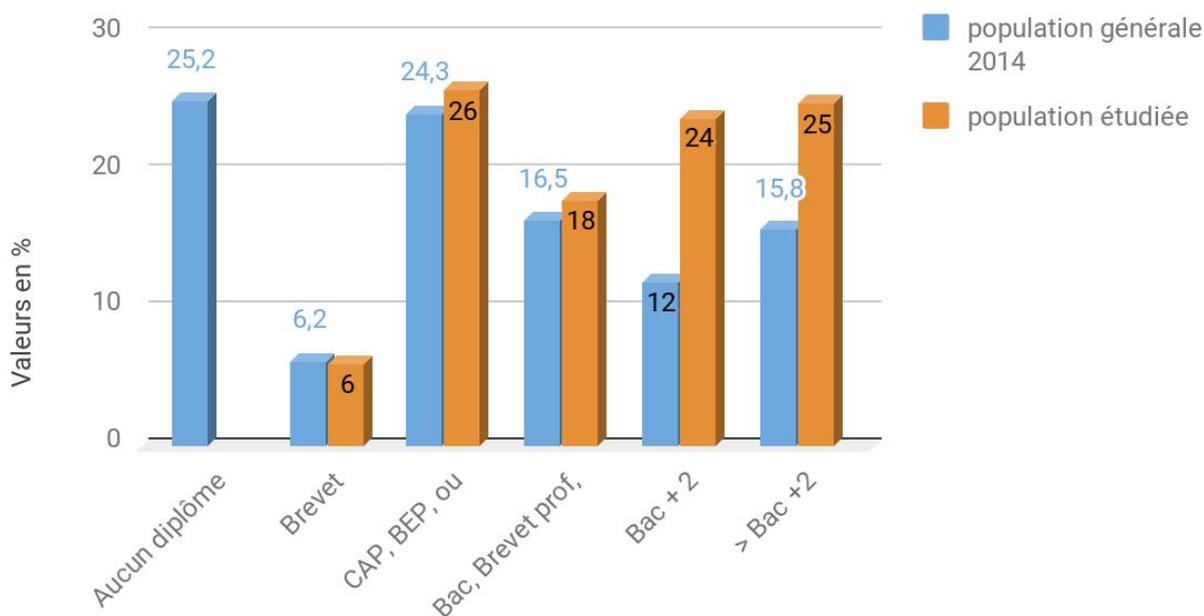


Histogramme 4 : comparaison (en %) de la répartition des greffes d'organes en France en 2016 (source ABM) et au sein de la population étudiée

Si on compare le niveau d'études de nos patientes par rapport à la population générale en France en 2014 (données INSEE), on retrouve dans notre étude un taux plus important de patientes ayant fait des études supérieures. Les pourcentages de patientes avec un brevet

des collèges, un BEP/CAP ou équivalent et avec un bac/bac professionnel sont sensiblement similaires à ceux de la population générale en 2014 en France.

comparaison du niveau d'études entre la population générale en 2014 et la population étudiée



Histogramme 5 : comparaison entre le niveau d'étude en France en 2014 (source INSEE) et au sein de la population étudiée

Dans notre étude, le taux de FCS est de 36% avant la greffe et de 31% après la greffe. Cela concerne environ 1 femme sur 3. Ces chiffres sont plus importants comparativement au taux de FCS dans la population générale (10 à 20% de FCS; 1 femme sur 4) [32; 33] mais également si on les compare aux données de la littérature. En Effet, en 2007, Sibanda et al retrouvaient un taux de FCS chez les patientes transplantées rénales de 11%, Coscia et al en 2014 retrouvaient un taux de 17% et enfin en 2013, Wyld et al un taux de 9%. Cependant ces études concernent uniquement les patientes transplantées rénales. Nos résultats sont néanmoins cohérents avec l'étude récente de Sokratis Stoumpos et al publiée en 2017 retrouvant un taux de FCS chez les patientes transplantées (rénales) de 20% [31].

Si on considère les patientes n'ayant pas eu de GS malgré leur désir de grossesse comme étant hypofertiles, le taux d'hypofertilité chez les patientes transplantées d'organe(s) dans notre étude serait vraiment important (39,5%) comparativement à la population générale et aux données de la littérature [17; 22]. Cependant nous ne savons pas si toutes les patientes ayant eu un désir d'enfant avaient réellement essayer d'être enceinte. Nous n'avons également pas obtenu d'information sur la durée pendant laquelle les patientes avaient essayé de concevoir. Par ailleurs, nous n'avons pris en considération dans notre

questionnaire que la femme et non le couple. Beaucoup de données nous sont donc manquantes pour tirer des conclusions certaines.

Dans notre étude, 68% des patientes greffées sans contraception avaient des cycles réguliers et donc à fortiori ovulatoires. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. En 2006, dans l'étude de Pietrzak B et al, 72,5% des patientes transplantées rénales avaient des cycles réguliers et 65% avaient des cycles ovulatoires et, ce taux était similaire à celui retrouvé dans la population générale qui était la population contrôle dans cette étude (70%) [14]. Dans l'étude de Sokratis Stoumpos et al, 60% des patientes transplantées rénales avaient des cycles réguliers [31].

