

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

**GROSSESSES APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU  
LE 10 MAI 2017  
PAR

LAPLACE Marina Christiane

Née le 27/04/1993 à Strasbourg

Directeur de mémoire : Dr Bruno LIOURE  
Codirectrice du mémoire : Mme Henriette WALTHER

## Attestation d'authenticité

Je, soussigné : (nom et prénom).....

Étudiant(e) de : (année de formation).....

Établissement : École de Sages-Femmes de Strasbourg.....

Certifie que le document soumis ne comporte aucun texte ou son, aucune image ou vidéo copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources selon les normes de citation universitaires.

Fait à ..... le.....

Signature de l'étudiant(e).

Tout plagiat réalisé par un étudiant constitue une fraude au sens du décret du 13 juillet 1992 relatif à la procédure disciplinaire dans les Établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel. La fraude par plagiat relève de la compétence du Conseil de discipline de l'École de Sages-Femmes. En général la sanction infligée aux étudiants qui fraudent par plagiat s'élève à un an d'exclusion de tout établissement d'enseignement supérieur.

Tout passage ou schéma copié sans qu'il soit fait explicitement référence aux sources, selon les normes de citation universitaires, sera considéré par le jury ou le correcteur comme plagié.

## Remerciements

J'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce mémoire.

En premier lieu je remercie Dr Bruno LIOURE, praticien hospitalier à l'unité de greffe au service d'hématologie adulte de Hautepierre, pour avoir accepté d'être mon directeur de mémoire, ainsi que pour sa disponibilité et le temps qu'il a consacré à l'élaboration de ce mémoire, en dépit de son emploi du temps chargé.

Je remercie aussi Madame Henriette WALTHER, enseignante sage-femme à l'École de Sages-Femmes de Strasbourg, pour son aide, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Merci à mes parents pour leur amour, leur présence, leur patience, leur écoute et leur soutien sans failles.

Je remercie aussi Johanna, Eva, Marc et Guillaume pour leur soutien quotidien et la belle fratrie que nous formons.

Merci à Gautier pour ses relectures et sa présence.

Merci à Lisa pour notre amitié extraordinaire.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont encouragée et soutenue dans mes études et dans la réalisation du mémoire.

## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Liste des abréviations.....   | 2  |
| I. Introduction.....  | 3  |
| II. Matériel et méthodes.....   | 9  |
| III. Résultats.....   | 11 |
| 1. Deux patientes traitées pour une aplasie médullaire.....                           | 12 |
| 2. Trois patientes allogreffées pour une leucémie aiguë myéloïde.....                 | 15 |
| 3. Une patiente allogreffée pour une leucémie aiguë lymphoïde.....                    | 21 |
| IV. Discussion.....   | 26 |
| 1. Biais liés à la revue de dossiers.....   | 26 |
| 2. Impact des traitements et des conditionnements pré-greffe sur la fertilité.....    | 27 |
| 3. Rôle de la maladie du greffon contre l'hôte dans les infertilités post-greffe..... | 33 |
| 4. Mesures de préservation de la fertilité avant un traitement gonadotoxique.....     | 34 |
| 5. Complications obstétricales dues aux traitements et conditionnements.....          | 37 |
| 6. Particularité des aplasies médullaires.....  | 43 |
| 7. Devenir des enfants.....   | 44 |
| V. Conclusion.....  | 45 |
| VI. Bibliographie.....  | 48 |

## Liste des abréviations

Ara-C : Cytarabine

CGR : concentré de globules rouges

CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CT : chimiothérapie

FCS : fausses-couches spontanées

FIV : fécondation in vitro

GEU : grossesse extra-utérine

GVH : graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

GVL : graft versus leukemia (réaction du greffon contre la maladie)

HSC : hystérocopie

ICT : irradiation corporelle totale

IOP : insuffisance ovarienne prématurée

LAL : leucémie aiguë lymphoïde

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LMC : leucémie myéloïde chronique

MAP : menace d'accouchement prématuré

MIV : maturation in vitro

NPP : non progression de la présentation

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PE : pré-éclampsie

PF : préservation de la fertilité

PMA : procréation médicalement assistée

PTI : purpura thrombotique immunologique

RC : rémission complète

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SAA : severe aplastic anemia (aplasie médullaire)

SAL : sérum anti-lymphocytaire

SIG : surveillance intensive de grossesse

TBI : total body irradiation (irradiation corporelle totale)

THS : traitement hormonal substitutif

## I. Introduction

La survie à long terme des patients ayant eu recours à une allogreffe de moelle osseuse a augmenté ces dernières années, impliquant la nécessité de tenir compte davantage des effets indésirables à long terme, ainsi que de leur prévention et leur traitement, pour optimiser la qualité de vie de ces patients (1).

L'allogreffe de moelle osseuse est une thérapeutique qui peut être proposée depuis 1968 en vue de traiter certaines hémopathies. Le nombre d'allogreffes de moelle ou plus généralement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) augmente régulièrement (environ 2000 / an en France actuellement).

Elle exigeait jusqu'à récemment une histocompatibilité, ou compatibilité « HLA », entre le donneur et le receveur, puisqu'il existe par définition une différence de patrimoine génétique entre eux. On observe depuis 2015 l'essor des greffes à partir de donneurs semi-compatibles (ou haplo-identiques), ce qui augmente considérablement les possibilités de trouver un donneur pour les patients. Concernant les hémopathies malignes, c'est historiquement une greffe allogénique myéloblastive qui était réalisée. Le protocole consiste à détruire les cellules hématopoïétiques de l'hôte et vise à supprimer les cellules tumorales résiduelles par l'administration d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie à forte intensité. Cette stratégie détruit également le système immunitaire du patient, qui est remplacé par celui du donneur, ce dernier possédant la faculté de lutter contre les cellules cancéreuses. Par cette approche, on stimule la réaction du greffon contre la tumeur (GVL), qui est la réaction que l'on cherche à provoquer avec une greffe allogénique. Les principaux risques liés à l'allogreffe sont la toxicité du protocole de conditionnement (chimiothérapie et/ou radiothérapie), les risques de rejet et la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). La réalisation de l'allogreffe implique donc l'administration au receveur d'un conditionnement qui permette l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon et la prévention du rejet de greffe, ainsi que la destruction de ses cellules hématopoïétiques visant à supprimer ses cellules tumorales.

L'indication d'une allogreffe est portée si le rapport bénéfice-risque de sa réalisation est favorable vis-à-vis des traitements conventionnels.

Ainsi, la plupart des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloblastique de l'adulte se la voient proposer si elle est réalisable, alors que les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ne sont greffés qu'en cas de maladie résistante ou de rechute.

Le conditionnement diffère selon l'hémopathie et l'âge du patient.

En effet, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), par exemple, résultent d'une prolifération clonale maligne de précurseurs myéloïdes anormaux, qui ont perdu totalement ou partiellement leur capacité à se différencier, et d'une altération de l'hématopoïèse normale. Le seuil diagnostique d'une LAM, fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comprend une infiltration de la moelle osseuse par des blastes non lymphoïdes dans une proportion de plus de 20 % (2). La recherche d'anomalies cytogénétiques et moléculaires est indispensable pour déterminer les facteurs pronostics et adapter les traitements. Seuls les patients atteints d'une LAM avec un mauvais pronostic sont des candidats à la greffe de moelle osseuse (3).

Chez le sujet jeune, le traitement est à visée curative et comporte successivement une phase d'induction, puis de consolidation et enfin d'intensification (2).

La chimiothérapie d'induction associe une anthracycline (Daunorubicine, Idarubicine ou Mitoxantrone) et l'Ara-C. L'anthracycline a pour but de détruire les cellules tumorales d'une part et de stimuler de façon indirecte le système immunitaire des patients en déclenchant une réaction immunitaire locale. En revanche, son efficacité dans le traitement du cancer est limitée par une toxicité cardiaque dose-dépendante et à doses cumulatives (4).

L'Ara-C, ou Cytarabine, est un antimétabolite spécifique de la phase S (phase de division cellulaire) du cycle cellulaire. C'est donc un agent anticancéreux, qui en s'incorporant à l'ADN à la place des nucléosides naturels, bloque la réplication de l'ADN et donc la division cellulaire des cellules cancéreuses, mais aussi de toutes les cellules à développement rapide comme les cellules de la moelle osseuse (5).

Après l'obtention d'une rémission complète (RC), les patients doivent recevoir un traitement de consolidation tel que de l'Ara-C à forte dose. Une allogreffe, constituant un traitement d'intensification, doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC et disposant d'un donneur HLA identique familial.

En effet, elle représente le traitement de post-induction le plus efficace pour prévenir la rechute (2, 6). La survie à 5 ans après allogreffe de moelle osseuse est de 50 à 70 % avec un taux de rechute de 15 à 20 % (3).

Parallèlement aux LAM, les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) forment un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, résultant de la prolifération médullaire d'un clone anormal de précurseurs lymphoïdes, s'accompagnant d'un arrêt de maturation cellulaire. Compte-tenu des deux types de lignées lymphoïdes, les leucémies peuvent provenir soit de la lignée B (80% des LAL), soit de la lignée T (20 % des LAL). Il existe également, plus rarement, des formes indifférenciées ou mixtes (7, 8). Le principe du traitement reste le même avec un traitement d'induction, puis un traitement de consolidation, et enfin d'entretien. Le but est d'obtenir deux phases qui caractérisent l'évolution sous traitement. La première est la phase d'induction, où l'on cherche à détruire massivement les cellules leucémiques, afin de reprendre une hématopoïèse à partir de cellules souches normales. La finalité de la phase d'induction est l'obtention d'une rémission complète, qui inaugure la deuxième phase du traitement (7).

La base du traitement d'induction consiste en la triple association de Vincristine (agent de chimiothérapie qui inhibe la polymérisation des microtubules lors de la mitose), de corticoïdes et d'anthracycline, à laquelle peut s'ajouter la L-asparaginase (qui induit une apoptose des lymphoblastes par accentuation du déficit en asparagine synthétase, nécessaire à la synthèse protéique), la Cytarabine et/ou le Cyclophosphamide (ou Endoxan®), un immunosuppresseur qui inhibe la transcription et la réplication de l'ADN en ajoutant des groupements alkyles à l'ADN (9, 10). À l'issue de cette chimiothérapie, une aplasie médullaire d'intensité variable est obtenue.

La deuxième phase du traitement comprend un traitement de consolidation, une prophylaxie neuro-méningée et un traitement d'entretien. Les traitements de consolidation et d'entretien servent à éradiquer les cellules leucémiques résiduelles et consistent en l'administration de chimiothérapies séquentielles peu aplasiantes en ce qui concerne la consolidation, et en l'administration de 6-mercaptopurine et de Méthotrexate pour l'entretien.



En tant qu'alternative thérapeutique au traitement d'entretien, l'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques est réalisée chez l'adulte en première rémission complète, s'il existe dans la fratrie un donneur HLA identique. Grâce au double effet du conditionnement cytoréducteur (chimiothérapie, parfois associée à une irradiation corporelle totale) et de l'immunothérapie active, due à l'effet anti-leucémique du greffon, des guérisons définitives peuvent être obtenues après allogreffe (7).

L'aplasie médullaire, en dernier exemple, est une affection hématologique rare, non maligne, caractérisée par une pancytopenie et une hypocellularité de la moelle osseuse.

Le traitement consiste en une greffe de moelle osseuse et en un traitement immunosuppresseur, avec des chances de survie jusqu'à 80-90 %. Les chances de survie sont optimales pour les allogreffes de moelle osseuse avec des frères et sœurs donneurs histocompatibles (11, 12).

Les aplasies médullaires nécessitent des doses de chimiothérapie moins importantes que les hémopathies malignes, comme il ne s'agit pas de détruire des cellules cancéreuses, mais de remplacer une moelle défectueuse.

Une insuffisance gonadique centrale (insuffisance gonadotrope) ou périphérique (insuffisance ovarienne prématurée ou ménopause précoce) constitue chez la femme une complication fréquente après greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette insuffisance gonadique est à l'origine de carence hormonale et d'infertilité (13). La chimiothérapie et la radiothérapie, qui font partie des conditionnements, réduisent le nombre et la taille des follicules et favorisent l'atrophie ovarienne. Elles peuvent engendrer une toxicité gonadique associée à des mutations génétiques au niveau des cellules germinales. La conséquence principale est de favoriser un état de pré-ménopause en induisant une aménorrhée. Même si la patiente retrouve des cycles normaux, cet état de pré-ménopause s'accompagne d'une baisse des réserves en follicules. Plus la patiente est jeune, plus elle a de chances d'avoir une fonction ovarienne préservée du fait d'une plus grande réserve en follicules primaires (14).