Nos résultats diffèrent de la littérature par rapport aux pourcentages de patientes aménorrhéiques. En effet, dans notre étude, 37% des patientes greffées sans contraception sont aménorrhéiques contre 12% dans l'étude de Sokratis Stoumpos et al. Cependant, seulement 35 patientes nous ont fourni des informations sur leurs cycles menstruels. Nos résultats manquent donc de puissance. De plus, l'âge moyen des patientes aménorrhéiques est trop avancé, trop proche de l'âge moyen de la ménopause pour pouvoir conclure quant à l'impact potentiel d'une greffe d'organe(s) et des traitements immunosuppresseurs sur les cycles menstruels.

Peu d'études ont étudié les potentielles craintes des patientes vis-à-vis de la grossesse après une greffe d'organe(s). Dans notre étude et de façon probante, beaucoup de patientes greffées n'avaient pas de désir de grossesse par peur d'aggraver leur pathologie, leur état de santé ou par peur de transmettre leur pathologie. En effet, quasiment la moitié des patientes greffées ne souhaitaient pas de grossesse par peur d'aggraver leur pathologie.

Sur le plan contraceptif, la contraception hormonale semblait favorisée par les patientes de notre étude comparativement aux autres études. En effet, dans l'étude récente de Sokratis Stoumpos et al, 36% des patientes greffées utilisaient une contraception hormonale contre 47% dans notre étude [31]. Même conclusion avec l'étude de Lessan-Pezeshki M. et al publiée en 2004 (seulement 2% de la population utilisait une contraception hormonale) et avec l'étude de Rafie S. et al publiée en 2014 (6% des patientes greffées utilisaient une contraception hormonale par voie orale, contre 25% dans notre étude) [17; 35]. Nos résultats concernant l'utilisation du préservatif sont sensiblement peu différents des résultats de Rafie S. et al (14% contre 9% dans notre étude) mais différent des résultats de Lessan-Pezeshki M. et al (65% des patientes greffées utilisaient le préservatif comme moyen de contraception). Les patientes greffées avaient eu davantage recours à la stérilisation tubaire dans la littérature : 12% dans l'étude de Rafie S. et al, 22% pour Lessan-Pezeshki M. et al contre 1% dans notre étude).

Nous n'avons pas eu de données suffisantes pour évaluer le recours à la procréation médicalement assistée des patientes transplantées d'organe(s). En effet, seulement 3 patientes hypofertiles ont consulté pour une prise en charge mais 1 seule patiente a bénéficié d'une aide médicale à la procréation (actuellement en cours). Les deux autres

patientes n'ont pas donné d'information supplémentaire sur les raisons de cette absence de prise en charge.

Les associations de traitements dont bénéficiaient nos patientes étant trop variés, nous n'avons pas pu trouver de corrélation significative entre certains traitements immunosuppresseurs et de potentiels troubles de la fertilité.

F. Conclusion

Cette étude descriptive avait pour objectif principal d'étudier la fertilité des patientes après une transplantation d'organe(s) et notamment d'étudier l'impact potentiel de l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejet sur la fertilité.

Nous avons pu mettre en évidence un pourcentage plus important de FCS chez les patientes greffées d'organe(s) comparativement à la population générale. Parmi les patientes transplantées d'organe(s) ayant eu un désir d'enfant, 39,5% n'ont pas été enceintes. Ainsi, on a pu observer un taux important de patientes greffées n'ayant pas eu de GS malgré leur désir de maternité. Et, parmi ces patientes, très peu ont consulté pour une prise en charge adaptée, soit par manque d'informations soit par crainte d'aggraver leur état de santé. De plus, un important pourcentage de patientes greffées d'organe(s) évitaient une grossesse par peur d'aggraver ou de transmettre leur pathologie.

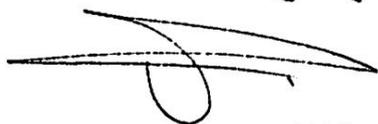
Afin de diminuer le nombre de patientes évitant une grossesse malgré leur désir de maternité, à cause de leurs incertitudes et de leurs craintes, nous pourrions envisager l'instauration de consultations spécialisées dédiées aux patientes greffées d'organe(s), à l'image de la consultation FEMINITUDE, créée en 2012 au CHU de Toulouse, consultation multidisciplinaire s'adressant aux femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'une pathologie cancéreuse. Le but de cette consultation multidisciplinaire serait en premier lieu de fournir aux patientes greffées d'organe(s) une information exhaustive quant à leur fertilité, la grossesse, les prises en charge existant en cas d'hypofertilité et de pouvoir échanger avec elles sur ces sujets.

Nous espérons par ce travail améliorer nos connaissances sur la fertilité des patientes transplantées d'organe(s). Toutefois, des études sur de plus grands effectifs seraient nécessaires afin d'obtenir des conclusions plus certaines. Nous pouvons pour la suite, envisager d'améliorer notre questionnaire, en étudiant notamment la quantité et la qualité de l'information reçue par les patientes greffées d'organe(s) concernant leur fertilité, et d'élargir son envoi à des patientes greffées d'organe(s) suivies par d'autres UTO.

Avis Favorable.

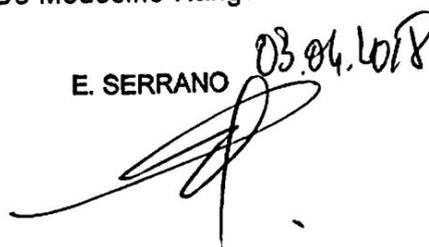
P. N. KAMAR

Président du Jury.



Professeur Nassim KAMAR
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, Avenue Jean Forthès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. : 05.61.32.23.35 - Fax : 05.61.32.39.89
N° RPPS 10002912698 N° Adeli 311101786

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO 03.04.2018


**Study relating to the fertility of women having
undergone organ(s) transplantation.
"FERTIGREFF"**

SUMMARY

Context : Organ transplantation remains the last alternative treatment in the event of the end stage failure of a vital organ, whose non replacement would lead to the death of the patient. Transplantation medicine has steadily increased in recent years and organ transplantation has seen major advances in surgery and medicine. Improvement of the survival of transplant female patients leads to pay particular attention to their quality of life and in particular to their fertility.

Aim: We tried to study the impact of organ transplantation, and especially the impact of the immunosuppression induced by anti-rejection treatments, on the fertility of female transplant patients. This, in order to improve our understanding of the fertility of immunosuppressed female transplant patients and their chance of getting pregnant, and to provide them with adequate information and support.

Material and methods: We performed a retrospective descriptive and monocentric study. An anonymous questionnaire was mailed to alive female patients who had agreed to take part to this study. These patients were 18 and over, had undergone organ(s) transplantation before the age of 40, and were followed by the CHU's Organ Transplantation Unit of Toulouse. This questionnaire aimed to study their fertility before and after the organ(s) transplantation.

Results: We were able to obtain 89 questionnaires out of 269 eligible patients. Before transplantation, 26% of patients who had had a desire of pregnancy were not pregnant, compared to 39.5% after the transplantation. The prevalence of transplant patients wanting to have a child, who had one or more spontaneous pregnancy (ies) is 60.5%. The spontaneous miscarriage rate was 36 % before transplantation, compared to 31% for transplant patients.

Conclusion: We were able to demonstrate a higher percentage of spontaneous miscarriage in transplant patients compared to the general population. A large percentage of transplant patients are obviously afraid of being pregnant because they fear an aggravation of their pathology and their personal health. It may be necessary to set up a multidisciplinary consultation dedicated to these patients in order to provide them with all the necessary information about their fertility, answer their questions about pregnancy and thus optimize their support.

Bibliographie

1. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organe_s_et_de_tissus.pdf
2. Stora C, Epelboin S, Devouche E, Matheron S, Epelboin L, Yazbeck C, Damond F, Longuet P, Dzineku F, Rajguru, M, Delaroche L, Mandelbrot L, Luton D, Patrat C. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril* 2016 May;105(5):1193-1201.
3. Bramham K. Pregnancy in Renal Transplant Recipients and Donors. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):370-377.
4. Candido C, Cristelli MP, Fernandes AR, Lima AC, Viana LA, Sato JL, Sass N, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications. *J Bras Nefrol*. 2016 Dec;38(4):421-426
5. Kleinclauss F, Timsit MO, Thuret R. Sexuality, fertility and pregnancy after kidney transplantation. *Prog Urol*. 2016 Nov;26(15):1122-1131.
6. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatol*. 2013;65:206–10. doi: 10.1002/art.37719.
7. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, Le Guillou AC, Yakoub-Agha I, Dharancy S, Noel C, Vantyghem MC. Orphanet J Rare Dis. Immunosuppressive drugs and fertility. 2015 Oct 21;10:136.
8. Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant*. 2013;13:1383–9.
9. Alfadhli E, Koh A, Albaker W, Bhargava R, Ackerman T, McDonald C, Ryan EA, Shapiro AM, Senior PA. High prevalence of ovarian cysts in premenopausal women receiving sirolimus and tacrolimus after clinical islet transplantation. *Transpl Int*. 2009;22:622–5.
10. Cure P, Pileggi A, Froud T, Norris PM, Baidal DA, Cornejo A, Hafiz MM, Ponte G, Poggioli R, Yu J, Saab A, Selvaggi G, Ricordi C, Alejandro R. Alterations of the female reproductive system in recipients of islet grafts. *Transplantation*. 2004;78:1576–81.
11. Carta P, Caroti L, Zanazzi M. Pregnancy in a kidney transplant patient treated with everolimus. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:329.
12. Zhang X, Li L, Xu J, Wang N, Liu W, Lin X, Fu YC, Luo LL. Rapamycin preserves the follicle pool reserve and prolongs the ovarian lifespan of female rats via modulating mTOR activation and sirtuin expression. *Gene*. 2013;523:82–7.