Outre les conséquences sur la fertilité, le conditionnement pré-greffe comprenant la radiothérapie peut également être à l'origine de complications obstétricales incluant les fausses-couches spontanées, le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré et le petit poids de naissance.

Outre la chimiothérapie, d'autres traitements spécifiques, qui sont utilisés pour des hémopathies spécifiques comme la leucémie myéloïde chronique (LMC) ou certains types de leucémie aiguë (promyélocytaire = LAM3), ont un effet tératogène (anti-tyrosine kinase pour la LMC, acide rétinoïque pour la LAM3), mais pas ou peu de retentissement sur la fertilité.

Un des rôles de l'hématologue est de préparer la patiente à une probable baisse de la fertilité liée au conditionnement. Pour cela il travaille en étroite collaboration avec les centres de préservation de la fertilité. Ces patientes y ont donc souvent recours. Les différentes mesures de préservation de la fertilité peuvent comprendre des traitements médicaux (analogues de la GnRH), des techniques dérivées de l'Assistance Médicale à la Procréation (vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire) et la cryopréservation de tissus ovariens (15).

Une grossesse peut être envisagée en moyenne deux ans après la fin de tout traitement ; un délai qui correspond en moyenne au retour des règles, s'il survient, et représente un recul raisonnable vis-à-vis des risques de rechute. Cependant, l'indication doit être validée conjointement par les hématologues et les obstétriciens.

Les grossesses après la prise de traitements lourds en vue d'une allogreffe pour soigner une hémopathie grave soulèvent nécessairement des questions éthiques. Les grossesses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont des événements exceptionnels et doivent être considérées comme des grossesses à risque, dont le suivi doit être exercé en consultation de grossesses pathologiques.

L'intérêt de notre travail réside dans la vérification de la nécessité de suivre ces grossesses de manière approfondie, tant sur le plan hématologique et obstétrical que sur le plan psychologique.

Quel est le pronostic périnatal des grossesses chez les patientes ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les vingt dernières années ?

Une des hypothèses est que les conditionnements en vue d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques entraînent une baisse de la fertilité.

Une deuxième hypothèse est que ces conditionnements entraînent également des complications périnatales lors des grossesses chez les patientes ayant bénéficié de cette greffe.

Enfin, nous cherchons à répondre à une dernière hypothèse selon laquelle le recours aux techniques de préservation de la fertilité avant l'administration du conditionnement permet aux patientes devant subir ces traitements gonadotoxiques de conserver la possibilité d'avoir une grossesse avec leurs propres ovocytes.

## II. Matériel et méthodes

Une approche globale du sujet a fait l'objet d'une revue de la littérature, à propos d'une problématique relativement récente et surtout très spécifique. Nous avons utilisé les références identifiées sur les bases de bibliographies trouvées sur des sites de recherche tels que PUBMED ou la BDSP. Les mots-clés permettant de choisir les articles étaient « allogreffe », « greffe allogénique », « cellules souches hématopoïétiques », « moelle osseuse », « allogeneic transplantation », « bone marrow », « hematopoietic stem cell transplantation », associés à « fertilité », « infertilité », « insuffisance gonadique », « fertility ».

Ont été inclus les articles traitant des différents conditionnements en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des femmes en âge de procréer et/ou chez des filles pré-pubères et de leur impact sur la fertilité et plus spécifiquement sur le déroulement des grossesses. Les articles se concentrant sur des hémopathies qui ne bénéficient pas d'allogreffe ont été exclus, ainsi que ceux traitant de femmes de plus de 40 ans, où il y aurait eu un biais supplémentaire quant à la difficulté d'obtenir une grossesse.

Une approche plus pratique et reflétant la réalité quotidienne s'est appuyée sur une revue de dossiers sur les patientes qui ont eu une grossesse après avoir été atteintes d'une hémopathie maligne et bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au service d'onco-hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Hautepierre à Strasbourg.

Ainsi, nous avons pu analyser le déroulement de leur grossesse en fonction des traitements qu'elles ont reçu suivant leur hémopathie et leur âge au moment de la greffe. Il s'agit donc d'une étude rétrospective sur des femmes en âge de procréer.

Nous avons sélectionné 77 dossiers de patientes entre 18 et 40 ans greffées après une hémopathie dans les 20 dernières années (entre 1995 et 2015). Nous avons choisi de limiter l'âge de procréation à 40 ans en raison de la baisse de fertilité naturelle et certaine à partir de cet âge-là.

Parallèlement il y a une étude en cours du European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) s'intitulant « Incidence and outcome of pregnancy following stem cell transplantation ». Cette étude évalue l'incidence et le devenir des grossesses après greffe de cellules souches hématopoïétiques au niveau européen et a donc recueilli les données du service d'onco-hématologie de Hautepierre. Nous nous sommes inspirés des questions des fiches patients de l'étude pour cibler nos recherches dans les dossiers des patientes ayant eu une grossesse après allogreffe au service de l'hôpital d'Hautepierre.

### III. Résultats

Parmi les 77 patientes sélectionnées, 33 (43%) de ces patientes présentaient une leucémie aiguë myéloïde (LAM), 11 (14%) une leucémie aiguë lymphoïde (LAL), 11 (14%) un lymphome de Hodgkin, 7 (9%) une LMC, 4 (5%) une aplasie médullaire, 2 (3%) un lymphome de Burkitt, 2 (3%) un lymphome malin non Hodgkinien (LMNH), 2 (3%) une LA biclonale, 2 (3%) une myélodysplasie, 1 (1%) un ostéosarcome, 1 (1%) un déficit immunitaire primaire (DIP) et une patiente (1%) a été greffée pour une anémie réfractaire avec un excès de blastes (Figure 1).

Nous souhaitons mettre en relation notre analyse de ces dossiers avec les données recueillies dans la littérature.

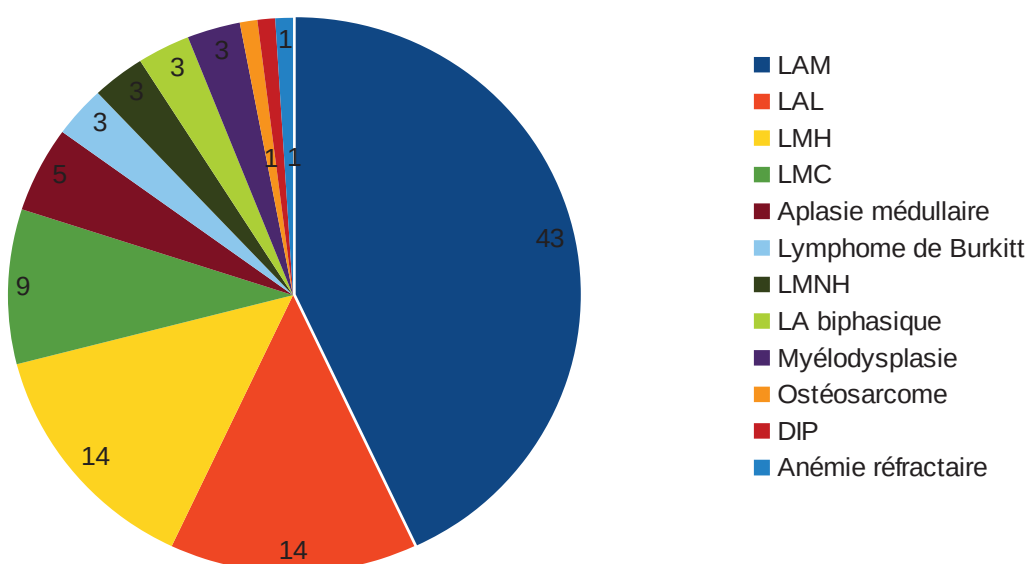


Figure 1 : Les hémopathies des 77 patientes en âge de procréer ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH à Haute-pierre (en %)

Parmi les 77 patientes allogreffées, 37 patientes (48%) sont décédées, dont 13 (35%) suite à une rechute, 20 (54%) suite à une GVH et 4 (11%) des suites de circonstances multifactorielles (Figure 2).

Parmi ces 77 patientes, 6 ont eu une grossesse entre 6 mois et 18 ans après leur allogreffe. Leurs dossiers hématologiques ont donné des renseignements sur leur hémopathie, leurs traitements avant la greffe et le déroulement pré- et post-greffe, alors que leurs dossiers gynécologiques et obstétricaux ont permis d'étudier le suivi gynécologique et le déroulement des grossesses et des accouchements.

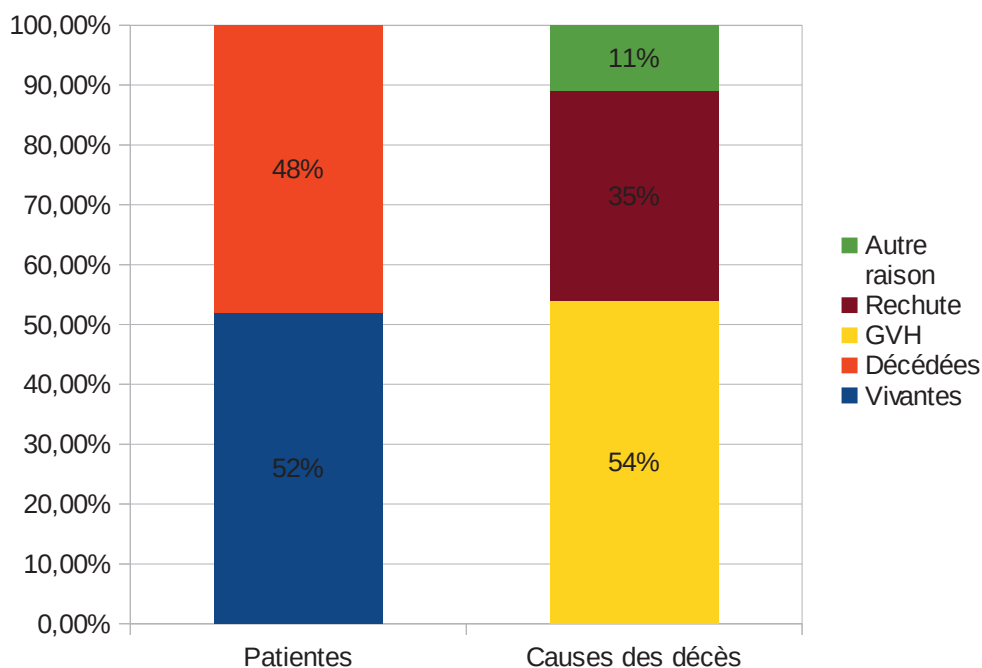


Figure 2 : Survie des patientes et causes des décès

## 1. Deux patientes traitées pour une aplasie médullaire

### **Patiente 1, Mme H. :**

#### Histoire de la maladie

- Âgée de 22 ans, primigeste, enceinte de 19 SA, elle consulte aux urgences pour nausées, vertiges et malaises. L'examen clinique met en évidence une pâleur cutanéomuqueuse, un ictère, une température à 38,3° et une tension artérielle à 13/8. Le bilan sanguin rapporte une pancytopenie avec un taux d'hémoglobines à 2,7g/dl, des plaquettes à 8000/mm<sup>3</sup> et des globules blancs à 4000/mm<sup>3</sup>, pour laquelle la patiente est transfusée et transférée en réanimation médicale par la suite.

On diagnostique une aplasie médullaire, en raison d'une hypoplasie importante au myélogramme.

- À l'échographie fœtale de 24 SA, la morphologie et la croissance sont normales et il n'y a pas d'anomalies notables pouvant être en rapport avec l'anémie majeure. L'écho-doppler utérin est unilatéralement pathologique. Une décision d'expectative est prise après la réalisation de la corticothérapie de maturation pulmonaire.

- À 28 SA une décision pluridisciplinaire est prise pour fixer la date d'accouchement par césarienne à 29 SA compte-tenu de la neutropénie d'aggravation récente, du besoin transfusionnel actuel (1 concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) par 8h) et du compromis par rapport au poids du fœtus estimé à 1,4kg.
- À 29 SA la césarienne a lieu sous anesthésie générale. Une hémorragie en début d'intervention est estimée à 1L. Naissance d'un garçon pesant 1,450kg, eutrophique, avec un coefficient d'Apgar à 4 à 1 minute de vie, puis 6 à 5 minutes de vie et un pH artériel à 7,30. Le nouveau-né est immédiatement transféré en réanimation néonatale après ventilation, intubation trachéale, massage cardiaque et mise en place d'une perfusion périphérique.
- Le début du conditionnement pré-greffe a lieu 6 semaines après l'accouchement par un sérum anti-lymphocytaire (SAL) et Endoxan® (50mg/kg pendant 4 jours), puis suit l'allogreffe de moelle osseuse (donneur familial).
- 1 semaine après la greffe une intervention chirurgicale a lieu sous cœlioscopie pour appendicite aspergillaire en pleine aplasie.
- 2 semaines après l'allogreffe : sortie d'aplasie, pas de GVH, thrombopénie persistante, chimérisme : la moelle contient 2 % de cellules receveur.
- 6 mois après l'allogreffe la patiente a un retour de règles avec cycles réguliers.
- On arrête tout traitement immunosuppresseur par Néoral® 1 an et 6 mois après l'allogreffe. Une hémochromatose secondaire, ainsi qu'une hypothyroïdie sont diagnostiquées.

### Grossesse

- 2 ans après l'allogreffe, à l'âge de 24 ans, Mme H. a une grossesse spontanée.
- À 19 SA elle a une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) et de CPA pour une hémoglobine à 8,7 g/dl, avec une évolution favorable après transfusion. Le myélogramme montre une moelle très hypoplasique avec une bi-cytopénie d'origine centrale, pour laquelle la patiente est transférée en hématologie. L'échographie fœtale est normale.
- L'échographie de 32 SA met en évidence une hypotrophie fœtale moyenne, qui n'est pas retrouvée à l'échographie de 36 SA. La grossesse se déroule sans particularité par la suite et la voie basse est acceptée (utérus cicatriciel).



- Naissance d'une fille de 2770g à 41 SA après un travail spontané, eutrophique, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie et un pH artériel à 7,10. L'évolution est normale et les suites de couches sont physiologiques.

## **Patiente 2, Mme T. :**

### Histoire de la maladie

- À l'âge de 14 ans on diagnostique une thrombopénie auto-immune, pour laquelle différentes thérapeutiques sont essayées, notamment avec des immunoglobulines et des corticoïdes. 4 ans plus tard une splénectomie est réalisée pour purpura thrombotique immunologique (PTI) chronique. Le taux de plaquettes est stable autour de 80000-90000/mm<sup>3</sup>.
- À 30 ans, lors d'une grossesse extra-utérine (GEU) nécessitant un traitement par Méthotrexate et une salpingectomie unilatérale, une thrombopénie est découverte au taux de 30000/mm<sup>3</sup>. La GEU est compliquée d'un syndrome hémorragique.
- Mme T. a une nouvelle grossesse à l'âge de 32 ans, qui nécessite des transfusions plaquettaires pré-, per- et post-césarienne pour des plaquettes à 9000/ mm<sup>3</sup> (césarienne programmée pour PTI sévère et utérus bicorne). Naissance d'une fille de 2870g à 36 SA, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie et un pH artériel à 7,31.
- Un an plus tard, la patiente reçoit un traitement par Danatrol<sup>®</sup> (androgénothérapie), puis Imurel<sup>®</sup> (immunosuppresseur), puis Danatrol<sup>®</sup> et corticothérapie pour une récurrence hémorragique avec des plaquettes à 8000/mm<sup>3</sup>.
- À l'âge de 34 ans, on met en évidence une leuco-neutropénie avec une moelle très hypoplasique sur biopsie ostéo-médullaire (BOM) et un caryotype révélant une trisomie 8 et une translocation (3 ; 12). Une allogreffe géno-identique est indiquée pour une aplasie médullaire.
- Le conditionnement pré-greffe comprend de la Thymoglobuline<sup>®</sup> et de l'Endoxan<sup>®</sup> (50mg/kg pendant 4 jours). L'allogreffe de moelle osseuse est réalisée à partir de la moelle de son frère.
- 28 jours après l'allogreffe, la patiente reprend la pilule œstroprogestative Adepal<sup>®</sup>.
- Un an après l'allogreffe une nouvelle grossesse débute, qui se solde par une IVG médicamenteuse pour détresse maternelle (grossesse trop proche de l'allogreffe).

- Les traitements immunosuppresseurs sont arrêtés un an et demi après la greffe de moelle osseuse et les revaccinations sont débutées.

#### Grossesses

- 3 ans après l'allogreffe, à l'âge de 37 ans, Mme T. a une grossesse qui aboutit à une fausse-couche spontanée (FCS).

- Elle a une nouvelle grossesse à 39 ans, 5 ans après l'allogreffe.

Dans ses antécédents gynécologiques on note un utérus bicorne et une salpingectomie unilatérale pour GEU.

- Une amniocentèse est réalisée après un risque combiné de trisomie 21 de 1/100. Le caryotype revient normal.

- Naissance d'une fille de 2830g à 37 SA par césarienne programmée, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie et un pH artériel à 7,32.

## 2. Trois patientes allogreffées pour une leucémie aiguë myéloïde

### **Patiente 3, Mme S.N. :**

#### Histoire de la maladie

- À l'âge de 27 ans une LAM est déclarée. Le traitement est initié par GOELAM 3 (Ida à 8 mg/m<sup>2</sup> x 5 jours + Ara-C à 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 jours). Un conditionnement Endoxan® (60 mg/kg pendant 2 jours) et un recours à la radiothérapie (TBI) ont lieu avant l'allogreffe HLA identique (12 Gy en 6 fractions avec un surdosage à 15 Gy au niveau du crâne).

- Après l'allogreffe de moelle osseuse, Mme S.N. reçoit du Méthotrexate faible dose à titre de prophylaxie de la GVH (J+1, +3 et +6) associé à la Ciclosporine.

- On met en évidence une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique oculaire, buccale et hépatique 7 mois après l'allogreffe, pour laquelle un traitement par Imurel® est débuté.

- Un an après l'allogreffe on arrête tout traitement par immunosuppresseurs et on débute les revaccinations 6 mois plus tard.

#### Suivi gynécologique

- 2 ans après l'allogreffe Mme S.N. est réglée sous substitution œstroprogestative.

- 9 ans après l'allogreffe, à l'âge de 37 ans, elle est sous traitement de stimulation ovarienne en vue d'un transfert d'embryon, qui évolue en FCS.
- 1 an plus tard, une exérèse d'un polype utérin par hystéroscopie (HSC) est réalisée et une nouvelle tentative de transfert d'embryon n'évolue pas. On diagnostique également une hypothyroïdie d'origine iatrogène avec des anticorps anti-TPO positifs.
- À 40 ans, une hystéroscopie exploratoire dans le cadre d'une stérilité secondaire à une chimiothérapie et à une radiothérapie, ainsi qu'à une greffe de moelle osseuse chez une patiente ménopausée sous traitement substitutif œstroprogestatif est réalisée : elle met en évidence une cavité utérine de taille et de forme normale, avec des osti, et un myomètre et un endomètre normal.
- La même année, la patiente a une nouvelle fécondation in vitro (FIV) avec un don d'ovocyte. La grossesse est évolutive.

### Grossesse

- À 5 SA, Mme S.N. consulte en urgence pour des douleurs lombaires droites sans métrorragies. Une colique néphrétique est diagnostiquée, qui évolue favorablement après traitement antalgique par morphiniques en titration et une hydratation.
- Une consultation en cardiologie au 4ème mois de grossesse est réalisée pour un bilan systématique en raison des potentiels risques délétères cardiaques de certains agents de chimiothérapie. L'examen cardiaque est normal, avec une TA à 11/7.
- Une consultation en endocrinologie à 16 SA confirme l'hypothyroïdie qui peut être rapportée à la chimiothérapie, mais qui peut aussi avoir une origine auto-immune, car des anticorps anti-TPO positifs sont retrouvés. On trouve en outre une probable baisse de la TSH dans le cadre d'une hyperthyroïdie gravidique. Le Levothyrox® est maintenu à 87,5 µg.
- À 31 SA un contrôle bimensuel est mis en place pour risque de dysgravidie au vue des antécédents de la patiente et du don d'ovocyte.
- L'échographie fœtale à 35 SA révèle un discret hydramnios.
- À 41 SA, en consultation de surveillance intensive de grossesse (SIG), on retrouve un enregistrement objectivant un rythme cardiaque fœtal réduit sur une heure, sans contractions et une quantité de liquide amniotique légèrement supérieure à la normale. Le contrôle est normal, avec un tracé normo-oscillant et réactif.

Le suivi en SIG les jours suivants est normal.

- À 41 SA + 5 jours le rythme cardiaque fœtal est normal, mais il y a une diminution des mouvements actifs fœtaux, pour laquelle une décision de déclenchement est prise par Propess® puis Prostines.

Une césarienne avant travail est réalisée en urgence pour échec de déclenchement à 42 SA. Naissance d'une fille de 3430g, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie, un pH artériel à 7,27 et une évolution néonatale sans particularité.

#### Post-partum :

Des saignements toujours présents deux mois après l'accouchement révèlent une hypo-oestrogénie probable. La patiente reçoit du Cytotec® pour des caillots intracavitaires à l'échographie endo-vaginale, avec une épaisseur de l'endomètre à 24mm.

#### **Patiente 4, Mme N. :**

##### Histoire de la maladie

- À l'âge de 22 ans, une pancytopenie est découverte qui amène le diagnostic d'une LAM 2. Le traitement est débuté selon le protocole GOELAM2 (Ida à 8 mg/m<sup>2</sup> x 5 jours + Ara-C à 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 jours) avec une double induction et la patiente est mise sous Décapeptyl. Le conditionnement pré-greffe est constitué d'une radiothérapie (TBI x 2, soit 12 Gy en 6 fractions) et d'Endoxan® (60 mg/kg pendant 2 jours).

- Après l'allogreffe de moelle osseuse, Mme N reçoit du Méthotrexate faible dose à titre de prophylaxie de la GVH (J+1, +3 et +6) associé à la Ciclosporine.

- On diagnostique une réaction du greffon contre l'hôte aiguë grade I à II qui nécessite un traitement par corticoïdes.

- La même année elle fait une épilepsie généralisée.

- 10 mois après l'allogreffe, tout traitement immunosuppresseur est arrêté et les revaccinations sont débutées 1 an après la greffe.

##### Suivi gynécologique

- Mme N. a une absence de règles spontanées depuis sa prise de Décapeptyl® avant l'allogreffe.

Un an après la greffe on constate une absence de signes d'hypo-oestrogénie sous substitution par Divina® (arrêt traitement prophylactique par Oracilline®) et elle est réglée normalement sous Adepal® un an plus tard. Le bilan gonadotrope fait la même année, est en faveur d'une insuffisance gonadique périphérique, qui est une indication pour poursuivre le traitement sous Adepal®.

- 4 ans et 6 mois après la greffe, Mme N. fait des démarches en PMA pour un don d'ovocyte, en raison de son insuffisance gonadique iatrogène. Elle suit un traitement hormonal en vue d'une FIV avec don d'ovocyte qui se solde par un échec, l'incitant à reprendre Adepal®.

- Un an après, la patiente signale une mastopathie douloureuse aggravée juste avant les règles et des céphalées intenses à la fin des cycles. Le Cyclo3 et le Nurofen sont rajoutés à son traitement Adepal®.

- 2 ans après la première tentative elle suit un nouveau traitement de stimulation pour FIV, mais les embryons ne résistent pas à la décongélation.

- À l'âge de 31 ans, 9 ans après la greffe, elle adopte un enfant, tout en étant toujours en attente de démarche pour une nouvelle FIV. Son traitement hormonal en cours est l'Exomyl®.

- Son échographie pelvienne deux ans plus tard, à l'âge de 33 ans, révèle des ovaires et un endomètre atrophiques, qui signent une insuffisance ovarienne précoce.

- À l'âge de 37 ans elle suit un autre traitement pour FIV, qui se termine par un œuf clair.

L'hystérocopie faite sur l'indication d'une stérilité primaire avant une FIV pour une patiente ménopausée sous THS revient normale.