13. Delesalle AS, Robin G, Provôt F, Dewailly D, Leroy-Billiard M, Peigné M. Impact of end-stage renal disease and kidney transplantation on the reproductive system. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015 Jan;43(1):33-40.
14. Pietrzak, M. Wielgos, P. Kaminski, Z. Jabiry-Zieniewicz, K. Bobrowska. Menstrual cycle and sex hormone profile in kidney-transplanted women. *Neuro Endocrinol Lett*, 27 (1–2) (2006).
15. N.C. Douglas, M. Shah, M. Shah, M.V. Sauer. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. *Semin Perinatol*, 31 (6) (2007).
16. J.-H. Kim, C.-J. Chun, C.-M. Kang, J.-Y. Kwak. Kidney transplantation and menstrual changes. *Transplant Proc*, 30 (7) (1998), pp. 3057-3059.
17. M. Lessan-Pezeshki, S. Ghazizadeh, M.R. Khatami, M. Mahdavi, E. Razeghi, S. Seifi, et al. Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc*, 36 (5) (2004), pp. 1405-1406.
18. J.M. Kim, R.K. Song, M.-J. Kim, D.Y. Lee, H.R. Jang, C.H.D. Kwon, Huh WS, Kim GS, Kim SJ, Choi DS, Joh JW, Lee SK, Oh HY. Hormonal differences between female kidney transplant recipients and healthy women with the same gynecologic conditions. *Transplant Proc*, 44 (3) (2012), pp. 740-743.
19. N.C. Douglas, M. Shah, M. Shah, M.V. Sauer. . *Semin Perinatol*, 31 (6) (2007), pp. 332-338.
20. J.E. Murray, D.E. Reid, J.H. Harrison, J.P. Merrill. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med*, 269 (1963), pp. 341-343.
21. G.M. Lockwood, W.L. Ledger, D.H. Barlow. Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 10 (6) (1995), pp. 1528-153.
22. S. Ghazizadeh, M. Lessan-Pezeshki, M.R. Khatami, M. Mahdavi-Mazdeh, M.R. Abbasi, J. Azmandian, *et al*. Infertility among female renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transplant*, 18 (3) (2007), pp. 387-390.
23. A. Fichez, C. Labrousse, C. Fromajoux, A. Bordes, S. Hadj, P. Audra, *et al*. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a pancreas-kidney recipient. *Fertil Steril*, 90 (3) (2008), p. 849.
24. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
25. Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Armenti VT. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transpl*. 2013;23:153–7.

26. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Feb 15;12(1):35.
27. Novartis. Votubia (everolimus). Summary of Product Characteristics. 2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25054>. Accessed 9 Nov 2016
28. Cure P, Pileggi A, Froud T, *et al.* Alterations of the female reproductive system in recipients of islet grafts. *Transplantation* 2004 ; 78 : 1576–1581.
29. Braun M, Young J, Reiner CS, *et al.* Ovarian toxicity from sirolimus. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1062–1064.
30. Greenland C, Delsol G, Payrastra B. La kinase FRAP/mTOR : une nouvelle cible dans le traitement des cancers dépendants de la voie PI3-kinase/PTEN. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 137–139.
31. Sokratis Stoumpos, Jennifer Lees, Paul Welsh, Martin Hund, Colin C Geddes, Scott M Nelson, Patrick B Mark. The utility of anti-Müllerian hormone in women with chronic kidney disease, on haemodialysis and after kidney transplantation. *Reprod Biomed Online.* 2018 Feb;36(2):219-226.
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. RCOG guideline n° 25. London: RCOG Press; 2006.
33. Blohm F., Friden B., Milson I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population *BJOG* 2008 ; 115 : 176-182.
34. Gill J.S., Zalunardo N., Rose C., and Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1541–1549.
35. Rafie S, Lai S, Garcia JE, Mody SK. Contraceptive use in female recipients of a solid-organ transplant. *Prog Transplant.* 2014 Dec;24(4):344-8.
36. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>
37. Olivier Boyer, Serge Jacquot. Physiologie et physiopathologie des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ Physiology and pathophysiology of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Hématologie* 2006 ; 12 (3) : 164-7.
38. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/transplantation-organes>
39. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html>
40. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=7>
41. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16480.pdf>

42. <https://greffondespoir.wordpress.com/rejet-de-greffe-1/>
43. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosupresseurs-les-points-essentiels>
44. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>
45. http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/08-CMH_M1_2009.pdf
46. <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter10.htm>
47. http://l2bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/rono_cours_3_.pdf
48. https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402911528
49. Philippe Le Bouteiller et Julie Tabiasco. Immunologie de la grossesse : faits nouveaux. Immunologie. Volume 22, numéro 8-9, août–septembre 2006.
50. Immunologie de la Gestation. UE Médecine et Biologie de la Reproduction. Dr Emmanuel TREINER. Laboratoire d'Immunologie CHU Rangueil.
51. Le Bouteiller P, Pröll J. Immunologie placentaire : le fœtus face à un double défi. Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2001 ; 57 : 9-17.
52. http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_128/site/html/cours.pdf
53. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_activite-greffes-organes-2016_agence-biomedecine.pdf
54. <http://www.chu-toulouse.fr/-la-greffe-au-chu-de-toulouse->
55. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html>
56. <http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/campus-numeriques/maieutique/UE-immunologie/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilité.pdf>
57. Sarah A. Robertson, Min Jin, Danqing Yu, Lachlan M. Moldenhauer, Michael J. Davies, M. Louise Hull, and Robert J. Norman. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. Human Reproduction, Vol.31, No.10 pp. 2164–2173, 2016.
58. http://www.sfndt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2003/2003_22.pdf

59. Mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte. Marcelo de Carvalho Bittencourt, Christophe Baron, Gilles Blanco, Myriam Labalette, Hélène Moins Teisserenc Ghislaine Sterkers, Pierre Tiberghien.
60. Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, et al. Decidual and peripheral blood CD4+ CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 2004 ; 10 : 347-53.
61. Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, Norman RJ. Corticosteroid therapy in assisted reproduction - immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod* 2016;31: 2164-2173.