- Deux ans plus tard, elle consulte pour un contrôle après une FCS suite à une nouvelle tentative : un autre appariement est prévu car la patiente n'a eu qu'un transfert d'embryon frais et un transfert d'embryon congelé. L'endomètre paraît irrégulier à l'échographie et une HSC de contrôle revient normale, en dehors d'une discrète adénomyose.

- À l'âge de 39 ans elle reçoit un nouveau don d'ovocyte suivi d'une ICSI qui donne une grossesse évolutive.

## Grossesse

- Dans les antécédents médicaux de Mme N. on retrouve une LAM, une polytransfusion, une allogreffe de moelle osseuse, une radio- et chimiothérapie, des douleurs neurologiques des extrémités traitées par Rivotril®, ainsi que des varices.
- Dans ses antécédents gynécologiques on note un antécédent d'herpès génital et des mycoses à répétition traitées par du Lomexin.
- La grossesse est marquée par des tensions artérielles (TA) limites, mais avec un bilan d'hypertension artérielle (HTA) négatif.

- Mme N. est hospitalisée pour menace d'accouchement prématuré (MAP) à 30 SA+6j : à l'admission on retrouve un col à 20 mm à l'échographie endo-vaginale. Au prélèvement vaginal il y a une absence de germes habituellement pathogènes et une recherche négative de streptocoque B.

L'écho-doppler du membre inférieur gauche (réalisé devant d'importantes varices) montre une absence de phlébothrombose veineuse profonde, un développement d'un réseau variqueux annexé au système saphène interne de la jambe et des varices sensibles, non thrombosées : indication d'une contention élastique.

Le traitement de la MAP comprend de l'Adalate® 20mg 4x/j et la corticothérapie de maturation pulmonaire est réalisée.

L'évolution est satisfaisante et la patiente sort avec un traitement d'entretien et une prescription de SIG une fois par semaine.

- Elle est sous Zelitrex® en fin de grossesse en raison de l'antécédent d'herpès génital.

- L'accouchement a lieu à 38 SA + 2j sous anesthésie péridurale, avec un protocole herpès, aidé d'une ventouse Kiwi pour non progression de la présentation (NPP), après rupture spontanée des membranes > 24h. Naissance d'une fille de 2660g pour 47 cm, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie, un pH artériel à 7,26, et une bosse séro-sanguine. La délivrance est dirigée et une révision utérine a lieu pour métrorragies modérées, ainsi qu'une suture d'épisiotomie.

Une perfusion d'une ampoule de Nalador® est réalisée devant la persistance des saignements, relayée par du Syntocinon® intra-veineux. L'évolution est favorable par la suite.

### **Patiente 5, Mme A. :**

- À l'âge de 23 ans, le diagnostic de LAM2 est posé, avec des signes de myélodysplasie non hyperleucocytaire.

Dans les antécédents médicaux de la patiente on note un déficit en protéine S, une communication inter-atriale sans retentissement et un syndrome de Raynaud. La mère de la patiente est porteuse d'un déficit en protéine S et deux membres de sa famille ont eu une leucémie aiguë, mais aucun lien génétique n'est retrouvé.

- Une rémission complète est obtenue après une cure de chimiothérapie d'induction (Ida à 8 mg/m<sup>2</sup> x 5 jours et d'Ara-C à 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 jours).

- Mme A. est mise sous Décapeptyl®.

- La patiente fait une pneumopathie non documentée avec un transfert en réanimation suite à la première chimiothérapie de consolidation par Ida et Ara-C. La deuxième consolidation se passe sans complications et permet le recueil d'un greffon autologue.

- L'allogreffe est réalisée à partir d'un donneur volontaire non apparenté recruté sur fichier et se fait à l'aide d'un conditionnement atténué (Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> et Misulban 2 x 3,2 mg/kg, Thymoglobulines (« sérum anti-lymphocytaire » = immunosuppresseur non cytotoxique) 2 x 2,5 mg/kg). C'est une allogreffe de cellules souches périphériques (CSP). La prophylaxie de la GVH est assurée par Ciclosporine seule. Quatre mois plus tard on note un chimérisme complet. Une GVH cutanéomuqueuse chronique apparaît 5 mois après la greffe et nécessite un traitement par corticoïdes et Cellcept® (immunosuppresseur sélectif).

- Le Néoral®, les corticoïdes et le traitement par Cellcept® sont arrêtés respectivement 6 mois, 7 mois et 9 mois après l'allogreffe et les revaccinations sont débutées un an après.

### Grossesse

- Mme A. obtient une grossesse après stimulation œstrogénique seule, dans le cadre d'une évaluation de ses fonctions ovariennes, à l'âge de 28 ans, 6 ans après l'allogreffe de CSP. La grossesse est de découverte tardive et se passe sans particularité.

- L'accouchement a lieu par spatules sous anesthésie péridurale pour NPP à 41 SA.

Naissance d'une fille de 3270g, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie et un pH artériel à 7,22.

Les suites de couches sont physiologiques.

### 3. Une patiente allogreffée pour une leucémie aiguë lymphoïde

#### **Patiente 6, Mme S.A. :**

##### Histoire de la maladie

- La patiente est adressée en onco-hématologie au CHU de Hautepierre pour un bilan de masse médiastinale antérieure avec un épanchement pleural droit complet à l'âge de 21 ans. C'est une LAL T classée type III avec 75 % de cellules blastiques qui est diagnostiquée.
- Le début de la préphase de corticothérapie montre une corticorésistance. La chimiothérapie est débutée selon le protocole GRALL, dont le principe est une intensification précoce de l'induction par du Cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> en un jour) et du Rituximab.
- À J8 de la chimiothérapie d'induction il reste 5 % de blastes, qui signent une chimiorésistance. Elle est donc renforcée à nouveau par du Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>/12h) et du Rituximab.
- La chimiothérapie de consolidation contient trois blocs Ara-C (2000 mg/m<sup>2</sup> en deux jours), un bloc Méthotrexate (3000 mg/m<sup>2</sup>) et un bloc Endoxan<sup>®</sup> (500 mg/m<sup>2</sup> en deux jours).
- L'aspect de rémission complète au PET-scan permet de débiter l'allogreffe.
- La patiente est mise sous Decapeptyl<sup>®</sup> et Lutenyl<sup>®</sup>.
- Mme S.A. reçoit également des séances de TBI comprenant 12 Gy en 6 fractions par trois jours avec un surdosage à 15 Gy au niveau du crâne.
- Après l'allogreffe de moelle osseuse, Mme S.A. reçoit du Méthotrexate faible dose à titre de prophylaxie de la GVH (J+1, +3 et +6) associé à la Ciclosporine.
- 6 mois après la greffe on arrête tout traitement immunosuppresseur.



### Suite :

- 4 mois après l'allogreffe la patiente a un retour de règles sous pilule. On constate une ménopause précoce à l'âge de 21 ans sous traitement hormonal substitutif (THS).
- À l'âge de 27 ans, on instaure un traitement anti-HTA, 6 ans après l'allogreffe. L'HTA est confirmée par un bilan cardiologique.
- 8 ans après l'allogreffe elle débute des démarches pour bénéficier d'un don d'ovocytes.

### Grossesse

- Dans les antécédents médicaux de Mme S.A., on note une ischémie néonatale à l'origine d'une hémiparésie droite avec légères séquelles, une HTA sous Trandate® et l'allogreffe de moelle osseuse après une LAL T (chimio- et radiothérapie).
- Dans ses antécédents gynécologiques on trouve une ménopause précoce à 21 ans due à la radiothérapie. L'hystérocopie décrit une muqueuse atrophique et les ovaires sont difficilement visualisés.
- La grossesse est obtenue après un premier transfert d'embryon issu d'un don d'ovocytes à l'âge de 30 ans.
- À 4 SA elle consulte pour des métrorragies modérées de sang rouge. La grossesse est évolutive.
- En outre, la grossesse est marquée par une HTA pré-existante.
- À 38 SA la patiente est hospitalisée pour une pré-éclampsie (PE) modérée avec une HTA, une augmentation de la créatininémie, de l'acide urique et de l'albuminémie.

La décision d'une maturation à 38SA+1j est prise.

- L'accouchement a lieu par ventouse pour NPP sous anesthésie péridurale à 38SA + 2j. Naissance d'un garçon de 2740g, avec un coefficient d'Apgar à 10 à 1, 5 et 10 minutes de vie et un pH artériel à 7,35.
- La délivrance est dirigée et complète.
- Dans les suites de couches le traitement anti-HTA est augmenté et on retrouve une anémie à 9,1 g/dl.

## Résumé

- Les deux patientes atteintes d'une aplasie médullaire ont eu des signes cliniques évoquant un trouble hématologique pendant leur première grossesse, sachant que l'aplasie médullaire s'est déclarée chez l'une des patientes pendant sa première grossesse et que des thrombopénies ont été découvertes pendant les grossesses précédant la manifestation de l'aplasie médullaire chez la deuxième patiente.

Ces deux patientes ont eu un conditionnement pré-greffe incluant une chimiothérapie par Cyclophosphamide et du sérum anti-lymphocytaire (= Thymoglobuline®).

Elles ont toutes les deux eu un retour de règles spontané après l'allogreffe et ont eu des grossesses spontanées.

Les grossesses ont été marquées par un besoin transfusionnel maternel et une bonne évolution fœtale et néonatale.

- Deux des trois patientes atteintes d'une LAM ont eu recours à un conditionnement pré-greffe par GOELAM2 ou 3, Endoxan®, et TBI. Le retour de règles s'est fait sous THS. Il a été diagnostiqué une insuffisance gonadique périphérique précoce chez ces deux patientes, qui ont obtenu des grossesses après dons d'ovocytes.

Les grossesses ont été marquées par une hypothyroïdie probablement iatrogène pour l'une des patientes et une HTA et une MAP pour la deuxième patiente. La première a eu une césarienne pour échec de déclenchement et la deuxième une ventouse pour NPP, avec un accouchement qui s'est poursuivi par une HDD nécessitant un traitement par Nalador® et Syntocinon®. L'évolution néo-natale était bonne.

La troisième patiente atteinte d'une LAM a eu une chimiothérapie d'induction et de consolidation par Ida et Ara-C, n'a pas eu de radiothérapie et a bénéficié d'un conditionnement atténué. Elle a développé une GVH cutanéomuqueuse chronique. Cette patiente a eu une grossesse spontanée après stimulation oestrogénique seule et sa grossesse s'est déroulée sans particularités. L'accouchement s'est fait par spatules et l'évolution néo-natale était bonne.

- La patiente atteinte d'une LAL T a eu une chimiothérapie pré-greffe comprenant du Cyclophosphamide, du Rituximab et de l'Ara-C et a également bénéficié d'une radiothérapie.

Une insuffisance gonadique précoce a été diagnostiquée après l'allogreffe. Elle a eu une grossesse après don d'ovocyte, marquée par une HTA pré-existante (apparue après l'allogreffe) et une PE modérée. L'évolution néo-natale était bonne.

Afin de récapituler les données issues des dossiers de ces 6 patientes, il nous a semblé judicieux d'introduire un tableau récapitulatif reprenant les caractéristiques de leurs grossesses post-greffe (Tableau I).