Annexes

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST I

Président : M. Philippe RUSCH - Vice-Présidente : Mme Isabelle GRANGE - Secrétaire : Mme Anne GROSSELIN - Trésorier : Pr Frédéric ROCHE

Date du comité	15/05/2017	Référence CPP	2017-27
----------------	------------	---------------	---------

Projet relatif à	PROJET DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ET DE TYPE NON INTERVENTIONNELLE QUI NE COMPORTE AUCUN RISQUE NI CONTRAINTE (Article L.1121-1, 3° CSP)		
Réception datée du	02/05/2017		
Demande d'avis concernant un	PROJET INITIAL		
Dans le cadre d'une	Première soumission		
Documents concernés	Protocole	Version 3	31/05/2017
	Notices d'information et de non-opposition	Version 3	31/05/2017
	Résumé du protocole	Version 3	31/05/2017
	Questionnaire aux personnes soumise à la recherche	Version 2	27/03/2017

Numéro EudraCT ou ID RCB	2017-A00913-50	Réf. Promoteur	Code RC31/17/0092
Titre du projet	ETUDE RELATIVE A LA FERTILITE DES FEMMES AYANT BENEFICIE D'UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE - FERTIGREF		
Promoteur	CHRU DE TOULOUSE		
Investigateur	Dr PARINAUD		

Avis du comité après examen, réexamen ou prise en compte des réserves mineures émises lors de la délibération initiale	Conformément à l'Article L 1123-7, le comité a adopté la délibération suivante :	
	AVIS FAVORABLE	
	Article R.1123-26 (modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 9) Si, dans le délai de deux ans suivant l'avis du CPP, la recherche biomédicale n'a pas débuté, cet avis devient caduc (Cf date ci-contre) : Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.	26/06/18

Ont participé à la délibération	Membres du comité	Titulaires	Suppléants
1er collègue	Qualifiés en recherche biomédicale	Dr. P. FOURNEL	
			Dr. C. BERGER
	Compétents en biostatistique ou épidémiologie	M. P. RUSCH	
	Médecins généralistes	Mme I. CARRIERE	
	Pharmaciens	M. X. SIMOENS	
2ème collègue	Infirmiers	M. M. BERNAUD	
	Compétents en questions éthiques	Mme C. SOLER	
	Psychologues	Mme MAUCHAND	
	Travailleurs sociaux	Mme I. RAMOS	
	Juristes	Mme. I. GRANGE	
Représentants d'associations agréées de malades et usagers du système de santé		M. FAISAN	
		M. G. BERNE	

A Saint-Etienne, le 26/06/17

Le Président - M. Philippe RUSCH



HOPITAL RANGUEIL-LARREY

1, avenue Jean-Poulhès
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9

PÔLE 32

**DEPARTEMENT DE NEPHROLOGIE
ET DE TRANSPLANTATION D'ORGANES (DNT0)**

Pr. Nassim KAMAR

Coordonnateur

Téléphone 05 61 32 23 35 ou 2 25 84

Télécopie 05 61 32 28 64

Pr. Dominique CHAUVEAU

Coordonnateur Adjoint

Téléphone 05 61 32 32 79 ou 2 32 83

Télécopie 05 61 32 23 51

Dr. Stanislas FAGUER

*Maître de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier*

Dr. Asma ALLAL

Dr. Pauline BERNADET MONROZIES

Dr. Olivier COINTAULT

Dr. Arnaud DEL BELLO

Dr. Laura ESPOSITO

Dr. Joëlle GUITARD

Dr. Anne Laure HEBRAL

Dr. Antoine HUART

Dr. Laurence LAVAYSSIERE

Dr. Nathalie LONGLUNE

Dr. Marie-Béatrice NOGIER

Dr. David RIBES

Dr. Bruno SEIGNEURIC

Praticiens Hospitaliers

Dr. Gaëlle DORR

Dr. Inès FERRANDIZ

Dr. David MILONGO

Dr. Olivier ROQUES

Chefs de Clinique

Dr. Amandine CROS

Dr. Fabien PARAZOLS

Assistants Partagés

Dr. Florence AULAGNON

Assistante Spécialiste

Secrétariat Centre de Référence

Maladies Rénales Rares

Téléphone 05 61 32 32 83

Télécopie 05 61 32 23 51

Secrétariat Dialyse Larrey

Téléphone 05 67 77 18 88

ou 7 18 90 ou 7 18 83

Télécopie 05 67 77 14 66

Secrétariat Dialyse Rangueil

Téléphone 05 61 32 22 07

Télécopie 05 61 32 28 64

Secrétariat Plasmaphérèse

Téléphone 05 61 32 32 81

Télécopie 05 67 77 14 66

Secrétariat Néphrologie

Téléphone 05 61 32 32 82

ou 2 32 83 ou 2 32 88

Télécopie 05 61 32 23 51

Téléphone 05 61 32 26 71

Télécopie 05 61 32 28 64

Secrétariat Réanimation

Téléphone 05 61 32 26 71

Télécopie 05 61 32 28 64

Secrétariat Transplantation

Téléphone 05 61 32 26 84

ou 2 25 84 ou 2 23 35

Téléphone 05 61 3 2 35 51

ou 2 26 71 ou 2 22 07

Télécopie 05 61 32 28 64

NEPHROLOGIE H24

Téléphone 05 61 32 37 52

TRANSPLANTATION H24

Téléphone 05 61 32 35 11

Toulouse le 31/05/2017,

Chère Madame,

Vous avez été prise en charge au CHU de Toulouse dans le cadre d'une pathologie bien spécifique.

Le traitement associé à cette pathologie est indispensable pour vous mais peut avoir des effets secondaires et entraîner des modifications hormonales. Vous avez débuté ce traitement à un âge ou vous étiez (ou êtes toujours) en âge de procréer.

Dans ce contexte, une étude pour évaluer les effets potentiels de ce traitement sur la fertilité et la possibilité d'avoir des bébés est actuellement en cours au CHU de Toulouse au sein de l'équipe spécialisée dans la fertilité. Cette étude basée sur la réponse à un questionnaire simple et rapide (5min maximum) est proposée à l'ensemble des femmes ayant été prises en charge au CHU de Toulouse dans le même contexte que vous. Nous espérons que cela nous permettra de mieux évaluer, et à terme de mieux prendre en charge cette problématique.

Nous vous adresserons une notice d'information plus détaillée ainsi que le questionnaire dans un second temps. Il n'y a aucune obligation de participer à cette étude. Vous êtes libre de répondre ou non à ce questionnaire. Cela ne changera aucunement votre prise en charge et/ou votre suivi au sein du CHU de Toulouse.

Si vous répondez et renvoyez le questionnaire cela vaudra pour votre non opposition à la participation à cette étude.

Nous restons disponibles pour tous renseignements. Vous pouvez joindre par mail le médecin porteur de cette étude à l'adresse mail suivante : parinaud.j@chu-toulouse.fr

Je vous prie de croire en l'expression de mes sentiments dévoués,

Professeur Nassim KAMAR
CHU Rangueil



NOTE D'INFORMATION

ÉTUDE RELATIVE A LA FERTILITE DES FEMMES AYANT BENEFICIE D'UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE « FERTIGREFF »

*Investigateur : Pr Jean PARINAUD : Groupe de Médecine de la Reproduction , Hôpital Paule de Viguier
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE CEDEX 9*

Etablissement promoteur de la recherche: CHU de Toulouse Hôtel Dieu 2 rue Viguerie TSA 80035 31059 Toulouse cedex 9

Madame,

Nous vous proposons de participer à une étude sur la fertilité des patientes transplantées hépatiques, rénales, cardiaques, pancréatiques ou pulmonaires. Il s'agit d'un travail collaboratif entre l'Unité de Transplantation d'Organe, le service d'Immunologie et le département de Médecine de la Reproduction du CHU de Toulouse. La participation à cette étude est libre. Un refus de participation n'entraînera aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle et les relations avec l'équipe médicale.

Il existe, à ce jour, peu de données sur la fertilité des femmes transplantées. Nous aimerions, grâce à vos réponses au questionnaire ci-joint, essayer de progresser dans ce domaine afin de délivrer une information juste et de proposer une prise en charge gynécologique adaptée chez les femmes transplantées.

Soyez certaine, Madame, que ces informations seront utilisées à bon escient et dans le but de faire progresser les connaissances concernant votre pathologie.

Vous trouverez ci-joint un questionnaire relatif à votre fertilité. Vous trouverez également une enveloppe affranchie et pré-remplie afin de nous renvoyer le questionnaire si vous acceptez de participer à l'étude.

Vous avez bien entendu le droit d'être tenue informée des résultats globaux de l'étude.

Vous avez bien noté que votre droit d'accès et de rectification prévu conformément à la loi Informatique et des Libertés (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 *modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016*) pourra s'exercer à tout moment auprès du Pr Jean PARINAUD service de la médecine de la reproduction du CHU de Toulouse (Tel : 05 67 77 10 02).

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission et à l'utilisation des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes « SUD EST 1 » en date du

Votre médecin (Pr Parinaud Jean, Tél : 05 67 77 11 02) est à votre disposition pour vous apporter toutes les précisions complémentaires que vous souhaitez.

Nous vous remercions pour votre participation et restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Professeur Nassim KAMAR
Unité de Transplantation d'Organe
CHU Rangueil

Professeur Jean PARINAUD
Médecine de la Reproduction
Hôpital Paule de Viguier

Docteur Emmanuel TREINER
Service d'Immunologie
CHU Rangueil

Vos contacts dans l'étude

Pour toute question concernant l'étude et le remplissage des questionnaires, n'hésitez pas à nous contacter.