Tableau I : Grossesses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au service d'hématologie de Haute-pierre : caractéristiques des hémopathies et déroulement des grossesses

| Caractéristiques                              | Hémopathies            |         |         |
|---|------------------------|---------|---------|
|   | Aplasie médullaire (2) | LAM (3) | LAL (1) |
| Année du diagnostic                           |                        |         |         |
| 1995-2000                                     | -                      | 2       | -       |
| 2001-2005                                     | 1                      | -       | 1       |
| 2006-2010                                     | 1                      | 1       | -       |
| Âge au moment du diagnostic                   |                        |         |         |
| 20-25 ans                                     | 1                      | 2       | 1       |
| 26-30 ans                                     | -                      | 1       | -       |
| 31-35 ans                                     | 1                      | -       | -       |
| 35-40 ans                                     | -                      | -       | -       |
| Conditionnement                               |                        |         |         |
| chimiothérapie utilisant des alkylants        | 2                      | 3       | 1       |
| TBI   | -                      | 2       | 1       |
| Retour de règles                              |                        |         |         |
| spontané                                      | 2                      | 1       | -       |
| sous THS                                      | -                      | 2       | 1       |
| Nombre d'années entre allogreffe et grossesse |                        |         |         |
| <2 ans  | 1                      | -       | -       |
| 2-5 ans                                       | 3                      | -       | -       |
| 6-10 ans                                      | -                      | 2       | -       |
| 10-15 ans                                     | -                      | 1       | 1       |
| 16-20 ans                                     | -                      | 2       | -       |
| Grossesse                                     |                        |         |         |
| spontanée                                     | 4                      | -       | -       |
| stimulation hormonale                         | -                      | 1       | -       |
| don d'ovocyte                                 | -                      | 6       | 1       |
| Évolution                                     |                        |         |         |
| IVG   | 1                      | -       | -       |
| FCS   | 1                      | 4       | -       |
| Grossesse évolutive                           | 2                      | 3       | 1       |
| Complications                                 |                        |         |         |
| MAP   | -                      | 1       | -       |
| HTA   | -                      | 1       | 1       |
| PE  | -                      | -       | 1       |
| Accouchement                                  |                        |         |         |
| voie basse normale                            | 1                      | -       | -       |
| ventouse                                      | -                      | 1       | 1       |
| spatules                                      | -                      | 1       | -       |
| césarienne                                    | 1                      | 1       | -       |
| Terme   |                        |         |         |
| <37 SA  | -                      | -       | -       |
| 37-39 SA                                      | 1                      | 1       | 1       |
| 40-41 SA                                      | 1                      | 1       | -       |
| 42 SA   | -                      | 1       | -       |

## IV. Discussion

Des troubles de la fonction ovarienne affecteraient 90 % des patientes traitées par allogreffe pour leur hémopathie, en particulier dus à la chimiothérapie et à la radiothérapie (16).

### 1. Biais liés à la revue de dossiers

Dans cette étude de dossiers il existe un possible biais quant au nombre de patientes sélectionnées. En effet, la limite d'âge a été placée à 40 ans à la greffe, mais on a observé des grossesses relativement tardives après allogreffe qui sont survenues chez trois des patientes entre 38 et 40 ans (patientes 2, 3 et 4). Nous pourrions imaginer, bien que ce soit peu probable, d'avoir ainsi éliminé dans cette série des patientes plus âgées qui auraient conservé un potentiel de fertilité après greffe.

Cependant, hors de toute pathologie ou traitement, le taux de grossesses après 35 ans diminue en raison de la baisse naturelle de réserve ovarienne avec l'âge et de la diminution de la qualité des ovocytes. Naturellement, la fécondabilité d'un couple est de 25 % par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme, 12 % à 35 ans et 6 % à 42 ans (avec 50 % d'avortements spontanés) (17). Ceci justifie notre choix de la sélection des patientes pour cette étude.

Pour évaluer objectivement la prévalence des grossesses après allogreffe au service d'hématologie de Hautepierre, il faudrait ne pas prendre en compte le nombre de patientes ayant eu des grossesses avant leur allogreffe et ne voulant pas en avoir à nouveau par après, ainsi que les patientes décédées, ce qui est impossible dans ce type d'étude rétrospective.

Nous avons rencontré des difficultés dans la sélection des articles. En effet, peu d'auteurs traitent ce sujet en prenant uniquement en compte les patientes ayant bénéficié d'une allogreffe à l'âge adulte. De ce fait, certains résultats traités dans la discussion sont issus d'articles incluant également des patientes pré-pubères et adolescentes.

De plus, les articles regroupent généralement les auto- et allogreffes, alors que nous avons décidé de nous intéresser uniquement aux allogreffes, qui posent des problèmes spécifiques qui ne se limitent pas aux seuls effets des traitements cytotoxiques intensifs (la GVH en particulier). Néanmoins, les résultats dans les études différencient les autogreffes des allogreffes.

Une autre difficulté d'analyse concerne certaines données citées dans les résultats, qui sont trop approximatives pour pouvoir être analysées, là encore inhérente au caractère rétrospectif de l'étude et à la prise en charge pluri-disciplinaire de patientes, parfois dans des centres géographiquement éloignés.

En effet, nous avons par exemple retrouvé la notion de « discret hydramnios » dans le dossier de la patiente 3, sans indication de mesure de la quantité du liquide amniotique.

De même, les chiffres signant l'hypertension de la patiente 4 ne sont pas connus, tout comme ceux de la patiente 6.

Ces données manquantes peuvent être dues au fait que nous avons rencontré quelques difficultés à rassembler toutes ces données, sachant que les patientes ont accouché dans des maternités différentes. L'année de leur accouchement joue aussi un rôle, car certains dossiers n'étaient pas encore informatisés et étaient de ce fait plus difficiles d'accès.

## 2. Impact des traitements et des conditionnements pré-greffe sur la fertilité

### - La chimiothérapie (CT)

La profondeur de la destruction folliculaire et donc le risque d'IOP est fonction de la molécule employée, de sa dose, du protocole de chimiothérapie, de la nécessité d'une radiothérapie associée, de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne au moment du traitement et de la sensibilité propre de l'ovaire aux substances reçues. Certaines drogues ont une gonadotoxicité élevée comme les alkylants, le cisplatine et l'adriamycine. Ces agents de la CT sont le plus souvent administrés en association, potentialisant ainsi leurs effets délétères sur la fonction ovarienne.

Plusieurs mécanismes sont responsables de la toxicité ovarienne : une destruction du stock des follicules primordiaux, une fibrose du stroma et des lésions vasculaires.

La destruction des follicules en croissance, les plus sensibles à la CT, réduit la production des facteurs de croissance paracrines inhibiteurs du recrutement folliculaire initial, tels que l'AMH. Le déficit en AMH est à l'origine d'une entrée en croissance des follicules primordiaux qui subissent ensuite une apoptose. Ce mécanisme appelé « follicule burn-out » contribue à la perte folliculaire prématurée (18).

Les protocoles de chimiothérapie (CT) avant allogreffe sont extrêmement gonadotoxiques et induisent une IOP post-greffe dans quasiment 100 % des cas (à l'exception notable du conditionnement utilisé pour les greffes des aplasies médullaires : Cyclophosphamide forte dose et Thymoglobulines®). En revanche le protocole ABVD, très utilisé dans le cadre des lymphomes de Hodgkin, est peu gonadotoxique. Tous les protocoles avec alkylants ont une gonadotoxicité certaine (BEACOPP, CHOP, BEAM).

Avant allogreffe, seule la congélation de cortex ovarien est réalisable et doit être proposée en raison du risque élevé d'IOP post-traitement. Si la CT est à risque de castration chimique, une ovariectomie unilatérale conservative sera envisagée. Cependant le risque de réintroduction de cellules malignes après greffe de tissu ovarien est important et ne permet pas de recommander la greffe ultérieure en cas de leucémies. La maturation in vitro peut être envisagée, car elle est réalisable en urgence sans stimulation préalable et peut être réalisée conjointement au prélèvement de cortex ovarien, après avoir éliminé un risque hémorragique majeur dans ce contexte d'hémopathies malignes.

Fréquemment, dans le cas des lymphomes, le délai avant l'initiation du traitement permet la réalisation d'un cycle de stimulation ovarienne afin de congeler des ovocytes ou des embryons. Chez les patientes avec lymphomes le nombre d'ovocytes recueillis paraît plus faible.

Si le protocole ABVD est réalisé, il est licite de ne pas proposer de préservation de la fertilité ou alors de ne réaliser qu'une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire.

En revanche, concernant les protocoles avec alkylants (BEACOPP ou autre), un prélèvement de tissu ovarien (ovariectomie unilatérale de préférence) sera réalisé, seul ou en association à un recueil d'ovocytes après stimulation ovarienne en vue d'une vitrification (15).

Dans le cas des aplasies médullaires (SAA), le but du conditionnement est d'obtenir une immunosuppression. En général, le conditionnement peut comporter le Cyclophosphamide seul (à 50mg/kg pendant 4 jours) ou, ce qui semble aujourd'hui optimal, une association de Cyclophosphamide et de sérum anti-lymphocytaire (avec parfois adjonction de Fludarabine pour les patients à plus haut risque de rejet de greffe). Ces patients n'ont reçu aucune chimiothérapie préalable pour une insuffisance médullaire sans malignité.

Concernant les hémopathies malignes, on met en place une chimiothérapie d'induction et de consolidation avant le conditionnement pré-greffe, car il s'agit non seulement de favoriser un état d'immunosuppression, mais aussi d'éradiquer les cellules tumorales. Ainsi, la chimiothérapie d'induction pour une LAM associe en général une anthracycline (comme l'Idarubicine à 36-40 mg/m<sup>2</sup> en 3 à 5 jours) et l'Ara-C (100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 à 10 jours). La chimiothérapie de consolidation comporte généralement de l'Ara-C à forte doses (1 à 3g/m<sup>2</sup>/12h sur 1 à 3 heures) (6).

Concernant les LAL, différents protocoles de chimiothérapie peuvent être proposés. Nous allons détailler le protocole GRALL, qui a été utilisé pour la patiente 6, Mme S.A..

Ce protocole comprend une phase d'induction qui contient une anthracycline et du Cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>, soit 18,75 mg/kg), puis éventuellement une phase d'induction renforcée si le patient présente une chimio-résistance avec une anthracycline et du Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>, soit 12,5 mg/kg). La chimiothérapie de consolidation est composée de différents blocs : Ara-C (2000 mg/m<sup>2</sup>), Méthotrexate et Cyclophosphamide (12,5 mg/kg).

Vient ensuite le conditionnement pré-greffe pour les hémopathies malignes, avec soit du Cyclophosphamide (60 mg/kg) et du Busulfan, soit un conditionnement atténué avec d'autres agents de chimiothérapie. Dans le centre d'hématologie de Strasbourg, il s'agit généralement de Busulfan à demi-dose, de Fludarabine et de sérum anti-lymphocytaire. Le conditionnement par chimiothérapie peut être accompagné d'une radiothérapie à la place du Busulfan (10).



Ainsi, Mme H. et Mme T. (patientes 1 et 2), toutes les deux traitées pour une aplasie médullaire, ont eu des doses de CT peu importantes, dont l'objectif était d'induire un état d'immunosuppression suffisant à remplacer leur moelle défectueuse. Ces doses de CT n'ont pas prouvé de gonadotoxicité, toutes deux ayant eu des grossesses spontanées après la greffe.

Les patientes 3 et 4 ont eu des doses de chimiothérapie plus élevées, avec notamment des doses élevées d'Ara-C pour la patiente 3 lors d'induction renforcée. Ces deux patientes ont néanmoins reçu une radiothérapie, ce qui ne permet pas de conclure à la gonadotoxicité propre de la chimiothérapie les concernant.

La patiente 5 n'a pas eu de chimiothérapie comprenant le Cyclophosphamide, qui est un des agents les plus à risque d'induire une toxicité ovarienne. Son jeune âge au moment de la greffe (23 ans) a certainement également contribué au fait qu'elle ait pu obtenir une grossesse avec une simple stimulation œstrogénique. Néanmoins, cette grossesse reste un fait exceptionnel, en raison de la multiplicité des agents de chimiothérapie qu'elle a reçus. Il est en effet connu que des agents de chimiothérapie administrés en association potentialisent leurs effets sur la fonction ovarienne.

Enfin, la patiente 6 a eu des doses élevées de chimiothérapie et a eu une dose totale de Cyclophosphamide au moins deux fois supérieure aux doses de Cyclophosphamide reçues par les autres patientes. Elle a également eu de la radiothérapie. Tous ces facteurs réunis ont entraîné une IOP chez cette patiente.

Le Tableau II détaille les chimiothérapies administrées aux 6 patientes concernées par notre étude de dossiers.

Tableau II : Les chimiothérapies utilisées au service adulte d'hématologie au CHU de Hautepierre pour les 6 patientes ayant obtenu une grossesse après allogreffe de CSH

| Caractéristiques                               | Patiente 1 | Patiente 2 | Patiente 3 | Patiente 4 | Patiente 5 | Patiente 6 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|  | SAA        | SAA        | LAM        | LAM        | LAM        | LAL        |
| Chimiothérapie d'induction                     |            |            |            |            |            |            |
| Ida ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | 8          | 8          | 8          | -          |
| Ara-C ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | 200        | 200        | 200        | -          |
| Cyclophosphamide ( $\text{mg}/\text{kg}$ )     | -          | -          | -          | -          | -          | 18,5       |
| 2ème induction ou induction renforcée          |            |            |            |            |            |            |
| Ida ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | -          | 8          | -          | -          |
| Ara-C ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | -          | 3000       | -          | -          |
| Cyclophosphamide ( $\text{mg}/\text{kg}$ )     | -          | -          | -          | -          | -          | 12,5       |
| Chimiothérapie d'entretien ou de consolidation |            |            |            |            |            |            |
| Ida ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | -          | -          | 8          | -          |
| Ara-C ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )               | -          | -          | -          | 0,1        | 200        | 2000       |
| Cyclophosphamide ( $\text{mg}/\text{kg}$ )     | -          | -          | -          | -          | -          | 12,5       |
| Conditionnement pré-greffe                     |            |            |            |            |            |            |
| Cyclophosphamide ( $\text{mg}/\text{kg}$ )     | 50         | 50         | 60         | 60         | -          | 60         |
| Conditionnement atténué                        |            |            |            |            |            |            |
| Fludarabine ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )         | -          | -          | -          | -          | 30         | -          |
| Misulban ( $\text{mg}/\text{kg}$ )             | -          | -          | -          | -          | 2          | -          |

#### - L'irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale (ICT ou TBI) est à l'origine d'une gonadotoxicité avérée avec d'une part une IOP sévère dans la majorité des cas et d'autre part un utérus radique grevant fortement le pronostic obstétrical ultérieur.

La dose totale capable de stériliser presque 100 % des patientes diminue inversement avec l'âge : 20,3 Gy à la naissance, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans.

L'utérus radique se caractérise par un myomètre et un endomètre atrophiques associés à des anomalies de la vascularisation et de la contractilité utérine. On considère qu'une dose >45 Gy à l'âge adulte est à l'origine de séquelles irréversibles sur l'utérus qui rendent impossible la survenue d'une grossesse. Un traitement hormonal substitutif associé éventuellement à la pentoxifylline et à la vitamine E sont susceptibles d'améliorer la fonction utérine post-irradiation et de permettre une grossesse. Cependant celle-ci reste associée à un risque élevé de complications obstétricales (fausse-couche tardive, RCIU, prématurité, PE, anomalie de la placentation) (15).

L'ICT peut être réalisée en dose unique ou fractionnée. En dose unique, la dose totale est en général de 10 Gy, délivrée en une seule fois avec un bas débit de dose. Dans ce cas, le problème de la tolérance se pose et beaucoup d'effets indésirables à court, moyen et long terme sont rapportés. Dans le cas de l'ICT fractionnée, on retrouve une meilleure réparation des tissus sains lésés par la radiothérapie. La dose totale est généralement de 12 Gy, délivrée en 6 fractions de 2 Gy sur 3 jours. Les effets secondaires de l'ICT pouvant apparaître dans les semaines, les mois ou les années suivant la greffe sont les pneumopathies interstitielles, la maladie veino-occlusive du foie, la cataracte et les troubles endocriniens. L'ICT fractionnée diminuerait l'incidence de ces effets secondaires (19).

Les patientes 3 et 6 ont reçu une dose de 12 Gy en 6 fractions avec un surdosage de 15 Gy au niveau du crâne. La patiente 4 a eu une dose de 12 Gy en 6 fractions.

Mme S.N., la patiente 3, a eu sa radiothérapie à l'âge de 34 ans. Sachant que la dose capable de stériliser presque 100 % des patientes se situerait à 14,3 Gy à l'âge de 30 ans, nous pouvons supposer que la dose de 12 Gy à 34 ans est fortement en lien avec l'IOP déclarée chez Mme S.N. deux ans après son allogreffe.

La patiente 4, Mme N., a eu sa radiothérapie à l'âge de 22 ans. Cette dose est inférieure à la dose capable de stériliser presque 100 % des patientes entre 20 et 30 ans, qui se situerait entre 14,3 et 16,5 Gy. Nous pouvons néanmoins facilement envisager que cette dose de radiation seule a été à l'origine de son insuffisance gonadique périphérique, déclarée à l'âge de 23 ans. Elle a également présenté un utérus radique, conséquence de l'irradiation corporelle totale.

Enfin, la patiente 6, Mme S.A. a eu une dose de 12 Gy en 6 fractions avec un surdosage de 15 Gy au niveau du crâne à l'âge de 21 ans. Le raisonnement est donc similaire à celui de la patiente 3. L'hystéroskopie décrit également un utérus radique, avec une muqueuse atrophique et des ovaires difficilement visualisés.

Ainsi, aucune des trois patientes de notre revue de dossiers concernées par la radiothérapie (patientes 3, 4 et 5), n'aurait reçu une dose capable de stériliser presque 100 % des patientes indexée à leur l'âge au moment de leur traitement.

En revanche, une insuffisance ovarienne précoce a été diagnostiquée chez ces trois patientes. Celle-ci peut être rapportée en grande partie à la radiothérapie, mais également à la chimiothérapie.

Dans le cadre de l'IOP, le don d'ovocytes constitue la meilleure option pour obtenir une grossesse. Les patientes 3, 4 et 6 ont effectivement eu recours au don d'ovocyte pour obtenir une grossesse.

Les protocoles de chimiothérapie comprenant du Cyclophosphamide sont souvent utilisés, ainsi que la radiothérapie pour les hémopathies malignes, comme montré dans plusieurs études (Tableau III).

Tableau III : Grossesses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : utilisation de la radiothérapie et du Cyclophosphamide dans les conditionnements pré-greffe dans différentes études

| Caractéristiques      | Âge à l'allogreffe en années | Conditionnement avec radiothérapie (N, %) | Conditionnement avec Cyclophosphamide (N, %) |
|-----------------------|------------------------------|---|--|
| Salooja et co. (2001) | 19 (6-36)                    | 32 (43%)                                  | 68 (92%)                                     |
| Carter et co. (2006)  | 22 (21-30)                   | 3 (75%)                                   | 3 (75%)                                      |
| Loren et co. (2011)   | 21 (9-33)                    | 9 (14%)                                   | 59 (93%)                                     |
| Hautepierre           | 25 (21-34)                   | 3 (50%)                                   | 5 (83%)                                      |

La première hypothèse selon laquelle les conditionnements pré-greffes entraînent une baisse de la fertilité est ainsi partiellement vérifiée. En effet, le traitement par radiothérapie est le plus gonadotoxique et le plus à risque d'induire une IOP, tandis que la fertilité semble pouvoir être préservée après un traitement uniquement par chimiothérapie.

### 3. Rôle de la maladie du greffon contre l'hôte dans les infertilités post-greffe

La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est une complication fréquente de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle toucherait 30 à 70 % des patients après allogreffe de CSH (20).

On distingue la GVH aiguë, survenant dans les 100 jours suivant la greffe, de la GVH chronique, apparaissant après le 100<sup>ème</sup> jour post-greffe.

La maladie du greffon contre l'hôte est intimement liée à la réaction du greffon contre la tumeur (GVL), qui est la réaction que l'on cherche à provoquer avec la greffe allogénique. En effet, le système immunitaire du donneur a la faculté de détruire les cellules cancéreuses du receveur, mais peut de ce fait également attaquer d'autres cellules du receveur. La GVH correspond donc à une réaction des cellules immunocompétentes du greffon contre celles du receveur. Tous les organes peuvent être atteints (21, 22).

Des cas de GVH chronique touchant les organes génitaux féminins ont été décrits dans la littérature. Il s'agit d'un syndrome comportant différentes manifestations cliniques non spécifiques, proches de celles observées dans les maladies auto-immunes. En effet, des réactions inflammatoires locales, des fibroses et des immunités à médiation cellulaire ont été décrites. Ces tableaux cliniques peuvent être à l'origine de douleurs et de brûlures périnéales, de dysuries, de dyspareunies et de sécheresses vaginales. La GVH chronique génitale peut aller jusqu'à l'obstruction vaginale complète et entraîner des hématocolpos et des hématométries (23).

La GVH, indépendamment de la gonadotoxicité des traitements et des conditionnements pré-greffe, peut donc être une cause d'infertilité en elle-même.

Cette GVH au niveau des organes génitaux féminins pourrait éventuellement expliquer en partie certaines infertilités des patientes en âge de procréer au CHU de Hautepierre, mais nous n'avons pas spécifiquement étudié notre population de patientes de ce point de vue : cela devrait faire l'objet d'un travail ultérieur. Une surveillance gynécologique spécialisée et attentive devrait en tout cas être proposée à ces patientes.

#### 4. Mesures de préservation de la fertilité avant un traitement gonadotoxique

En France, la préservation de la fertilité (PF) s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 1994. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011, prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la

restauration de sa fertilité» (24).

Une technique établie très utilisée de préservation de la fertilité en cas de cancer est la congélation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne. D'autres techniques telles que la cryopréservation de tissu ovarien ou la congélation d'ovocytes ou d'embryons après maturation in vivo sont encore expérimentales (15). L'une des 77 patientes en âge de procréer ayant eu une allogreffe à l'hôpital de Hautepierre a bénéficié d'une préservation de son tissu ovarien et souhaite obtenir une grossesse.

De plus en plus d'auteurs rapportent une réponse ovarienne diminuée lors de l'administration de FSH exogène chez les patientes présentant un cancer. L'augmentation des doses de gonadotrophines n'améliore pas le rendement de la stimulation. La mauvaise réponse des patientes atteintes d'une pathologie maligne pourrait résulter d'un l'état d'hypercatabolisme, qui, en augmentant les hormones de stress, diminuerait les taux de gonadotrophines endogènes.

Il n'est pas recommandé de réaliser de congélation ovocytaire ou embryonnaire, après stimulation ovarienne ou maturation in vitro (MIV), dès lors qu'une cure de chimiothérapie a eu lieu, du fait des conséquences mutagènes potentielles des molécules reçues.

Après la puberté toutes les techniques de PF peuvent être envisagées. Si le traitement doit être débuté en urgence, une vitrification ovocytaire/embryonnaire après MIV est réalisable, idéalement associée à une cryopréservation de tissu ovarien. Si une expectative de 10-15 jours est possible, il conviendra dans la mesure du possible de réaliser une stimulation ovarienne en vue d'une cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire.

La transplantation de tissu ovarien n'est pas recommandée actuellement en cas de pathologie à fort risque d'invasion ovarienne, en particulier certaines hémopathies malignes ou tumeurs ovariennes.

Au service d'hématologie du CHU de Hautepierre, les patientes ont rarement recours à une congélation d'ovocytes ou d'embryons, car on ne peut pas se permettre d'attendre le temps nécessaire à une stimulation en vue de recueillir des ovocytes entre le diagnostic et le début du traitement contre l'hémopathie. En effet, le traitement doit être débuté le plus tôt possible.

D'autres techniques de PF comme l'utilisation d'un agoniste de la GnRH sont néanmoins réalisées.

#### - Utilisation d'un agoniste de la GnRH

La GnRH ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires est responsable de la sécrétion et de la libération de FSH et de LH.

La suppression ovarienne par des agonistes de la GnRH (GnRHa) en cours de chimiothérapie a été proposée. En effet, la destruction des follicules en croissance est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de FSH via la perte du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur l'axe gonadotrope. L'élévation de la FSH a pour conséquence une entrée en croissance des follicules alors exposés aux effets des agents de la chimiothérapie. Le GnRHa, en effondrant les taux de FSH limiterait ce phénomène à l'origine d'une déplétion folliculaire. Or le recrutement initial des follicules primordiaux est indépendant des gonadotrophines, FSH et LH. Il y aurait donc une faible utilité rationnelle du GnRHa.

Toutefois, ces molécules pourraient être à l'origine d'une hypoperfusion utéro-ovarienne, diminuant ainsi l'exposition des ovaires aux molécules gonadotoxiques. L'up-régulation (= augmentation de la réponse physiologique à la suite d'un traitement) par le GnRHa de la sphingosine 1 phosphate aux effets anti-apoptotiques pourrait également être impliquée (15).

La sphingosine-1-phosphate est un médiateur lipidique de croissance cellulaire, de survie, d'invasion et de maturation vasculaire. Ces processus sont impliqués dans la viabilité cellulaire et dans la progression du cancer. Il a été spéculé que le GnRHa pouvait augmenter la S-1-P intragonadique, qui préviendrait de la destruction des follicules ovariens (25).

L'étude POEMS (prevention of early menopause study) montre chez 66 patientes ayant reçu une chimiothérapie et un GnRHa une diminution significative de l'incidence de l'insuffisance ovarienne prématurée, comparativement à des patientes n'ayant été traitées que par chimiothérapie, mais également une augmentation des taux de grossesses chez un petit nombre de patientes (26).

Il reste néanmoins une absence de preuves suffisantes de l'efficacité de l'utilisation des GnRHa en tant que méthode de préservation de la fertilité.

Les 6 patientes du service d'hématologie de Haute-pierre ayant eu une grossesse après allogreffe ont eu du Decapeptyl® (médicament qui contient un analogue de GnRH) avant l'initiation de leur traitement par chimiothérapie. La plupart des 77 patientes en âge de procréer ayant eu une allogreffe à Haute-pierre entre 1995 et 2015 ont reçu du Decapeptyl® conformément au protocole. Sachant que seules 6 patientes ont obtenu une grossesse après l'allogreffe, nous ne pouvons pas conclure à l'efficacité de ce traitement, qui reste néanmoins très utilisé.

Nous ne sommes pas en mesure de répondre à notre troisième hypothèse, selon laquelle le recours à des méthodes de préservation de la fertilité permettrait aux patientes d'avoir des grossesses avec leurs propres ovocytes. En effet, parmi les 6 cas que nous avons étudié, 3 patientes ont bénéficié d'un don d'ovocyte pour obtenir une grossesse. Il nous est impossible d'affirmer que la patiente 5 a obtenu sa grossesse après simple stimulation œstrogénique uniquement grâce à sa prise de Decapeptyl® avant le conditionnement.

## 5. Complications obstétricales dues aux traitements et conditionnements

### - Taux de grossesse et fausses-couches spontanées (FCS)

Les deux études les plus larges concernant les grossesses après auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont été faites par le European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) et le Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) (27).

L'étude menée par Carter et co. « Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS). » concerne une population proche de celle que nous avons étudiée (28). Cette étude a inclus des patients ayant eu une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un âge au moment de la greffe entre 21 et 45 ans et a comparé leur taux de fertilité à celui de leurs frères et sœurs non greffés.

La prévalence des grossesses dans la population des personnes greffées était significativement plus faible que celle des personnes non greffées. L'étude n'a ni trouvé de différence dans le taux de FCS, ni dans le taux d'accouchements prématurés, comme avancé dans d'autres études (13, 14).



Concernant l'étude réalisée par l'EBMT, le taux de grossesses dans l'étude réalisée par questionnaires adressés à 199 centres d'hématologie européens était de 0,6 %. En effet, 232 sur 38000 patients ont eu une grossesse après la greffe. L'étude regroupait à la fois les greffes auto- et allogéniques (29).

Dans cette étude, 19412 patients (hommes et femmes) ont eu une allogreffe de CSH. Parmi ces 19412 patients, 74 patientes femmes allogreffées ont obtenu une grossesse, ainsi que 93 partenaires de patients hommes allogreffés. Le taux de grossesse chez ces patients allogreffés était ainsi de 0,8 %. Concernant uniquement les patientes ayant eu une grossesse après allogreffe de CSH, l'étude a rapporté 99 grossesses chez 74 patientes. En revanche, le nombre total de femmes en âge de procréer ayant eu une allogreffe dans cette étude n'a pas été rapporté, ce qui ne nous permet pas de calculer le taux de grossesse chez ces femmes.

Les auteurs ont retrouvé une fréquence plus élevée de complications de la grossesse chez les femmes qui avaient eu recours à une allogreffe de moelle osseuse que dans la population normale. Ces femmes avaient plus de césariennes, d'accouchement prématurés et de petits poids de naissance. 42 % des grossesses se sont terminées par un accouchement par césarienne (comparé à 16 % dans la population normale), il y a eu 20 % d'accouchements prématurés (contre 6 % dans la population générale) et 23 % des nouveau-nés présentaient un petit poids de naissance (6 % dans la population générale). De plus, 15 % des grossesses ont été marquées par une hypertension gravidique.

Il faut néanmoins noter que certains patients ont été greffés dans leur enfance ou leur adolescence, ce qui induit un biais par rapport à notre étude.

Le Tableau IV compare les résultats obtenus par l'étude de l'EBMT à ceux obtenus dans notre étude de dossiers à Haute-pierre.

Tableau IV : Détails des grossesses survenues chez les patientes allogreffées dans l'étude de l'EBMT et à Hautepierre

| Caractéristiques                   | Grossesses spontanées   |                                | Grossesses artificielles |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                                    | TBI, hémopathie maligne | Pas de TBI, aplasie médullaire |                          |
| Total des grossesses               |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 16                      | 58                             | 12                       |
| Hautepierre                        | 1                       | 4                              | 7                        |
| Fausses couches spontanées         |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 1                       | 4                              | 4                        |
| Hautepierre                        | 0                       | 1                              | 4                        |
| Total des accouchements            |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 13                      | 45                             | 8                        |
| Hautepierre                        | 1                       | 2                              | 3                        |
| Césarienne                         |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 6                       | 15                             | 6                        |
| Hautepierre                        | 0                       | 1                              | 1                        |
| Hypertension artérielle gravidique |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 1                       | 7                              | 3                        |
| Hautepierre                        | 0                       | 0                              | 2                        |
| Petit poids de naissance (<2,5 kg) |                         |                                |                          |
| EBMT                               | 5                       | 6                              | 4                        |
| Hautepierre                        | 0                       | 0                              | 0                        |

Dans notre étude de dossiers, le taux de grossesse est de 8 %. Néanmoins, nous ne pouvons pas établir de réel taux de grossesse, car nous ne connaissons ni le statut de fertilité de chaque femme avant son allogreffe, ni les éventuelles tentatives de grossesse. En effet, certaines patientes qui ont déjà eu une grossesse avant l'allogreffe ne souhaitent pas de grossesse ultérieure.

Nous ne pouvons pas comparer ce taux de grossesse à celui de l'étude de l'EBMT, car il nous manque les données du nombre de patientes en âge de procréer ayant eu une allogreffe. De plus, nous avons uniquement admis des patientes ayant eu une allogreffe à l'âge adulte, alors que l'EBMT a également admis des patientes allogreffées dans l'enfance et dans l'adolescence.

L'étude de l'EBMT a obtenu un taux de fausses-couches spontanées de 10 %, contre 55 % (5 sur 9 grossesses) dans notre étude. Il faut néanmoins rappeler que 4 des FCS dans notre étude de dossier ont eu lieu dans le cadre d'un transfert d'embryon issu d'un don d'ovocytes.

En 2008, l'aide médicale à la procréation par FIV ( $\pm$  ICSI) permet d'obtenir des taux de grossesses supérieurs à 20 % chez une femme de 37 ans.

Ces taux chutent au-delà, allant de 6 à 8 % par FIV à 42 ans, donc identiques à ceux observés en fécondation naturelle. Il faut également prendre en compte que la moitié des grossesses à cet âge-là se soldent par un avortement spontané du 1<sup>er</sup> trimestre (17).

Les deux fausses-couches spontanées de Mme S. N. (patiente 3) dans le cadre d'une FIV-ICSI pour un don d'ovocyte ne peuvent donc pas être directement corrélées au traitement par radiothérapie, sachant qu'elle avait respectivement 37 et 38 ans lors de ses deux FCS.

Il en est de même pour la patiente 4, Mme N. pour les deux échecs de ses FIV sur don d'ovocyte à l'âge de 26 et 37 ans.

#### - L'hypertension gravidique

Une hypertension artérielle gravidique a marqué 15 % des grossesses dans l'étude de l'EBMT. À HautePierre ce taux était de 33 % (2 des 6 grossesses). Il est intéressant de constater que ces hypertensions sont pour la plupart survenues chez les patientes allogreffées pour une aplasie médullaire dans l'étude de l'EBMT, alors qu'elles concernent uniquement les patientes ayant eu recours à la radiothérapie à HautePierre (2 sur 3 TBI).

#### - Le petit poids de naissance

L'irradiation corporelle totale (ou TBI) et la CT ont un potentiel mutagène qui entraîne un risque théorique augmenté de FCS ou de fœtus avec une plus grande susceptibilité de cancer. Les dommages utérins causés par la radiothérapie peuvent également entraîner une incapacité de mener une grossesse à terme, entraînant une plus grande incidence d'accouchements prématurés et de petits poids de naissance (18). En effet, la radiothérapie réduirait l'élasticité de la musculature utérine, secondairement aux dommages vasculaires intra-utérins (28).

D'après le CNGOF, le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini par une mesure isolée du poids (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile. Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) correspond le plus souvent à l'association d'un PAG avec des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (31).

Le CNGOF cite les principaux facteurs de risques de PAG :

- Un antécédent de PAG multiplie par 4 le risque de PAG
- L'âge maternel de plus de 35 ans augmente le risque d'un facteur 3 par rapport aux femmes de 20 à 30 ans
- La primiparité et la grande multiparité : risque multiplié par 2
- Les troubles hypertensifs augmentent la fréquence de PAG : hypertension artérielle chronique (d'un facteur 2), pré-éclampsie (d'un facteur 5 à 12 selon la sévérité de l'atteinte et les études), hypertension gravidique (d'un facteur 2).

L'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG) a développé à partir d'une base de données une modélisation du poids et de la taille de naissance, en prenant en compte l'âge gestationnel, le sexe, le rang de naissance de l'enfant, ainsi que le poids et la taille de la mère (32).

Nous avons décidé d'utiliser cette courbe pour calculer les percentiles de croissance des enfants des 6 patientes concernées par la revue de dossier, afin de pouvoir les comparer entre eux. Voici les percentiles de croissance obtenus d'après cette courbe :

- patiente 1 : 2770 g à 41 SA : croissance au 3<sup>ème</sup> percentile
- patiente 2 : 2830 g à 37 SA : croissance au 53<sup>ème</sup> percentile
- patiente 3 : 3430 g à 42 SA : croissance au 47<sup>ème</sup> percentile
- patiente 4 : 2660 g à 38 SA + 2 jours : croissance au 17<sup>ème</sup> percentile
- patiente 5 : 3270 g à 41 SA : croissance au 33<sup>ème</sup> percentile
- patiente 6 : 2740 g à 38 SA + 2 jours : croissance au 24<sup>ème</sup> percentile

D'après cette courbe, le nouveau-né de la patiente 1 aurait présenté un petit poids pour l'âge gestationnel et l'enfant de la patiente 4 aurait eu une croissance juste au-dessus des courbes du PAG.

Nous supposons que d'autres courbes ont été utilisées pour déterminer le percentile de croissance du nouveau-né de Mme H., la patiente 1. Il a en effet été considéré comme étant eutrophe, après qu'on ait retrouvé une hypotrophie fœtale moyenne à l'échographie de 32 SA, non confirmée à l'échographie de 36 SA.

Dans une étude menée sur l'aplasie médullaire associée à la grossesse, les principales complications retrouvées étaient l'accouchement prématuré, le diabète gestationnel, la pré-éclampsie, l'hémorragie du post-partum et une sévère infection du post-partum (33).

L'aplasie médullaire de Mme H. (patiente 1) lui avait été diagnostiquée pendant sa première grossesse. Au vue de la pancytopénie et du besoin transfusionnel, la patiente avait eu un accouchement prématuré par césarienne à 29 SA. Elle a également présenté une hémorragie en début d'intervention estimée à 1L, due à son faible taux de plaquettes.

Lors de sa deuxième grossesse, obtenue après l'allogreffe de moelle osseuse, la patiente a eu une moelle très hypoplasique avec une bi-cytopénie d'origine centrale pour laquelle elle a été transfusée et transférée en hématologie à 19 SA. L'hypotrophie fœtale constatée à l'échographie de 32 SA était probablement due à cette bi-cytopénie. Un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL augmenterait le risque d'hypotrophie fœtale, alors qu'un taux supérieur à 9,5g/dL ne serait pas préjudiciable au bon déroulement de la grossesse (34).

Nous pouvons supposer que le bon équilibre au niveau de la numération sanguine en fin de grossesse a permis de favoriser la croissance fœtale et de retrouver une croissance dans les courbes à l'échographie de 36 SA.

La patiente 4, Mme N., a présenté plusieurs facteurs de risque de petit poids pour l'âge gestationnel. En effet, elle a obtenu cette première grossesse à l'âge de 39 ans et a présenté une hypertension gravidique. Ces trois facteurs de risque cumulés (primiparité, âge >35 ans et HTA) ont certainement eu un impact sur la croissance fœtale, même si la croissance de son enfant restait dans les courbes. Son hypertension gravidique peut être rapportée à la radiothérapie.

Notre deuxième hypothèse spéculait que les traitements et les conditionnements pré-greffe entraînaient des complications périnatales.

D'après notre étude de dossiers et les éléments recueillis dans la littérature, nous pouvons penser que certaines complications comme l'hypertension gravidique sont directement liées au conditionnement par radiothérapie. Certaines études affirment que la radiothérapie est également un facteur de risque de RCIU et de petit poids de naissance, ce que nous n'avons pas pu vérifier. Il en est de même pour les FCS, dont le taux plus serait élevé après un conditionnement par TBI dans certaines études.

## 6. Particularité des aplasies médullaires

Dans une étude menée à partir des données du « Center for international Blood and Marrow Transplant Research » (CIBMTR), recueillant les informations de 500 centres de greffe au niveau mondial, 83 patientes auto- ou allogreffées ont obtenu une grossesse entre 2002 et 2007 (27).

Les auteurs de cette étude ont insisté sur le taux important de patientes greffées pour une aplasie médullaire, qui représentaient 42 % des grossesses rapportées. Pour rappel, les patientes atteintes d'une aplasie médullaire n'ont en général pas de traitement cytotoxique ou de radiothérapie avant la greffe et leur conditionnement pré-greffe contient des doses d'agents alkylants plus réduites. Ainsi, les doses de cyclophosphamide seraient potentiellement moins gonadotoxiques si elles n'étaient pas utilisées dans les traitements préalables, comme par exemple dans le traitement d'une leucémie aiguë (Tableau II).

Parmi les patientes en âge de procréer sélectionnées pour notre étude de dossier à Hautepierre, nous avons constaté que 4 patientes ont été greffées pour une aplasie médullaire. Deux d'entre elles ont eu une grossesse après la greffe ( patientes 1 et 2), une patiente n'a pas de projet de grossesse pour le moment et la dernière n'a pas réussi à avoir une grossesse malgré le recours à la procréation médicalement assistée. Malgré notre faible nombre de cas, le taux de grossesses reste néanmoins élevé au sein des patientes traitées pour une aplasie médullaire.

La patiente 2, Mme T., a eu trois grossesses spontanées après l'allogreffe (1 IVG, 1 FCS et une grossesse à terme) malgré une salpingectomie unilatérale et un utérus bicorne, qui sont deux facteurs de risque supplémentaires de troubles de la fertilité, en plus de la chimiothérapie. De plus, elle a eu sa dernière grossesse à l'âge de 39 ans. Concernant Mme T., nous pouvons donc affirmer qu'elle a conservé sa fertilité après l'allogreffe.

En outre, les patientes 1 et 2 ont eu leurs grossesses moins de 5 ans après la greffe, ce qui est un argument supplémentaire quant à la préservation de leur fertilité. Elles restent cependant à risque d'avoir une ménopause plus précoce que la population générale.

## 7. Devenir des enfants

Dans la littérature, il n'a pas été démontré de plus grande susceptibilité à des cancers ou à des anomalies congénitales chez les enfants de patientes ayant bénéficié d'un traitement par chimiothérapie en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (27).

Les enfants des 6 patientes concernées par l'étude de dossiers menée à Hautepierre ont tous eu une bonne évolution néo-natale et sont aujourd'hui tous en bonne santé.

## V. Conclusion

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement potentiellement curatif pour diverses hémopathies de mauvais pronostic, mais grevé d'une toxicité à court et long terme qui reste importante. Pour cette raison, elle doit être réservée aux patients n'ayant que peu de chances de guérisons avec des traitements conventionnels.

Suivant les indications de l'allogreffe, les traitements et les conditionnements pré-greffe varient et sont plus ou moins gonadotoxiques. De ce fait, les grossesses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques restent des événements exceptionnels et doivent être considérées comme étant des grossesses à risque.

Notre étude de dossiers menée à l'hôpital de Hautepierre ne permet pas d'avoir des résultats significatifs en raison du faible nombre de cas. En revanche, le taux de grossesses rapporté au sein de ces 77 patientes allogreffées entre 18 et 40 ans est élevé par rapport aux données de la littérature. Les auteurs des différentes études ont mentionné un possible biais du taux de grossesses en raison des patientes perdues de vue, des FCS non mentionnées, des patientes décédées et de celles n'ayant pas de désir d'enfants.

L'hypothèse qui suggère que les conditionnements pré-greffe entraînent une baisse de la fertilité est vérifiée par notre revue de dossiers et par la littérature.

Les résultats de notre étude rapportent une forte gonadotoxicité de la radiothérapie, sachant qu'une insuffisance ovarienne prématurée a été déclarée chez les trois patientes traitées par radiothérapie. En outre, ces trois patientes ont eu recours au don d'ovocyte pour obtenir une grossesse. La radiothérapie serait également à risque d'induire une hypertension artérielle. Deux des trois patientes ont déclaré une hypertension artérielle lors de leur grossesse. Ces résultats répondent ainsi à notre deuxième hypothèse, selon laquelle les conditionnements pré-greffe entraînent des complications périnatales.



Le conditionnement pré-greffe pour les patientes atteintes d'une aplasie médullaire aurait une faible gonadotoxicité. En effet, les deux patientes ayant bénéficié d'une allogreffe pour une aplasie médullaire à Haute-pierre ont eu un retour de cycles spontanés, ainsi que des grossesses spontanées. Elles sont néanmoins à risque d'avoir une ménopause plus précoce que la population générale en raison de leur conditionnement par cyclophosphamide.

Malgré le risque d'hypertension gravidique après un conditionnement par radiothérapie, les grossesses semblent se dérouler sans complications. Les études dans la littérature ne sont pas en accord quant à l'incidence des fausses-couches spontanées après allogreffe. Dans notre étude de dossiers l'incidence des FCS n'est pas interprétable en raison du recours à la procréation médicalement assistée et compte-tenu de l'âge de certaines patientes au moment des conceptions (>35 ans).

Le devenir des enfants issus de ces grossesses ne semble pas altéré par les traitements et conditionnements pré-greffe. Un suivi à long terme reste cependant nécessaire.

Compte-tenu de l'amélioration de la survie des patientes bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à l'âge adulte et du caractère exceptionnel des grossesses obtenues après allogreffe, il est indispensable de proposer le recours aux différentes techniques de préservation de la fertilité qui existent.

La troisième hypothèse selon laquelle le recours aux techniques de préservation de la fertilité permettrait aux patientes d'obtenir des grossesses avec leurs propres ovocytes n'a pas pu être vérifiée.

Il faut aussi prendre en compte les risques liés à la GVH qui peut entraîner des complications au niveau génital et être une cause supplémentaire d'infertilité, en plus d'avoir des conséquences telles que des dyspareunies, dysuries et douleurs périnéales.

Il y a encore peu de temps, ces femmes atteintes d'une hémopathie maligne traitées par radiothérapie et par chimiothérapie se retrouvaient systématiquement avec une infertilité, alors qu'aujourd'hui, grâce aux progrès de la médecine, une grossesse est possible après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ce travail nous aura confirmé l'importance d'un questionnement éthique et psychologique sur la préservation de la fertilité après une maladie grave qui a entraîné des traitements lourds.

La taille de la population que nous avons étudiée ne permet évidemment pas de répondre à nos hypothèses en utilisant des méthodes statistiques.

Il serait peut-être intéressant dans le cadre des questionnements éthiques impliqués par notre étude, de réfléchir à l'intérêt d'études plus poussées dans ce domaine.

## VI. Bibliographie

1. Tichelli A, Rovó A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 1 août 2013;6(4):375-88.
2. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/28-leucemies-aigues-myeloides>
3. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 25 nov 2006;368(9550):1894-907.
4. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* nov 2011;7(4):214-20.
5. HAS. Haute Autorité de Santé - Aracytine - HAS. 2006.
6. HAS. Haute Autorité de Santé - Leucémies aiguës de l'adulte : les points clés du suivi [Internet]. 2013 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1339371/fr/leucemies-aigues-de-l-adulte-les-points-cles-du-suivi](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339371/fr/leucemies-aigues-de-l-adulte-les-points-cles-du-suivi)
7. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Leucémies Aiguës Lymphoblastiques [Internet]. 2016 [cité 6 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymhoide/108-leucemies-aigues-lymphoblastiques>
8. Masson E. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/943521/leucemies-aigues-lymphoblastiques-de-l-adulte>
9. M. Hunault-Berger, A. Tanguy-Schmidt. L-asparaginase, leucémies aiguës lymphoblastiques et thromboses. 2010; Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16647.pdf>
10. Protocoles. Leucémies aiguës lymphoblastiques - protocoles chimiothérapie LAL [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://www.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/protocoles-chimio-LAL.pdf>
11. Neal S. Young, Phillip Scheinberg. Aplastic anemia. 2012; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410534/>
12. Martyn F, O'Connell MP. Aplastic anaemia: Uncomplicated pregnancy following allogeneic bone marrow transplantation. *J Obstet Gynaecol.* 1 janv 2009;29(5):441-441.

13. Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. Suivi et prise en charge des troubles endocriniens en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques - Insuffisance gonadique et fertilité [Internet]. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/34-tapha-2012/156-suivi-et-prise-en-charge-des-troubles-endocriniens-en-post-greffe-de-cellules-souches-hematopoiétiques-insuffisance-gonadique-et-fertilite>
14. Masson E. Fertilité et grossesse après chimiothérapie et radiothérapie [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/231168/fertilite-et-grossesse-apres-chimiotherapie-et-rad>
15. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer : indications et stratégies. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2016;45(5):424-44.
16. Liu J, Malhotra R, Voltarelli J, Stracieri AB, Oliveira L, Simoes BP, et al. Ovarian recovery after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 22 oct 2007;41(3):275-8.
17. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. CNGOF : Le désir tardif d'enfant; quelle prise en charge? [Internet]. 2008. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2008\\_GM\\_093\\_merviel.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_093_merviel.pdf)
18. Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev.* 1 juin 1995;9(2):93-116.
19. Masson E. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/12197/allogreffes-de-cellules-souches-hematopoiétiques-d>
20. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *J Ovarian Res.* 1 nov 2016;9(1):72.
21. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet.* 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
22. Masson E. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
23. Park J, Kim T-H, Lee H-H, Chung S-H, Lee D. Gynecologic complication of chronic graft-versus-host disease: Vaginal obstruction. *Obstet Gynecol Sci.* juill 2013;56(4):277-80.
24. Agence de la biomédecine, Institut national du cancer. Conséquence des traitements des cancers et préservation de la fertilité - Etat des connaissances et propositions [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_fertilite\\_et\\_cancer\\_web\\_final.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_web_final.pdf)

25. Johnson KR, Johnson KY, Becker KP, Bielawski J, Mao C, Obeid LM. Role of human sphingosine-1-phosphate phosphatase 1 in the regulation of intra- and extracellular sphingosine-1-phosphate levels and cell viability. *J Biol Chem.* 5 sept 2003;278(36):34541-7.
26. Gerber B, Ortman O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa)? *Arch Gynecol Obstet.* déc 2014;290(6):1051-3.
27. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* févr 2011;17(2):157-66.
28. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplant survivor study. *Bone Marrow Transplant.* 10 avr 2006;37(11):1023-9.
29. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet Lond Engl.* 28 juill 2001;358(9278):271-6.
30. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1 avr 1996;87(7):3045-52.
31. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique - Le retard de croissance intra-utérin [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF\\_2013\\_FINAL\\_RPC\\_rciu.pdf](http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf)
32. AUDIPOG. Croissance néonatale - AUDIPOG [Internet]. 2008 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.audipog.net/courbes\\_morpho.php#calcul](http://www.audipog.net/courbes_morpho.php#calcul)
33. Bo L, Mei-Ying L, Yang Z, Shan-Mi W, Xiao-Hong Z. Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(7):1120-4.
34. Moyambe JNT, Bernard P, Khang'Mate F, Nkoy AMTA, Mukalenge FC, Makanda D, et al. Etude des facteurs de risque du retard de croissance intra-utérin à Lubumbashi. *Pan Afr Med J [Internet].* 3 janv 2013 [cité 12 févr 2017];14. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597863/>