Clémence DUFOND, interne en gynécologie médicale, Tel 06 47 29 60 92

Pr Jean PARINAUD, professeur des universités, Tel 05 67 77 11 02

Célia BETTIOL, attachée de recherche clinique, Tel 05 67 77 13 87

Médecine de la reproduction, hôpital Paule de Viguier, 330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9

QUESTIONNAIRE RELATIF A L'ETUDE DE LA FERTILITE CHEZ LES PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UNE TRANPLANTATION D'ORGANE

INFORMATIONS GENERALES

Année de naissance

Profession

Niveau d'étude

Collège (avant seconde) CAP ou BEP ou lycée sans bac Bac Bac+2 > Bac+2

VOTRE TRANSPLANTATION D'ORGANE

A quel âge avez-vous été greffée ? Depuis combien de temps avez-vous été greffée ? (en années) :

De quel type de greffe avez-vous bénéficié ? (plusieurs réponses possibles)

Pulmonaire Hépatique Rénale Cardiaque Pancréatique

Suite à quelle pathologie ?

Quel traitement avez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

Neoral Prograf Advagraf Envarsus Certican
 Rapamune Belatacept Cellcept Myfortic Imurel
 Cortancyl

AVANT VOTRE TRANSPLANTATION

Statut marital : Célibataire En couple

Aviez-vous eu un désir de grossesse ? Oui Non

○ Si non pourquoi ?

Vous n'étiez pas en couple Pas de désir de parentalité au sein du couple Peur d'aggraver votre pathologie

Peur de la transmission de votre pathologie Pas d'accord médical pour une grossesse Autre

Si autre :

○ Si Oui,

▪ Aviez-vous déjà été enceinte sans traitement? Non Oui

○ Si oui,

Nombre de grossesses :

Nombre de fausses couches :

Nombre d'IVG :

Nombre d'interruptions médicales de grossesse :

Nombre d'accouchements :

Nombre d'enfants :

○ Si vous n'aviez pas obtenu de grossesse spontanée :

○ Combien de temps aviez-vous essayé (en mois) ?

○ Aviez-vous consulté pour une prise en charge ?

Non Oui

- Si Non, pourquoi ?

- Si Oui, quel diagnostic avait été posé concernant votre infertilité

Anomalie tubaire Trouble de l'ovulation Origine masculine Infertilité inexplicée

- Si Oui, aviez-vous bénéficié d'une aide médicale à la procréation ?

Non pourquoi ?

Oui , veuillez merci de remplir le tableau suivant

Type de traitement	Nombre de tentatives	Nombre de grossesses débutantes	Nombre de fausses couches	Nombre de grossesses extra-utérines	Nombre d'interruptions médicale de grossesses	Nombre d'accouchements	Nombre d'enfants vivants
Clomid							
Stimulations ovariennes simples							
Inséminations artificielles							
FIV							
ICSI							

FIV : Fécondation in Vitro ; ICSI : FIV avec micro-injection de spermatozoïde

DEPUIS VOTRE TRANSPLANTATION

Statut marital : Célibataire En couple

Sur le plan gynécologique :

1. **Etes-vous réglée ?** Non Oui

Si non : Avez-vous déjà eu des règles? Non Oui ; Si oui, à quel âge se sont-elles arrêtées ?

Si oui, comment sont vos cycles ? (1 Cycle = délai entre le 1^{er} jour des règles et le 1^{er} jour des règles suivantes)

Réguliers Irréguliers

Nombre minimal de jours entre chaque cycle : Nombre maximal de jour entre chaque cycle :

2. **Avez-vous une contraception ?**

Non Oui : laquelle ?

Contraception orale

DIU au cuivre

DIU Mirena ou Jaydess

Implant sous-cutané

Anneau vaginal/Patch cutané

Préservatifs

3. **Avez-vous eu un désir de grossesse ?**

Oui

Non

o Si non pourquoi ?

Vous n'êtes pas en couple

Pas de désir de parentalité au sein du couple

Peur d'aggraver votre pathologie

Peur de la transmission de votre pathologie

Pas d'accord médical pour une grossesse

Autre

Si autre :

o Si Oui,

▪ Avez-vous déjà été enceinte sans traitement? Non Oui

o Si oui,

Nombre de grossesses :

Nombre de fausses couches :

Nombre d'IVG :

Nombre d'interruptions médicales de grossesse :

Nombre d'accouchements :

Nombre d'enfants :

o Si vous n'avez pas obtenu de grossesse spontanée :

o Combien de temps avez-vous essayé (en mois) ?

o Avez-vous consulté pour une prise en charge ?

Non Oui

- Si Non, pourquoi ?

- Si Oui, quel diagnostic a été posé concernant votre infertilité

Anomalie tubaire

Trouble de l'ovulation

Origine masculine

Infertilité inexplicée

- Si Oui, avez-vous bénéficié d'un traitement de l'infertilité ?

Non pourquoi ?

Oui , veuillez merci de remplir le tableau ci-dessous

Quel a été le délai entre l'arrêt de la contraception et la prise en charge de votre infertilité (en mois) ?

Type de traitement	Nombre de tentatives	Nombre de grossesses débutantes	Nombre de fausses couches	Nombre de grossesses extra-utérines	Nombre d'interruptions médicale de grossesses	Nombre d'accouchements	Nombre d'enfants vivants
Clomid							
Stimulations ovariennes simples							
Inséminations artificielles							
FIV							
ICSI							

Merci pour votre temps

TITRE EN ANGLAIS : Study related to fertility of women who benefited from an organ transplant :
“FERTIGREFF”

AUTEUR : Clémence Dufond

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Fertilité, transplantation d'organe, immunosuppression, grossesse, procréation médicalement assistée, désir de grossesse.

Context : Organ transplantation remains the last alternative treatment in the event of the end stage failure of a vital organ, whose non replacement would lead to the death of the patient. Transplantation medicine has steadily increased in recent years and organ transplantation has seen major advances in surgery and medicine. Improvement of the survival of transplant female patients leads to pay particular attention to their quality of life and in particular to their fertility.

Aim: We tried to study the impact of organ transplantation, and especially the impact of the immunosuppression induced by anti-rejection treatments, on the fertility of female transplant patients. This, in order to improve our understanding of the fertility of immunosuppressed female transplant patients and their chance of getting pregnant, and to provide them with adequate information and support.

Material and methods: We performed a retrospective descriptive and monocentric study. An anonymous questionnaire was mailed to alive female patients who had agreed to take part to this study. These patients were 18 and over, had undergone organ(s) transplantation before the age of 40, and were followed by the CHU's Organ Transplantation Unit of Toulouse. This questionnaire aimed to study their fertility before and after the organ(s) transplantation.

Results: We were able to obtain 89 questionnaires out of 269 eligible patients. Before transplantation, 26% of patients who had had a desire of pregnancy were not pregnant, compared to 39.5% after the transplantation. The prevalence of transplant patients wanting to have a child, who had one or more spontaneous pregnancy (ies) is 60.5%. The spontaneous miscarriage rate was 36 % before transplantation, compared to 31% for transplant patients.

Conclusion: We were able to demonstrate a higher percentage of spontaneous miscarriage in transplant patients compared to the general population. A large percentage of transplant patients are obviously afraid of being pregnant because they fear an aggravation of their pathology and their personal health. It may be necessary to set up a multidisciplinary consultation dedicated to these patients in order to provide them with all the necessary information about their fertility, answer their questions about pregnancy and thus optimize their support.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD

Etude relative à la fertilité des femmes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe(s) "FERTIGREFF"

AUTEUR : Clémence Dufond

RÉSUMÉ

Contexte : La greffe d'organe reste le traitement de dernier recours face à la défaillance terminale d'un organe vital dont le non remplacement condamnerait le patient. L'activité de greffe n'a cessé d'augmenter ces dernières années et la transplantation d'organes a connu des avancées majeures en chirurgie et médecine. L'amélioration de la survie des patientes greffées amène à porter une attention particulière sur la qualité de vie des patientes greffées et notamment sur leur fertilité.

Objectif : Nous avons cherché à étudier l'impact de la greffe d'organe et notamment de l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejet sur la fertilité de patientes greffées d'organe(s). Ceci, dans le but d'améliorer nos connaissances sur la fertilité et les possibilités de grossesse des femmes transplantées immunodéprimées afin de leur apporter une information et une prise en charge adéquates.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective déclarative descriptive et unicentrique. Un questionnaire anonyme a été adressé par courrier aux patientes vivantes, âgées de 18 ans et plus, ayant bénéficié d'une transplantation d'organes avant l'âge de 40 ans, suivies au sein de l'unité de transplantation d'organes du CHU de Toulouse et ayant consenti à participer à l'étude. Ce questionnaire visait à étudier leur fertilité avant et après la greffe d'organe(s).

Résultats : sur les 269 patientes éligibles, nous avons pu obtenir 89 questionnaires. Avant la transplantation, 26% des patientes qui avaient eu un désir de grossesse n'ont pas été enceintes contre 39,5% après la greffe. La prévalence de patientes greffées avec un désir d'enfant ayant eu une ou plusieurs grossesse(s) spontanée(s) est de 60,5%. On note un taux de FCS de 36% avant la transplantation contre 31% chez les patients greffées.

Conclusion : Nous avons pu mettre en évidence un pourcentage plus important de FCS chez les patientes greffées d'organe(s) comparativement à la population générale. De façon probante, un pourcentage important de patientes greffées d'organe(s) ont peur d'être enceinte car elles craignent l'aggravation de leur pathologie et de leur état de santé. Une consultation multidisciplinaire dédiée à ces patientes pourrait être nécessaire à instaurer afin de leur apporter toutes les informations nécessaires concernant leur fertilité, répondre à leurs questions sur la grossesse et ainsi optimiser leur prise en charge.

TITRE EN ANGLAIS : Study related to fertility of women who benefited from an organ transplant : "FERTIGREFF"

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Fertilité, transplantation d'organe, immunosuppression, grossesse, procréation médicalement assistée, désir de grossesse.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse
Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD