



HAL
open science

Maladies auto-immunes et préservation de la fertilité des patientes de moins de 18 ans : évaluation en France en 2021

Élisabeth Rault

► **To cite this version:**

Élisabeth Rault. Maladies auto-immunes et préservation de la fertilité des patientes de moins de 18 ans : évaluation en France en 2021. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03351888

HAL Id: dumas-03351888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03351888>

Submitted on 22 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

n° 3082

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Gynécologie médicale

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/09/2021

Par **Elisabeth RAULT**

Née le 3 octobre 1991 à Nantes (44)

**MALADIES AUTO-IMMUNES ET PRESERVATION DE LA FERTILITE des patientes de
moins de 18 ans.**

Évaluation en France en 2021.

Directrice de thèse

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE
Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ
Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ
Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS
Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI
Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE BORDEAUX

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

n° 3082

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Gynécologie médicale

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/09/2021

Par **Elisabeth RAULT**

Née le 3 octobre 1991 à Nantes (44)

**MALADIES AUTO-IMMUNES ET PRESERVATION DE LA FERTILITE des patientes de
moins de 18 ans.**

Évaluation en France en 2021.

Directrice de thèse

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE
Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ
Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ
Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS
Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI
Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Juge

Remerciements

Au président du jury,

À Monsieur le **Professeur Claude HOCKE**,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury. Je vous remercie également pour votre implication dans la formation des gynécologues médicales, j'ai beaucoup appris à vos côtés et je suis ravie de revenir en tant qu'assistante dans votre service. Recevez aujourd'hui le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À ma directrice de thèse,

À Madame le Docteur **Sandrine Frantz**,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ce travail, pour votre écoute, vos commentaires et votre disponibilité. Je vous remercie aussi pour toute ma formation en médecine de la reproduction, votre franchise et votre droiture sont des qualités que j'apprécie.

Aux membres du jury,

À Monsieur le **Professeur Clément Jimenez**,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je vous remercie pour ces 6 mois passés au CECOS, pour ces consultations entremêlées de débat en tout genre même si nous n'étions certes pas toujours d'accord. Heureusement la baby-foot était un terrain neutre ! Veuillez accepter l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

À Monsieur le **Professeur Christophe Richez**,

Bien que nous ne nous soyons jamais rencontrés au cours de mon internat je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. J'ai eu la chance durant mon externat de passer dans votre service et également d'assister à vos cours toujours très pédagogiques qui nous sont d'une grande aide pour l'ECN. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À Madame le **Docteur Aline Papaxanthos**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ces 6 mois passés au CECOS à vos côtés m'ont permis de voir la PMA sous un angle différent, ce qui me sera très profitable pour ma pratique future. J'ai également apprécié votre ouverture d'esprit dont il faut savoir faire preuve quand on travaille en préservation de fertilité. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur **Nathalie Aladjidi**,

Je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie par ailleurs pour l'aide que vous avez pu m'apporter tout au long de ce travail et du dialogue ouvert avec les internistes pédiatres. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance.

Au rapporteur de thèse,

À Madame le Professeur **Estibaliz Lazaro**,

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté si gentiment d'être mon rapporteur de thèse. Je garderai en mémoire le jour où j'ai reçu personnellement par courrier un compte-rendu de consultation d'une patiente que je vous avais adressée, ce fut mon seul courrier de tout mon internat. Veuillez croire en l'expression de mes sincères remerciements.

À l'équipe du CHU de Bordeaux,

Au Docteur **Marie Lambert**, je te remercie de m'avoir donné l'envie de me spécialiser en médecine de la reproduction, mon parcours aurait sûrement été différent sans toi. Ton écoute envers tes patientes m'a toujours impressionné. Cela restera un modèle pour ma pratique future.

À **Marie Diaz**, pour ton aide et ta disponibilité sans faille au cours de mon internat. Tout le monde rêve d'une chef de clinique comme toi !

À **Camille Forget, Clotilde Lacour et Sophie Juvet**, les assistantes du service toujours à l'écoute et bienveillantes.

À toutes l'équipe de sages-femmes, **Edith, Fred, Christelle, Marianne, Séverine**, c'est avec plaisir que je vous retrouve en novembre.

Aux secrétaires, **Francine et Laetitia**, le service ne serait pas le même sans vous !

Au **service d'orthogénie**, pour votre bonne humeur légendaire dans un service qui n'est pas toujours facile, merci de le rendre si humain.

À toute **l'équipe du CECOS**, à Lucie, à Édouard, à Volcy, à tous les techniciens et secrétaires, je me rappellerai longtemps ces 6 mois passés au milieu de ces petits embryons.

À l'équipe de Périgueux,

Mes premiers pas de gynécologue ont commencé à Périgueux et vont naturellement m'y reconduire pour mon assistanat.

Au **Docteur Alexandre Darwiche**, pour votre intégrité, votre justesse, votre confiance, votre écoute et votre aide qui m'ont beaucoup appris à la fois sur le plan professionnel et personnel.

À **Blandine Hecquet**, merci de m'avoir appris la base de la gynécologie médicale et de m'avoir permis de m'épanouir dans ce service grâce à ta confiance et ta bienveillance.

À **Aurélie Peroche**, pour ta formation en orthogénie que je n'oublierai jamais. J'ai toujours voulu au cours de mon internat reproduire ce que tu m'avais transmis : la bienveillance, l'écoute et l'humilité face aux patientes, j'espère être à la hauteur.

Au **Docteur Tao Lin**, pour votre disponibilité et votre écoute envers les internes. À vos invitations à partager des moments avec votre famille en dehors du cadre de l'hôpital. Je regrette de ne pas vous retrouver pour mon assistanat.

Au **Docteur May-Lise Bouvet, Clothilde Buge, Hicham Nejjar et Achille Kousse mou**, je suis ravie de tous vous retrouver en novembre prochain.

À toutes les secrétaires, **Albane, Anne-Laure, Valérie**, vous avez rendu ces semestres tellement agréables et m'avez permis de m'y sentir presque chez moi.

Aux gynécologues libérales,

Andrée, Anouch, Pascale et Sandrine, je vous remercie toutes les 4 pour cette place que vous m'avez accordée en consultation pendant ces deux mois et demi de stage (court mais intense !). Pour votre bienveillance et votre envie de nous transmettre toute la beauté du monde libérale, vous avez réussi à faire changer ma vision de la gynécologie de ville et je me sens prête à présent à passer le cap !

Je remercie également certaines d'entre vous de m'avoir fait confiance pour vous remplacer par la suite.

À mes co-internes et amis,

À mes co-internes de gynécologie. À **Jeanne**, mon binôme de toujours et ma bretonne préférée. Merci d'avoir été là tout au long de cet internat. Merci pour ton écoute bienveillante et ton amitié à toute épreuve. À **Anaïs** pour ton humour et ta délicatesse, je te souhaite plein de bonheur et d'épanouissement dans cette nouvelle vie qui t'attend. À **Chloé B**, pour ta bonne humeur et ton rire au quotidien tellement rassurants, je suis impatiente de te retrouver pour l'assistantanat. À **Myrtille**, pour ce semestre dont je me souviendrai toujours, un pilier l'une pour l'autre et merci pour tout le reste.

J'espère que l'on pourra toutes à nouveau se retrouver pour ces petits apéros que l'on aime tant ! À **Chloé D**, pour ce semestre hors du temps au milieu de ce confinement. Merci pour tes expressions plus improbables les unes que les autres, pour ces fiches à n'en plus finir et pour ces paillettes mauves et non violettes ou bien l'inverse !

À **Romain et Cédric**, merci d'avoir rendu ce semestre périgourdin inoubliable. J'ai adoré notre trio, notre solidarité et nos cafés interminables sur la plus belle terrasse du Périgord.

À **Emmanuelle M**, à **Nina**, à **Ariane**, merci pour ce premier semestre passé au CHU qui n'aurait pas été le même sans vous. Votre point commun est la bienveillance qui avait permis de créer cette bulle de douceur.

À **Amandine, Fred et Olivia**, merci pour votre aide et votre patience au cours de ce semestre d'endocrinologie où je n'y comprenais pas grand-chose au début ! À nos petits repas qui pourront

reprendre et à toutes les bonnes nouvelles que vous m'apportez régulièrement. Pleins de bonheur à toutes les 3.

À Maxime,

Tu as même le droit à ta catégorie à part car tu es inclassable. Un ami, un co-externe, un colocataire, une famille, un soutien hors pair lors de tout cet externat et nous voilà au bout de cette aventure. À notre nouvelle vie de grand qui nous attend. Merci d'avoir toujours été là, je n'aurai sûrement pas tenu sans toi.

À **Benjamin**, à ce confinement inoubliable, ces recettes, ces films, ces catan, ces blind test, tu es ma rencontre de 2020.

À mes amis de toujours,

À **Margot**, « the one », tu sais déjà tout, je te remercie pour ton fidèle soutien depuis maintenant plus de 20 ans. À tous nos moments qui nous attendent dans notre quotidien que l'on peut à nouveau partager. À **Max**, merci de lui apporter autant d'amour depuis maintenant 10 ans (félicitations !) et d'avoir rejoint notre groupe si facilement, easypeasy il paraît !

À **Emma**, tu étais déjà là en première année à passer des après-midis entiers à me faire réviser l'anatomie. Merci d'avoir continué tout au long de ces années d'études à croire en moi et à être ma plus fidèle supportrice. Merci pour ton amitié infaillible qui m'est très cher.

À **Cécilia**, à ces années de médecine ensemble, à toutes ces journées BU, ces soirées croix jaunes, ces samedis de colle et surtout notre soutien l'une pour l'autre. À notre future association dans le Périgord !

À **Laura**, pour ces voyages inoubliables ensemble, les randonnées à la Réunion, la plongée à Mayotte et la dolce vita en Italie. Merci pour ton écoute et tes conseils toujours judicieux qui me sont d'une grande aide.

À **Justine**, à notre vie bordelaise, à ces galas, à ces brunchs. Garde ton ironie et ton cynisme qui te rendent si unique.

À **Marion**, à ces nuits à la pharmacie hors du temps, à ta nouvelle vie bordelaise, je te souhaite plein de bonheur.

À ma famille,

À **mes parents**, sans qui tout cela n'aurait été possible. Vous nous avez transmis les valeurs du travail, de la persévérance et de l'honnêteté qui m'ont été essentielles durant toutes ces années. Merci d'avoir su créer notre famille formidable, ce repère que l'on a tous du mal à quitter mais promis je vais finir par partir, après la pré-retraite ensemble il va être temps que je me remette au travail !

À **ma sœur**, mon yang qui m'est essentiel. Merci d'avoir rempli ton rôle de grande sœur comme tu l'as fait, de m'avoir aidé à m'accomplir et à m'épanouir. Je me souviendrai toujours des mots que tu avais eu deux jours avant l'ECN sans lesquels je me serais sûrement moins battue. Tu resteras toujours mon modèle et la personne que je souhaite rendre fier. Tu me manques de l'autre côté de l'Atlantique... À **Felipe**, le plus européen des mexicains à avoir rejoint notre famille. Ton rire et ta bonne humeur restent inimitables !

À **mon frère**, peut-être le plus simple de cette famille, quoi que... ! À tous ces souvenirs d'enfance qui nous ont bercés, merci d'être le bout en train qui nous rassemble tous. Tu es le meilleur exemple de persévérance que je connaisse, nous ne pouvons être qu'admiratif, poursuis ton rêve dans les airs et les étoiles notre futur pilote de bord ! À **Louise** qui a intégré notre tribu, merci pour ta joie de vivre et ton enthousiasme, cela ne peut être qu'inspirant au quotidien. Je te souhaite d'être épanouie dans ta nouvelle vie pleine de promesses et d'avenir.

À **Zara** dont le ronronnement affectueux a bercé toutes mes révisions pendant 10 ans.

Je vous aime de plus profond de mon cœur.

À **Rémi**, à notre amour qui a tout surmonté. Merci d'être mon pilier chaque jour et de m'apporter notre équilibre. La vie a tellement plus de saveurs à tes côtés ! À nos projets qui se concrétisent et à tous les autres qui nous attendent. Et à cette confiance inébranlable pour l'avenir qui ne nous a jamais quitté.

À vous toutes,

Enfin merci à toutes ces femmes, ces patientes qui m'ont plus ou moins marquées au cours de mon internat et qui m'ont convaincues que je ne m'étais pas trompée de voie.

« Ce qu'une femme ressent est plus important que ce que tu sais. Et ce que tu crois compte beaucoup moins que ce qu'elle ne dit pas », Winckler, M. (2009). *Le chœur des femmes*.

Tables des matières

REMERCIEMENTS.....	1
TABLES DES MATIERES.....	7
ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES.....	10
INTRODUCTION GENERALE.....	12
PREMIERE PARTIE : MALADIES AUTO-IMMUNES ET PRESERVATION DE LA FERTILITE.....	13
I. GENERALITES.....	13
1. MAI et adolescence.....	13
1.1. Épidémiologie	13
1.2. Définition et classification.....	13
2. Folliculogénèse et réserve ovarienne.....	15
2.1. Définition et physiologie.....	15
2.2. Marqueurs de la réserve ovarienne avant 18 ans.....	16
2.3. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et débutante (IOD).....	20
3. MAI et impact sur la réserve ovarienne et la fertilité	21
II. MECANISMES DE L'ALTERATION DE LA FERTILITE DANS LE CADRE DES MAI	24
1. Altération de la fonction reproductive.....	24
1.1. Mécanismes liés à la maladie.....	24
1.2. Mécanismes liés aux traitements utilisés (gonadotoxicité et tératogénéicité).....	25
2. Diminution de la fertilité sans altération de la fonction ovarienne	30
2.1. Délai de conception prolongé.....	31
2.2. Psychologiques.....	31
III. TECHNIQUES DE PRESERVATION DE FERTILITE DANS LE CADRE DES MAI CHEZ L'ADOLESCENTE	31
1. Données dans la littérature	31
2. Agonistes de la GnRH.....	33
a. Mécanisme d'action	33
b. Indications.....	33
c. Efficacité.....	34
d. Avantages et inconvénients	34
e. Recommandations	35
3. Vitrification ovocytaire	35
a. Principe	35
b. Indications.....	36
c. Efficacité.....	36
d. Précautions d'emplois et contre-indications.....	37
e. Avantages et inconvénients	38
4. Cryoconservation de tissu ovarien (CTO)	39
a. Principe	39

b.	Efficacité.....	40
c.	Indications.....	40
d.	Avantages et inconvénients.....	41
5.	<i>MIV</i>	42
a.	Principe.....	42
b.	Indications.....	42
c.	Efficacité.....	43
d.	Avantages et inconvénients.....	43
6.	<i>Effets indésirables des différentes méthodes de PF</i>	43
a.	Thrombose veineuse.....	44
b.	Hyperstimulation ovarienne (HSO).....	44
c.	Risque d'exacerbation de la MAI.....	44
IV.	RECOMMANDATIONS DE PEC ET DE SUIVI DANS LA LITTÉRATURE.....	45
1.	<i>Recommandations en cancérologie</i>	45
2.	<i>Recommandations pour les MAI</i>	47
	DEUXIEME PARTIE : ÉVALUATION DES PRATIQUES EN FRANCE ET A BORDEAUX.....	50
I.	CHIFFRES DE LA PF DANS LE CADRE DES MAI EN 2007 ET EN 2021.....	50
1.	<i>Évaluation des pratiques en France en 2007 et en 2021</i>	50
2.	<i>Données à Bordeaux en 2021</i>	51
II.	ÉVALUATION DE LA PEC DE LA FERTILITE DES PATIENTES ATTEINTES DE MAI EN FRANCE EN 2021.....	51
1.	<i>Objectif et méthode</i>	51
2.	<i>Résultats</i>	52
2.1.	Orientation et prise en charge globale des patientes.....	52
2.2.	Bilan de RO : indications, modalités, âge minimum et valeurs normales.....	53
2.3.	Cyclophosphamide et gonadotoxicité.....	55
2.4.	Indications et méthodes de préservation de fertilité.....	56
III.	DISCUSSION.....	57
1.	<i>Orientation et prise en charge globale des patientes</i>	57
2.	<i>Bilan de RO : indications, bilan, âge minimum et valeurs normales</i>	57
3.	<i>Cyclophosphamide et gonadotoxicité</i>	59
4.	<i>Indications et méthodes de PF retenues</i>	59
IV.	ARBRES DECISIONNELS DE PRISE EN CHARGE.....	61
	CONCLUSION.....	64
	ANNEXES.....	65
	ANNEXE 1 :.....	65
	ANNEXE 2 :.....	67
	ANNEXE 3 :.....	70
	BIBLIOGRAPHIE.....	75
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	88

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AJA : Adolescents et jeunes adultes

AMH : Hormone antimüllérienne

BDR : Biologie de la Reproduction

CFA : Compte des follicules antraux

CRAT : Centre de référence des agents tératogènes

CTO : Congélation de Tissu Ovarien

CYC : Cyclophosphamide

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation *in vitro*

FSH (*Follicle Stimulating Hormone*): Hormone folliculo-stimulante

GnRH (*Gonadotrophin-Releasing Hormone*): Hormone gonadolibérine

GRECOT : Groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule

hCG (*human Chorionic Gonadotropin Hormone*): Hormone chorionique gonadotrope humaine

HH : Hypothalamo-hypophysaire

HSO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

IC : Intervalle de Confiance

ICSI (*Intra Cyttoplasmic Sperm Injection*) : Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

IM : Intramusculaire

IMG : Interruption médicale de grossesse

IOD : Insuffisance ovarienne débutante

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineux

LES : Lupus érythémateux systémique

LH (*Luteinizing Hormone*) : Hormone lutéinisante

MAI : Maladie auto-immune

MIV : Maturation *in vitro*

MTX : Méthotrexate

OR : Odds ratio

PEAI : Polyendocrinopathie auto-immune

PEC : Prise en charge

PF : Préservation de fertilité

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RO : Réserve ovarienne

SA : Semaines d'aménorrhée

SAPL : Syndrome des anticorps anti-phospholipides

SC : Sous-cutanée

SCA (*Steroid cell antibody*) : Anticorps anti-cellules surrénaliennes

VO : Vitrification ovocytaire

Liste des figures

Figure 1 : Classification des différentes maladies auto-immunes (http://www.lecofer.org/).....	14
Figure 2 : Folliculogénèse (Visser et al. 2012 à gauche / Fleming R. 2015 à droite).....	15
Figure 3 : Évolution de l'AMH et du CFA selon l'âge (Dewailly 2014).....	18
Figure 4 : Variation du taux d'AMH avant et après puberté (Bhide 2019).....	18
Figure 5 : Moyennes/médianes des valeurs de l'AMH de l'enfance à l'adolescence (Bhide 2019).....	18
Figure 6 : Taux d'AMH de la naissance à l'adolescence (Bhide 2019).....	19
Figure 7 : Maladies auto-immunes pouvant être associées à une IOP.....	21
Figure 8 : Taux d'AMH entre patientes atteintes de LES versus population contrôle (62).....	21
Figure 9 : Âge moyen d'apparition de la maladie d'Addison et de l'IOP dans les différentes PEAI (75).....	22
Figure 10 : Étiologies de la baisse de la fertilité dans les maladies auto-immunes.....	24
Figure 11 : Maladies auto-immunes pouvant nécessiter un traitement par CYC.....	27
Figure 12 : Recommandations HAS 2020 sur la PEC du LES.....	30
Figure 13 : Comparaison du nombre de PF dans les indications oncologiques et non-oncologiques.....	32
Figure 14 : Méthodes de PF avant un traitement par CYC dans le cadre de MAI (Henes, 2012).....	32
Figure 15 : Indications non cancérologiques des CTO chez 105 filles de moins de 15 ans de 1998 à 2018 ...	32
Figure 16 : Protocole de stimulation hormonale et schéma de la ponction ovocytaire.....	36
Figure 17 : Préviation en % des taux de naissances vivantes selon l'âge et le nombre d'ovocytes vitrifiés	37
Figure 18 : Caractéristiques des cycles de cryopréservation ovocytaires chez les patientes selon l'âge (150)	39
Figure 19 : Principe de méthode de cryopréservation de tissu ovarien.....	40
Figure 20 : Taux de FSH et d'AMH à T0, T+12-24, T+24-60 et T > 60 mois après greffe ovarienne (168).....	40
Figure 21 : Schéma protocole de MIV (à gauche) et images d'ovocytes immatures et matures (à droite)....	42
Figure 22 : Risques de complications des traitements utilisés dans la PF.....	43
Figure 23 : Techniques de PF chez adolescents et jeunes adultes (174).....	45
Figure 24 : Recommandations sur la surveillance de l'IOP chez les patientes ayant survécu à un cancer dans l'enfance (116).....	46
Figure 25 : Recommandations traduites de « The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group » (116).....	47
Figure 26 : Pathologies, risques d'IOP, techniques de PF et effets indésirables dans les pathologies non carcinologiques (67).....	47
Figure 27 : PF chez les patientes de moins de 40 ans atteintes de MAI sévères (groupe FertiPROTEKT).....	48
Figure 28 : Surveillance de la RO chez les patientes à haut risque d'IOP (193).....	48
Figure 29 : Avez-vous au sein de votre structure un parcours de PEC pour la PF des patientes < 18 ans atteintes de MAI ?.....	52
Figure 30 : Adressez-vous les adolescentes atteintes de MAI vers un centre de fertilité ?.....	53

Figure 31 : Proportion de PF indiquées pour MAI chez < 18 ans (à gauche) et > 18 ans (à droite) ?	53
Figure 32 : Réalisez-vous un bilan de réserve ovarienne chez les adolescentes atteintes de MAI ?	53
Figure 33 : Quel bilan de réserve ovarienne réalisez-vous ?	54
Figure 34 : À partir de quel moment prescrivez-vous le bilan de RO ?	54
Figure 35 : À partir de quelle valeur d'AMH (à gauche) et de CFA (à droite) considérez-vous que la RO soit-elle diminuée ?	54
Figure 36 : Réalisez-vous un suivi de la réserve ovarienne ?	55
Figure 37 : Quelle est la dose cumulée seuil de CYC pour envisager une PF ?	55
Figure 38 : Dans quels cas proposez-vous une PF chez les adolescentes atteintes de MAI ?	56
Figure 39 : Quelle est la technique de PF le plus souvent réalisée avant (à gauche) ou après (à droite) la puberté ?	56
Figure 40 : Proposez-vous un traitement concomitant par agonistes de la GnRH lorsqu'une PF est réalisée après la puberté ?	57
Figure 41 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes prépubères	61
Figure 42 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes pubères	62
Figure 43 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes pubères avant ttt par CYC	63

Introduction générale

Les maladies auto-immunes (MAI) résultent d'une dysfonction du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme. C'est un ensemble de maladies chroniques complexes allant jusqu'à 80 entités différentes, dont une partie reste encore méconnue. (1)

La prévalence globale des MAI est estimée entre 3 et 5% de la population générale (2)(3) et concerne dans 8 cas sur 10 une femme. Cette prédisposition féminine est probablement due au caractère œstrogéno-dépendant d'une grande partie des MAI comme le lupus. (4)

La période d'activité maximale de la maladie se situe à la fin de l'adolescence et au début de la vie reproductive. Cette part importante de femmes et d'adolescentes atteintes nous amène à nous intéresser à leur fertilité et à l'atteinte éventuelle de leur réserve ovarienne (RO) par la maladie en elle-même ou par les traitements pouvant être administrés et des techniques de préservation de fertilité (PF) pouvant leur être proposées.

Une première étude française en 2007 s'est intéressée à la prise en charge (PEC) de la fertilité de ces patientes. Elle montre son hétérogénéité et l'absence de recommandations précises, d'où les difficultés d'indication ou non d'une PF chez ces patientes en France. (5)

Il nous a semblé intéressant, plus de 10 ans après, de faire une nouvelle évaluation de la PEC de ces patientes à travers l'expérience des internistes, des biologistes et cliniciens spécialistes de la reproduction ainsi que d'évaluer nos pratiques au CHU de Bordeaux ces dernières années afin de proposer un parcours de soin adapté pour ces patientes, et plus spécifiquement les adolescentes, atteintes de MAI.

Première partie : Maladies auto-immunes et préservation de la fertilité

I. Généralités

1. MAI et adolescence

Les MAI sont distinctes de par leur prévalence et l'âge médian de début de la pathologie. En effet toutes ne se voient pas à l'adolescence et inversement.

1.1. Épidémiologie

La prévalence des MAI, tous âges confondus, varie entre moins de 5/100000 personnes atteintes à plus de 500/100000 selon l'étiologie avec une prévalence moyenne globale de 3% de personnes atteintes de MAI.

(6)

De manière générale les MAI vont toucher préférentiellement les femmes en âge de procréer. (7)(8)(9)(10)

Les deux MAI se diagnostiquant préférentiellement durant l'enfance ou l'adolescence sont le diabète de type 1 et l'arthrite juvénile idiopathique avec un âge médian respectif de 8 et 10 ans au moment du diagnostic. La maladie d'Addison peut également se découvrir à l'adolescence avec un intervalle d'âge compris entre 15 et 45 ans. Aussi, les thyroidites peuvent avoir une forme pédiatrique avec un prévalence de 0,53% entre 10 et 19 ans. (6)

Concernant le lupus, qui reste la MAI la plus détaillée dans la littérature, il existe une forme pédiatrique prénommée lupus érythémateux systémique (LES) juvénile dont la prévalence est estimée entre 3,3 à 8,8/100000 (11) avec un âge médian de début des symptômes de 11 - 12 ans. (12)

1.2. Définition et classification

On peut séparer les MAI en deux catégories différentes : (Figure 1)

- Spécifiques d'organes (la plupart du temps endocrines)
- Systémiques non spécifiques d'organes

MAI spécifique d'organe	MAI systémique non spécifique d'organe
Glandes endocrines : - Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow - Maladie d'Addison - Diabète de type 1 - ovarite auto-immune Foie et tube digestif : - hépatites auto-immunes - cirrhose biliaire primitive - maladie de Biermer - maladie coéliqua Système nerveux : - myasthénie - syndrome de Lambert-Eaton - syndrome de Guillain-Barré - sclérose en plaques Ril : - ophtalmie sympathique Peau : - pemphigus - pemphigoïdes - pelade - vitiligo Cytopénies auto-immunes : - anémie hémolytique auto-immune - purpura thrombopénique immunologique - neutropénie auto-immune	Connectivites : - polyarthrite rhumatoïde - Lupus systémique - sclérodermie systémique - syndrome de Gougerot-Sjögren - myopathies inflammatoires (dont le syndrome des antisynthétases) - connectivite mixte Vascularites primitives : - artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) - maladie de Takayasu - maladie de Kawasaki - périartérite noueuse - granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) - granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss) - polyangéite microscopique - vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde) - vascularite à Ac anti-MBG (anciennement maladie de Goodpasture) - maladie de Behçet Un peu à part : - Syndrome des antiphospholipides - polychondrite chronique atrophiante

Figure 1 : Classification des différentes maladies auto-immunes (<http://www.lecofer.org/>)

Par soucis d'exhaustivité nous ne détaillerons pas toutes les MAI. Nous parlerons donc essentiellement des MAI en gras, étant les plus décrites dans la littérature et/ou les plus diagnostiquées durant l'enfance/adolescence.

Parmi les MAI spécifiques d'organes, certaines peuvent être concomitantes entre elles et s'intégrer dans un syndrome nommé polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI). Il en existe 4 entités différentes selon la classification de Neufeld dont le type de 1 et 2 sont les plus fréquents :

- *Type 1* : association candidose, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne principalement.
- *Type 2* : association maladie d'Addison, diabète de type 1 et hypothyroïdie principalement.
- *Type 3* : atteinte thyroïdienne et autres atteintes auto-immunes non surrénaliennes
- *Type 4* : autres atteintes auto-immunes

Les formes 2, 3 et 4 sont regroupés depuis 2004 sous le terme général de PEA1 de type 2.

2. Folliculogénèse et réserve ovarienne

2.1. Définition et physiologie

L'**ovaire** est un organe endocrine et exocrine constitué de deux parties :

- La *médullaire* formant le stroma ovarien avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- La *corticale* contenant la réserve folliculaire aux différents stades : les follicules primordiaux ou « quiescents » et les follicules en croissance passant par le stade pré-antral, antral et enfin ovulatoire (Figure 2). Les follicules pré-antraux et antraux possèdent un ovocyte bloqué en prophase I entouré de cellules de la thèque interne et de la granulosa. Les cellules de la thèque interne sous l'action de la LH (*Luteinizing hormone*) vont produire la progestérone et les androgènes alors que les cellules de la granulosa vont par l'action de la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) produire les œstrogènes en utilisant les métabolites dérivés des androgènes. Les cellules de la granulosa produisent également l'hormone antimüllérienne (AMH) dont nous parlerons plus tard.

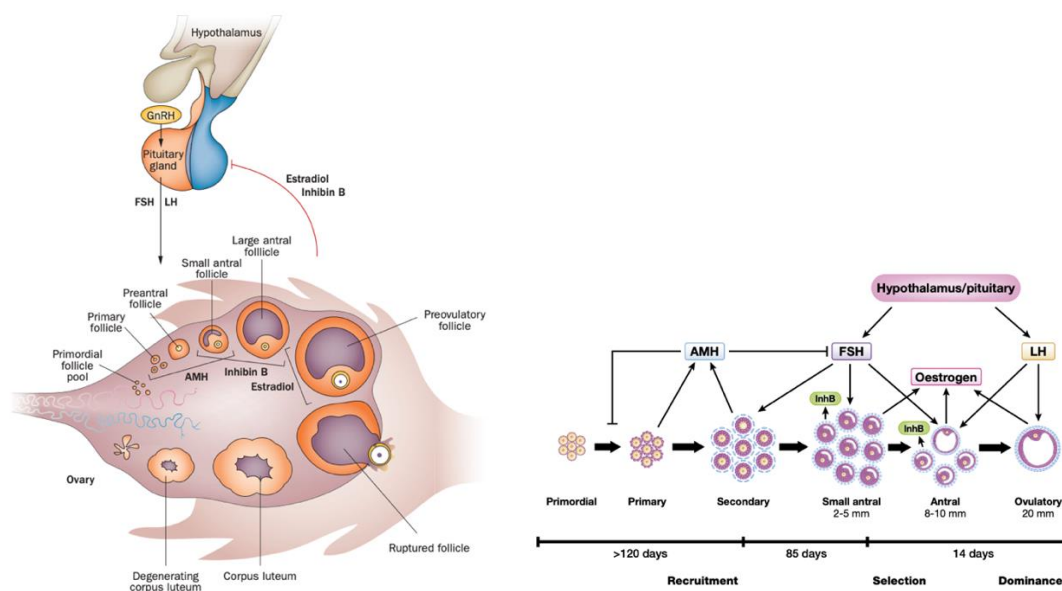


Figure 2 : Folliculogénèse (Visser et al. 2012 à gauche / Fleming R. 2015 à droite)

La **folliculogénèse** est un processus continu de la puberté à la ménopause qui se déroule dans le cortex ovarien sous le contrôle direct de l'axe hypothalamo-hypophysaire. À la puberté cet axe devient fonctionnel du fait de l'augmentation progressive de la FSH. (Figure 2)

Cela va permettre au follicule primordial de se développer pour atteindre l'ovulation correspondant à la libération d'un ovocyte mature unique à chaque cycle ou de régresser par apoptose comme la plupart de la cohorte folliculaire. Le nombre de follicules est défini à la naissance et ne va cesser de décroître tout au long de la vie d'une femme. Le nombre est maximal in utero avec 7 millions de cellules souches puis 1 million de follicules à la naissance, 300000 à la puberté et enfin 1000 à la ménopause. Au cours de la vie se produit en moyenne 400 ovulations.

La **réserve ovarienne** (RO) est déterminée par la quantité de follicules primordiaux présents au sein de l'ovaire dont l'évolution est FSH indépendante. (13) Ces follicules primordiaux représentent plus de 90% du pool folliculaire total. (14) Ils ne produisent pas d'AMH et ne sont pas visibles en échographie endovaginale. (15)

2.2. Marqueurs de la réserve ovarienne avant 18 ans

Cette réserve n'est mesurable par aucun marqueur direct, elle va uniquement pouvoir être estimée par des marqueurs indirects du nombre de follicules déjà en croissance. Cette estimation est purement quantitative et non qualitative, la qualité de chaque ovocyte au sein des follicules étant inconnue. Ces marqueurs cliniques, biologiques ou échographiques nous informe de l'état de la réserve ovarienne avec une fiabilité plus ou moins importante.

Durant l'adolescence des problématiques s'ajoutent pour estimer cette RO, l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH) n'étant pas entièrement fonctionnel et certains examens pouvant être plus compliqués à réaliser chez des patientes prépubères ou vierges.

- *Troubles du cycle menstruel*

La durée moyenne d'un cycle menstruel est de 28 jours. Les troubles du cycle tel qu'un allongement (spanioménorrhée) ou un raccourcissement des cycles, une oligoménorrhée voire une aménorrhée complète, ne sont pas un marqueur pertinent et fiable de la RO, les cycles pouvant être réguliers malgré une AMH abaissée et/ou une FSH augmentée dans le cadre d'une RO diminuée. (16)

De plus, chez l'adolescente les cycles ont tendance à être irréguliers dans les deux premières années suivant la puberté, la moitié des cycles étant anovulatoires de façon totalement indépendante de la RO. (17)

Les troubles du cycle chez l'adolescentes sont donc un mauvais marqueur de la réserve ovarienne.

- *Taux de FSH*

Le taux de FSH peut être considéré comme un marqueur indirect de la fonction ovarienne chez les femmes adultes ayant des cycles réguliers, la FSH étant le reflet du rétrocontrôle négatif exercé par le taux d'œstrogènes produits par les follicules en croissance. Un taux de FSH > 10mUI/ml à J2-J3 du cycle est un indicateur de diminution du taux d'œstrogènes et donc de la réserve ovarienne, le rétrocontrôle exercé étant diminué.

Au moment de la puberté la pulsativité de la GnRH (*Gonadotrophin-Releasing Hormone*) va permettre l'augmentation progressive des gonadotrophines permettant la croissance folliculaire et indirectement la sécrétion d'œstrogènes permettant le pic de LH déclenchant l'ovulation. (18)

En comparant les taux de FSH chez l'adulte et en postpubertaire on retrouve un taux de FSH plus bas chez ces dernières montrant l'immaturation de l'axe HH devenant fonctionnel que plusieurs années après la mise en place des cycles menstruels.

À la puberté on peut donc considérer que le taux de FSH reflète davantage la fonction HH devenant fonctionnelle que la RO en elle-même. (19)(20)

- **AMH**

- Définition

L'AMH est une glycoprotéine produite par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré-antraux. Son taux est en corrélation directe avec le nombre de follicules en croissance au sein de l'ovaire contrairement au taux de FSH, LH ou d'œstradiol. (21)(22) En ce sens il est l'un des marqueurs le plus fiable de la réserve ovarienne. (23)

La concentration en AMH est relativement stable au cours du cycle menstruel (24) contrairement aux hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et ne varie pas avec l'inflammation dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques. (25)(26)(27) Il peut cependant exister une variation individuelle et intercyclique de l'ordre de 11%. (24)

- Évolution au cours de l'âge (figure 3)

L'AMH diminue au fur et à mesure de la vie reproductive jusqu'à devenir basse voire indétectable dans les 5 ans précédant la ménopause. (28)(29)

À la naissance, le taux d'AMH est bas, inférieur à 0.28 ng/mL (0.28-2.17 ng/mL) en moyenne, voire indétectable dans 54% des cas. (30) Durant la **première année de vie** il existe un pic de production d'AMH vers 3 mois avec une valeur moyenne de 2,1 ng/ml. (19)

Entre 1 et 10 ans, il y a une augmentation progressive de l'AMH et une bonne corrélation avec le compte des follicules antraux (CFA) alors qu'**entre 10 et 18 ans**, malgré une augmentation globale du taux d'AMH, il n'existe pas de corrélation significative entre AMH et CFA. (30) Cela s'explique par un infléchissement de la courbe d'AMH **entre 9 et 15 ans** au moment de la puberté suivi d'une seconde phase d'augmentation pour atteindre son maximum autour de 25 ans. Ce pic reste débattu et diffère selon les études autour de 15,8, 18 ou 24,5 ans. (31)(32)(33)

Après 25 ans il existe une baisse progressive du taux d'AMH et du CFA avec une bonne corrélation entre ces deux marqueurs. (24)

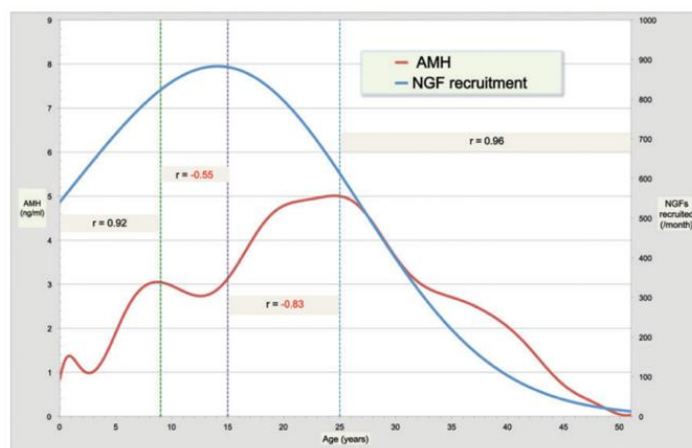


Figure 3 : Évolution de l'AMH et du CFA selon l'âge (Dewailly 2014)

L'infléchissement de la courbe entre 9 et 15 ans au moment de la puberté a été rapporté par plusieurs études. (Figure 4)

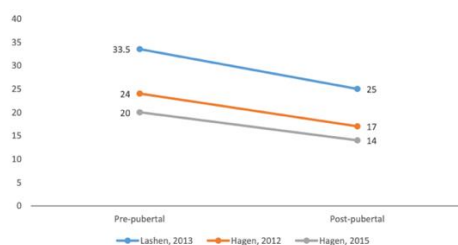


Figure 4 : Variation du taux d'AMH avant et après puberté (Bhide 2019)

Cette diminution du taux d'AMH pourrait être due à une redistribution du pool folliculaire. En effet, à la puberté le taux de FSH va augmenter afin de permettre le recrutement du follicule dominant ovulatoire. Les autres follicules antraux et pré-antraux vont entrer en atresie et être donc en proportion moins importante d'où cette baisse transitoire du taux d'AMH. (19)

- Valeurs normales de l'AMH et adolescence

Nous connaissons l'évolution globale de l'AMH au cours de la vie d'une femme mais nous ne disposons pas de normes précises selon l'âge du fait d'une grande variabilité interindividuelle. (34)

Ceci est encore plus difficile à évaluer au moment de l'adolescence du fait de son évolution non linéaire. Selon les études on retrouve des valeurs moyennes allant de 2,12 à 4,14 ng/ml entre 10 et 21 ans, de 3,67 ng/mL autour de 15-16 ans (35), ou encore de 2.98 ng/ml entre 13 et 19 ans. (36) La méta-analyse de Bhide a calculé les valeurs moyennes et médianes de l'AMH en fonction de l'âge (19) :

	Median values	Mean values	
Infancy	9.85 pmol/L ^a → 1,4 ng/ml	10.55 pmol/L ^b	→ 1,5 ng/ml
Childhood	24.49 pmol/L ^c → 3,4 ng/ml	22.32 pmol/L ^d	→ 3,1 ng/ml
Adolescence	26.32 pmol/L ^e → 3,7 ng/ml	31.84 pmol/L ^f	→ 4,5 ng/ml

Figure 5 : Moyennes/médianes des valeurs de l'AMH de l'enfance à l'adolescence (Bhide 2019)

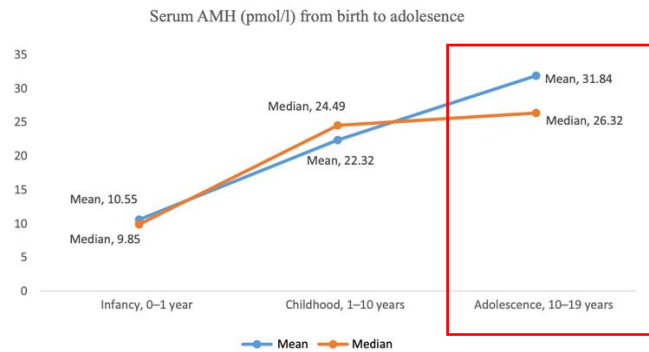


Figure 6 : Taux d'AMH de la naissance à l'adolescence (Bhide 2019)

Autre élément à prendre en compte à l'adolescence : la contraception orale. En effet certaines patientes peuvent sous pilule, œstroprogestative le plus souvent, pouvant diminuer de 29,8% le taux d'AMH par rapport à la population contrôle mais va naturellement se normaliser à l'arrêt de cette dernière. (37)(38)

- *Compte des follicules antraux (CFA)*

- Définition

Les follicules primordiaux, correspondant à la RO réelle, ne sont pas visibles en échographie, leur diamètre étant inférieur à 0,05mm. (39) Par extension nous nous servons donc des follicules antraux ayant un diamètre plus important, entre 2 et 10mm pour estimer la réserve ovarienne. (40) Le CFA est donc, au même titre que l'AMH, un marqueur indirect mais fiable de la réserve ovarienne. (41)(42)

La période du cycle pour pouvoir le calculer se situe classiquement entre le 2ème et le 5ème jour des règles, au moment du recrutement folliculaire, avant que la majorité des follicules antraux n'entrent en atresie. Cependant, des vagues successives de recrutement folliculaires se produisent tout au long du cycle, le CFA peut donc être réalisé à tout moment, notamment dans les situations d'urgence. (43)(44)

Le CFA se fait par voie échographique, la voie endovaginale étant à privilégier. (45)(46) L'inconvénient de l'échographie est qu'elle est opérateur et machine dépendante. (47)

- Évolution au cours de l'âge

La valeur du CFA augmenterait de façon proportionnelle de la naissance jusqu'à l'âge de 14 ans puis décroîtrait progressivement jusqu'à la ménopause comme sur la figure 3. (48)

Au même titre que pour l'AMH, il n'existe pas de valeurs normales de CFA pour l'âge d'autant plus qu'il y a également une variation individuelle, intra et intercyclique.

- Valeurs normales de CFA

On retrouve un CFA moyen de 8 par ovaire entre 15-16 ans par voie sus-pubienne pour une étude (35), de 13.9 par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) avec un âge moyen de 15,4 ans pour l'autre. (49)

La méta-analyse de Bhide retrouve un CFA moyen de 7,2 chez les adolescentes, rassemblant les résultats de 2 études seulement avec un effectif total de 72 patientes. (19) Globalement, avant l'âge de 20 ans, le CFA varie de 7 à 32 selon ces différentes études.

- Limites du CFA chez l'adolescente

Chez les patientes prépubères ou pubères mais vierge la voie endovaginale est impossible pour évaluer le CFA. La voie sus-pubienne ou endorectale voire même l'IRM peuvent être utilisés dans ces situations même si le résultat est moins optimal. (50)(51)

2.3. *Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et débutante (IOD)*

L'**IOP** est définie par 3 critères :

- Troubles du cycles (aménorrhée ou oligoménorrhée) depuis plus de 4 mois.
- Augmentation du taux de FSH plasmatique > à 25 UI/ml sur 2 dosages réalisés à plus de 4 semaines d'intervalle. (52)
- Âge inférieur à 40 ans.

La prévalence de l'IOP est de 1% dans la population générale. (53) Avant l'âge de 20 ans ce risque est de 1/10000 femmes. (54)

L'**IOD** quant à elle est plus difficile à définir et à estimer dans la population générale. Elle correspond à une diminution de la réserve ovarienne pour l'âge mais comme nous l'avons remarqué précédemment il n'y a pas de normes pour définir une RO normale pour un âge donnée.

Des symptômes peuvent être évocateurs comme des cycles courts de moins de 26 jours, un syndrome prémenstruel plus marqué du fait des modifications hormonales. Au niveau biologique on peut retrouver au bilan à J3 du cycle une FSH normale ou supérieure à 10UI/L, un pic prématuré de LH avant J10 ou un œstradiol augmenté supérieur à 80 pg/mL.

Que ce soit dans l'IOP ou l'IOD, l'AMH et le CFA ne rentrent pas dans ces définitions bien que l'on s'en serve largement en clinique. Plusieurs équipes ont donc tenté de les définir à l'aide de seuil d'AMH et de CFA.

Pour l'AMH les études chez les femmes adultes rapportent des valeurs seuils variables. Les critères de Bologne parlent de faible réserve pour une AMH inférieure 0,5 – 1,1 ng/ml. Les nouveaux critères de POSEIDON fixent la limite à 1,2 ng/ml. (55)

Concernant les patientes de moins de 25 ans l'équipe de Hagen a retenu une valeur seuil d'AMH à 1,1 ng/ml associée à un risque d'IOP avec une valeur prédictive positive de 96% (30), l'équipe de Lunding retient quant à elle une AMH à 0,4 ng/ml. (56)

En ce qui concerne le CFA, les critères de Bologne parlent de baisse de la réserve ovarienne pour un CFA inférieur à 5-7 et les critères de POSEIDON inférieur à 5 à l'âge adulte. (55)

Un nombre inférieur à 4 serait associé à un risque plus élevé d'IOP dans les 7 ans et inférieur à 8 avant 25 ans serait suspect. (40)

À noter que l'IOP et/ou l'IOD correspond certes une diminution de la RO mais n'est pas synonyme d'absence de chances de grossesse spontanée. En effet, dans 50% des IOP une fonction ovarienne persiste et 5 à 10% des patientes pourront concevoir après le diagnostic d'IOP. (57)(58)

3. MAI et impact sur la réserve ovarienne et la fertilité

4 à 5 % des IOP sont d'origine auto-immune (59) et 20% à 40,4% des patientes ayant une MAI présentent une IOP (60)(61), certaines étant plus à risque d'IOP secondaire. (Figure 7)

Table 1
Auto immune diseases associated with POI.

Endocrine	Nonendocrine
Thyroid disease (hyper/hypo)	Chronic candidiasis (including APECED)
Addison's Disease	Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
Hypoparathyroidism	Vitiligo
Hypophysitis	Alopecia
Diabetes mellitus type 1	Autoimmune hemolytic anemia
	Pernicious anemia
	Systemic lupus erythematosus (SLE)
	Rheumatoid arthritis
	Sjögren's syndrome
	Primary Biliary Cirrhosis
	Chronic active hepatitis
	Celiac disease

Figure 7 : Maladies auto-immunes pouvant être associées à une IOP

Voici détaillées les principales MAI pouvant se développer à l'adolescence avec leur éventuel impact sur les différents marqueurs de la RO :

- **Lupus érythémateux systémique** : Les ménarches semblent arriver plus tard avec un âge moyen de 13,4 ans +/- 1,4 ans (62), les cycles plus fréquemment irréguliers (63), le taux de FSH plus haut (64) et le taux d'AMH plus bas (65) (Figure 8).

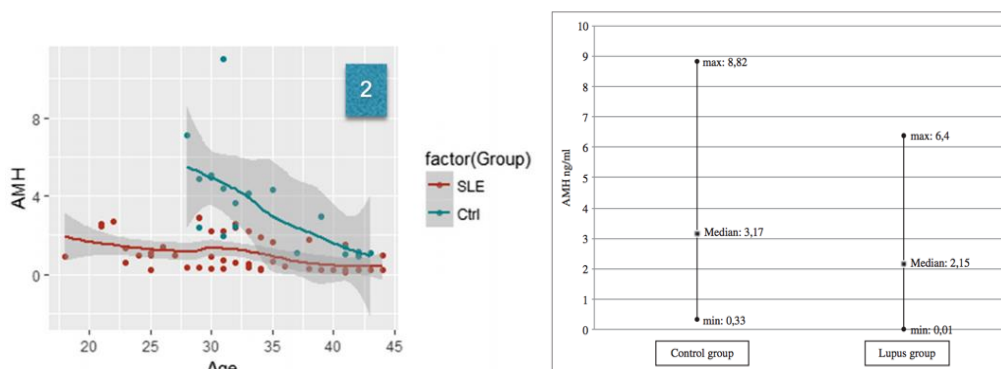


Figure 8 : Taux d'AMH entre patientes atteintes de LES versus population contrôle (62)

Dans une étude plus récente les patientes atteintes de lupus ont une AMH significativement abaissée par rapport au groupe contrôle (2.15 (IC 0.01–6.4 SD 1.64) ng/ml versus 3.17 (IC 0.33–8.82 SD 2.29) ng/ml) ($p < 0.05$) sur un effectif de 66 patientes. (65)

Le taux d'IOP chez les patientes de moins de 21 ans atteintes de LES serait autour de 11%. Cette étude mentionne cette estimation en précisant clairement qu'elle a été faite sur un faible nombre de patientes avec des moyens différents pour diagnostiquer l'IOP. (66) Ce risque atteindrait plus de 60% chez les patientes de plus de 30 ans ayant pu recevoir des traitements gonadotoxiques. (67)

Une autre étude retrouve un taux d'IOP entre 0,6 et 43% sans précision supplémentaire et sans notion d'âge d'apparition. (68)

Cas du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) : Certains montrent un taux d'AMH non significativement abaissé par rapport à la population contrôle mais un CFA diminué (69), d'autres ont retrouvé une association entre la présence d'anticorps antiphospholipides et une AMH abaissée. (70)

- **Thyroïdite auto-immune :** Elle serait la cause auto-immune la plus souvent associée à une IOP. (58) Dans 14 à 27% des cas d'IOP auto-immune une maladie d'Hashimoto est déjà présente au moment du diagnostic chez les patientes, tous âges confondus. (52)

Aucune étude portant sur le risque de développer une IOP chez des adolescentes ou adultes porteuses de thyroïdite et dans quel délai n'a été retrouvé dans la littérature.

Cependant, l'AMH ne semble pas diminuée (71) au contraire elle apparait plus élevée chez les patientes atteintes de maladie d'Hashimoto. (72) En revanche, un taux de T3 bas et/ou des anticorps anti-TPO positifs seraient associés à un CFA abaissé de - 2,3 chez les femmes infertiles par rapport à la population contrôle. (73)

- **PEAI :** Une étude italienne portant sur un effectif de 52 patientes rapporte un risque d'IOP de 40,8% dans la PEA de type 1 avec un âge moyen d'apparition à 24,1 ans suivant en général le diagnostic de la PEA1. Alors que dans le cadre de la PEA1 de type 2 ils retrouvent 16% d'IOP avec un âge moyen de découverte à 32,3 ans qui à l'inverse précède le diagnostic de la PEA1 en elle-même (Figure 9). (74)

	Patients with AD and POF	
	Mean age of onset of AD (yr)	Mean age of onset of POF (yr)
Total cases of AD and POF (n = 52)	26.7 (range 3–62)	28.5 (range 16–40)
APS-1 and POF (n = 20)	17 (range 3–39)	24.1 (range 14–39)
APS-2 and POF (n = 26)	35.5 (range 17–62)	32.3 (range 18–40)
APS-4 and POF (n = 6)	23.2 (range 10–42)	25.8 (range 17–37)

Figure 9 : Âge moyen d'apparition de la maladie d'Addison et de l'IOP dans les différentes PEA1 (75)

Si on regarde la **maladie d'Addison** seule, caractérisée par la présence d'anticorps anti-surréaliens pouvant créer une infiltration lymphocytaire au niveau de l'ovaire responsable d'une ovarite auto-immune, 10% à 20,2% des patientes de tous âges semblent développer une IOP.

Dans la population pédiatrique, cette même étude italienne a regroupé les 10 patientes de moins de 12 ans atteintes de maladie d'Addison.

62,5% d'entre elles ont développé une IOP à un âge moyen de 21,7 ans. Ceci est la seule étude retrouvée relatant du délai moyen d'apparition d'une IOP chez les jeunes filles atteintes de la maladie d'Addison.

(74)

De plus la présence d'anticorps anti-surréaliens semble être un bon marqueur de risque de développer une IOP dans la maladie d'Addison, ils pourraient donc présenter un intérêt dans le suivi de ces patientes.

Les recommandations de la société française d'endocrinologie de 2015 préconisent donc l'information des patientes atteintes d'une maladie d'Addison en âge de procréer sur le risque possible d'évolution vers une IOP auto-immune. (*Modalités et rythme de surveillance au long cours chez le patient avec insuffisance surrénale. Éducation thérapeutique du patient, SFE, 2015*)

- **Arthrite juvénile idiopathique** : Le risque d'IOP serait de 3,5 à 7,5% à un âge moyen de 35 ans. (75)

Ferreira rapporte dans son étude publiée en 2018 portant sur 28 patientes post-pubertaires atteintes d'arthrite juvénile idiopathique ayant un âge moyen de 22,6 ans une AMH diminuée à 2.65 ng/mL (0.47-9.08) contre 4.83 ng/mL (0.74-17.24) ($p=0.029$) dans la population contrôle. Cependant le CFA est comparable entre les 2 groupes sans risque d'IOP augmenté (défini par une AMH < 1 ng/ml et un CFA < 7) dans la groupe patientes atteintes comparé au groupe contrôle. (76)

Diabète de type 1 : Le risque de développer une IOP serait de 2,5%. (68) Le taux d'AMH semble diminué à partir 33 ans avec un taux à 1,3 ng/ml chez les patientes contrôles contre 0,6 ng/ml chez les patientes diabétiques. Avant 33 ans il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes. (79)

II. Mécanismes de l'altération de la fertilité dans le cadre des MAI

Le fait que la RO et la fertilité soient spontanément altérées ou induites dans le cadre des MAI reste débattu, cependant un certain nombre d'étiologies semblent impliquées dans ce phénomène. (Figure 10)

Table 1. Aetiologies of reduced female fertility in SADs.

Causes of abnormal reproductive function	SADs
Disease-related mechanisms	
Inflammation-induced HPO axis dysfunction	All SADs
Autoimmune oophoritis	All SADs
Disease flare-associated hyperprolactinemia	All SADs
High disease activity	All SADs
aPL-related mechanisms	APS, SLE
Ovarian vein thrombosis	APS, SLE
Uterine bleeding secondary to anticoagulation therapy or thrombocytopenia	APS, SLE, RA
Lupus nephritis-associated hyperprolactinemia	SLE
Menstrual irregularities (i.e. amenorrhea, menorrhagia)	SLE
Reduced ovarian reserve	SLE, IIM, vasculitis
Corpus luteum dysfunction	IIM
Anti-rheumatic treatments	
NSAIDs	RA
Glucocorticoids	All SADs
CYC	All SADs (mainly SLE and vasculitis)
MTX	All SADs
Causes of decreased fertility with normal reproductive function	
SADs	
Delays in planning conception (i.e. active disease, fear of disease-related pregnancy complications, etc.)	All SADs
Reduced intercourse due to psycho-social factors (i.e. low self-esteem, impaired mental well-being, altered body image, etc.)	All SADs
Disease-related physical impediments to sexual activity (i.e. vaginal dryness, joint stiffness, fatigue, musculoskeletal pain, muscle weakness, etc.)	All SADs
Affective disorders (i.e. depression, loss of libido)	SLE
Anti-rheumatic treatments causing adverse pregnancy outcomes	
CYC	All SADs (mainly SLE and vasculitis)
MTX	All SADs
MMF	All SADs

Figure 10 : Étiologies de la baisse de la fertilité dans les maladies auto-immunes

1. Altération de la fonction reproductive

1.1. Mécanismes liés à la maladie

- *Dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire*

On peut retrouver une altération du fonctionnement de l'axe HH avec une irrégularité des cycles du fait de l'inflammation chronique. (77)(64)

Une hyperprolactinémie peut également être retrouvée, notamment dans les complications rénales du lupus pouvant altérer la qualité de l'ovulation. (78)

- *Ovarite auto-immune*

L'ovarite auto-immune correspond à une infiltration de la thèque interne par des cellules inflammatoires (lymphocytes B et T). Elle est la plupart du temps associée aux PEA1 de type 1 ou 2 et est responsable de 2 à 10% des IOP. (79)

Au niveau physiopathologique, elle est due à la présence d'anticorps circulants anti-stéroïdiens de type anti-21-hydroxylase (maladie d'Addison), anti-17-hydroxylase et anti-cytochrome-P450 ou autres anticorps anti-surréaliens (79) ou certains plus spécifiques de l'ovaire type anti-récepteurs de la FSH, de la LH, anti-corps jaune dans le lupus notamment (80), anti-zone pellucide (81) ou encore des anticorps anti-ovocytes. (82)

Au niveau histologique, la présence de ces anticorps va provoquer un infiltrat lymphoplasmocytaire des cellules de la thèque interne des follicules antraux et pré-antraux alors que les follicules primordiaux, n'ayant pas encore acquis ces cellules spécifiques sont indemnes de toute infiltration inflammatoire tout comme les cellules de la granulosa. Au niveau hormonal, nous avons une baisse de sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne entraînant indirectement une diminution de sécrétion des œstrogènes par les cellules de la granulosa. Le taux d'œstradiol bas va stimuler la FSH par rétrocontrôle négatif qui va donc permettre la croissance des follicules primordiaux. Initialement la sécrétion d'AMH produite par les cellules de la granulosa va être également normale, les cellules de la granulosa étant indemnes. (79)

À long terme l'ovarite va toucher toutes les cellules y compris celles de la granulosa et donc provoquer une réelle IOP avec une déplétion folliculaire et une baisse de l'AMH. Cette baisse de l'AMH semble se produire 5 ans après le début du processus auto-immun. (59) Le diagnostic de certitude d'une ovarite auto-immune n'est qu'histologique. (83)

- *Thromboses des veines ovariennes*

Dans le cadre du LES et plus particulièrement du SAPL, l'hypercoagulabilité sanguine peut entraîner des thromboses des veines ovariennes responsables d'une nécrose partielle de l'ovaire pouvant altérer le stock de follicules primordiaux. (84)

1.2. Mécanismes liés aux traitements utilisés (gonadotoxicité et tératogénéité)

Les traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs pouvant être utilisés dans le cadre des MAI et notamment dans le lupus sont multiples et leur impact sur la fertilité plus ou moins important.

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

- Physiopathologie : Ils inhibent la production des prostaglandines impliquées dans la rupture du follicule lutéale et dans la vascularisation de l'endomètre lors de la décidualisation. En inhibant la production de prostaglandines les AINS vont donc altérer l'ovulation en créant le syndrome du follicule lutéinisé non rompu (85) et l'implantation, mais ceci de façon transitoire et réversible. (86)
- Indications : Les AINS sont utilisés dans le cadre des MAI pour soulager les douleurs chroniques notamment articulaires.
- Gonadotoxicité : Les AINS ne sont pas responsables de baisse de la réserve ovarienne donc ne sont pas gonadotoxiques. Une PF est possible sous AINS.
- Tératogénéité : D'après le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) la prise d'AINS ponctuelle avant 24 semaines d'aménorrhées (SA) est autorisée, la prise chronique est cependant à éviter. À partir de 24 SA ils sont formellement contre-indiqués.

- *Corticoïdes*

- Physiopathologie : Ils peuvent provoquer au niveau central un hypogonadisme hypogonadotrope. (87) En résulte une baisse de la GnRH et une diminution de la LH et de la FSH contribuant à des troubles de l'ovulation. (88) Au niveau périphérique, ils peuvent induire une apoptose des cellules ovariennes. (87)
- Indications : Traitement d'induction des glomérulonéphrites lupiques pédiatriques de stade III et IV en association avec un traitement immunosuppresseurs à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant les 6 mois de la phase d'induction du traitement (HAS 2020).
Ils pourront être poursuivis en traitement d'entretien afin d'éviter les rechutes dans certains cas. Ils sont également recommandés dans le traitement des atteintes cardiaques, pulmonaires ou encore digestives du lupus.
- Gonadotoxicité : Ils sont à faible risque de gonadotoxicité. Une méthode de préservation de fertilité est possible sous corticoïdes.
- Tératogénéicité : Aucune tératogénéicité n'a été retenue à ce jour par le CRAT.

- *Méthotrexate (MTX)*

- Physiopathologie : Il possède une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive d'où son intérêt en immunologie. (89) Le MTX est un analogue de l'acide folique perturbant la production des constituants de l'ADN tels que l'adénine et la guanine inhibant ainsi la prolifération des cellules tissulaires. Il agit de façon plus importante sur les cellules en prolifération comme les follicules antraux et pré-antraux étant les cellules ovariennes ayant l'index mitotique le plus élevé. Les follicules primordiaux vont être épargnés.
- Indications : Traitement des polyarthrites rhumatoïdes, de l'arthrite juvénile idiopathique ou de certaines atteintes du LES en 2nde intention notamment cutanées ou articulaires. La dose administrée IM ou SC ne doit pas dépasser 15 à 20 mg/m²/semaine dans la population pédiatrique.
- Gonadotoxicité : Elle est jugée intermédiaire. Son impact sur la réserve ovarienne est discuté et dépendrait de la dose utilisée. Une étude montre après 6 mois de traitement par MTX une AMH non diminuée (90) ou comparable que la dose cumulative soit > ou < à 5g de MTX (76). Une autre montre une corrélation négative entre taux d'AMH et dose cumulée de MTX. (91) À noter que la réponse ovarienne à une stimulation hormonale semble moins bonne chez les patientes ayant été préalablement exposées au MTX et serait résolutive après 4 à 6 mois d'arrêt à l'exposition. Ce délai semble donc nécessaire avant d'envisager une préservation de fertilité. (92)
- Tératogénéicité : Le MTX est un traitement tératogène même à faible dose. Elle est maximale au 1^{er} trimestre pouvant être responsable de près de 40% d'interruption médicale de grossesse (IMG) ou de fausse couche spontanée (FCS). Au 2^{ème} trimestre, le risque de tératogénéicité est moins important mais peut être responsable de petit poids à la naissance ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Par rapport au délai d'arrêt du MTX avant une conception, les recommandations actuelles suggèrent de l'arrêter un à trois mois avant la conception (93)(94) même si les données sont rassurantes par rapport au risque de malformation avec un délai de conception plus court. En effet chez des patientes ayant reçu moins de 30mg/semaine de MTX dans les 12 semaines précédant la conception ni le taux de FCS ni le risque de malformation n'était augmenté. (95)

- *Cyclophosphamide (CYC) = Endoxan*®

- **Physiopathologie** : Le CYC appartient à la famille des alkylants. Il va induire une atrophie ovarienne. Deux hypothèses existent sur l'origine de cette atrophie ovarienne par le CYC :
 - Une possible altération initiale de la vascularisation ovarienne avec obstruction des vaisseaux responsable d'une ischémie locale et de la formation d'une néovascularisation provoquant une fibrose du cortex ovarien et la perte des follicules primordiaux situés dans cette partie de l'ovaire. (96)
 - Une altération initiale des follicules primordiaux provoquant une diminution de la perfusion de ces follicules altérés.

Il existe également une apoptose des ovocytes et des cellules de la granulosa responsable d'une perte de follicules primordiaux par la théorie de « burn out » folliculaire. (97)(98)

- **Indications** : Elles sont les mêmes que chez l'adulte. Il est le traitement de 1^{ère} intention des exacerbations du lupus avec atteintes rénales (99) ou extra-rénales sévères (100) mais également dans le cadre des autres MAI systémiques telles que les vascularites (101), sclérose systémique (102), la sclérodermie (103), la maladie de Wegener et autres granulomatoses.

Les recommandations de l'ESHRE et ASMR publiées en 2017 résument les différentes pathologies susceptibles de recevoir un traitement par agents alkylants :

Autoimmune diseases (Donnez and Dolmans, 2013; Bedaiwy and Botros, 2014)

Systemic lupus erythematosus (SLE)
Behcet's disease
Churg-Strauss syndrome (eosinophilic granulomatosis)
Steroid resistant glomerulonephritis
Granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's granulomatosis)
Inflammatory bowel diseases
Rheumatoid arthritis
Pemphigus vulgaris

Figure 11 : Maladies auto-immunes pouvant nécessiter un traitement par CYC

L'indication principale reste la glomérulonéphrite lupique de type III et IV à une dose de bolus de 500mg toutes les deux semaines pendant 12 semaines soit 3g au total. (104)

Il n'est plus recommandé en traitement d'entretien.

- **Gonadotoxicité** : Sa gonadotoxicité est prouvée qu'il soit administré par voie orale quotidienne ou par bolus intermittents intraveineux. (105)(106) Elle va dépendre de la dose, de la durée du traitement et de l'âge auquel la patiente a été exposée. (107)

Le CYC semble être responsable de troubles du cycle voire d'aménorrhée dans 30,4% des cas (108) et d'une diminution de l'AMH de 1.41 à 1.02 ng/ml après traitement ($p = 0.03$) avec un risque plus ou moins important d'IOP secondaire. (109)(107)

Avant la puberté, l'axe HH étant immature il était supposé que le CYC n'avait pas d'effet délétère sur l'ovaire. (110) Or l'étude de Su, publiée en 2020, conclue l'inverse. Le taux d'AMH semble plus haut chez les patientes ayant reçu un traitement gonadotoxique entre 15 et 24 ans que les patientes de plus de 25 ans mais l'évolution est similaire entre ces deux classes d'âge c'est-à-dire une phase de plateau pendant 10-15 ans puis une phase de déclin du taux. (111)

Après exposition au CYC chez des patientes pubères et prépubères le taux d'AMH semble se normaliser entre 1 à 3 ans après la fin des traitements pour revenir à son taux initial. (112)(111)

Par rapport à la dose seuil considérée comme à haut risque de gonadotoxicité il est encore difficile de l'établir avec certitude. Chez le garçon, cette dose de CYC est fixée à 7,5g/m². (113)

Chez les filles, les patientes de moins de 25 ans ayant reçu une dose inférieure à 7g développent rarement une aménorrhée secondaire alors qu'elle est évaluée à 12% chez les patientes entre 26 et 30 ans et à 25% chez les patientes de plus de 31 ans. (97)

Une étude plus ancienne rapporte un risque d'IOP de 50% chez une patiente de 20 ans ayant reçue une dose cumulée de 20g, de 9g à 30 ans et de 5g à 40 ans. (114) De façon générale, une dose supérieure à 10g augmenterait le risque d'IOP. (115)

Selon les recommandations américaines la dose de cyclophosphamide à haut risque de développer une IOP est fixée à 7,5g/m² soit la même dose que chez le garçon. (116)

- Tératogénicité : Le CYC est également tératogène, une contraception est donc nécessaire pendant le traitement et durant les 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement selon le Vidal. Le CRAT lui n'annonce pas de durée précise, indiquant seulement qu'en tenant compte de la demi-vie d'élimination une conception pourrait être possible deux jours après l'arrêt de l'Endoxan.

- *Mycophénolate Mofétil = Cellcept®*

- Physiopathologie : C'est un traitement largement utilisé dans les MAI pour son action immunosuppressive en inhibant la synthèse des purines, voie métabolique essentielle pour la prolifération des lymphocytes et son action anti-inflammatoire en interférant avec les phénomènes d'adhésion cellulaire.
- Indications : Au même titre que le CYC il est indiqué en 1^{ère} intention dans le cadre de la glomérulonéphrite lupique de type III et IV à la dose de 1200mg en 2 prises par jour en association avec des glucocorticoïdes. Contrairement au CYC il reste le traitement d'entretien de choix à la dose de 1 à 2g/j pendant 3 à 5 ans. (104)
- Gonadotoxicité : L'AMH ne paraît pas être modifiée après traitement (107) ou de moins grande importance qu'avec le CYC. (117)

- Térogénécité : Le Cellcept est un médicament à risque térogène. D'après le CRAT, la demi-vie du Cellcept étant de 18 heures, une conception est possible 6 jours après l'arrêt du traitement alors que l'HAS et le Vidal recommandent une contraception efficace pendant les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement.

- *Mitoxantrone = Elsep*®

- Physiopathologie : C'est un immunosuppresseur avec une action antinéoplasique cytostatique.

- Indications : Il est recommandé uniquement dans la sclérose en plaques récurrente et/ou à forme agressive en dernière intention. (118)

- Gonadotoxicité : Une étude française de 2001 rapporte une aménorrhée transitoire de plusieurs mois chez 27% des patientes traitées de moins de 45 ans et 17,3% d'aménorrhées persistantes après 5 ans de suivi. Le risque d'aménorrhée existe surtout après l'âge de 35 ans. Aucune des patientes de moins de 25 ans traitées n'ont développé d'aménorrhée persistante. (119)

- Térogénécité : Il est considéré comme térogène et implique une contraception jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement d'après le Vidal. Le CRAT ne mentionne aucune donnée.

- *Azathioprine = Imurel*®

- Physiopathologie : C'est un traitement immunosuppresseur agissant comme le Cellcept par l'intermédiaire de la voie des purines.

- Indications : Il est recommandé dans le traitement d'entretien des néphropathies lupiques à la dose de 2mg/kg/j selon l'HAS. (104)

- Gonadotoxicité : Il ne semble pas impacter la réserve ovarienne et n'est pas responsable d'IOP secondaire. (63)

- Térogénécité : Il n'existe pas d'effet térogène à ce jour (120), une conception est donc possible tout en poursuivant le traitement d'après le CRAT et l'HAS.

- *Biothérapies anti-TNF α (Infliximab, Etanercept Adalimumab)*

Ces traitements étant récents les études sont encore trop peu nombreuses et de faible niveau de preuve mais ils ne semblent pas baisser la RO et la fertilité. Ils n'apparaissent pas comme térogènes.

À l'heure actuelle par précaution il est cependant recommandé un délai de 3 semaines d'arrêt avant la conception dans le cadre de l'etanercept et de 3 mois avec les autres anti-TNF-alpha. (94)

Tous ces traitements venant d'être énoncés sont surtout prescrits dans le cadre du lupus et de ses complications. Le tableau suivant récapitule les différentes indications thérapeutiques dans la glomérulonéphrite lupique. La dose de CYC ne dépasse donc pas la dose de 3g au total, cette dose étant équivalente entre les adultes et les enfants. (HAS 2020)

Tableau 13. Traitements immunosuppresseurs et d'accompagnement des glomérulonéphrites lupiques.

	Induction de la rémission (immunosuppresseur associé à la corticothérapie)	Entretien de la rémission	Ne pas oublier
1^{ère} ligne	MMF (2 à 3 g/jour)	MMF (2g puis 1 g) ou Azathioprine (2 mg/kg) Pendant ≥ 2 à 3 ans (poursuite ultérieure?)	Bloqueur du SRA en cas de protéinurie > 1g/g et/ou HTA
	Cyclophosphamide selon « Euro-lupus : 500 mg tous les 15 j X 6 »		Hydroxychloroquine
En cas de sévérité importante	Discuter Cyclophosphamide selon NIH court (0.7 g/m ² /4 semaines X 3 à 6)		Prophylaxie anti-infectieuse = vaccins +/- antibioprofylaxie
2^e ligne (résistant)	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC		Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine <20g/L)
3^e ligne (réfractaire)	Rituximab (1g à J1 / J15 ou 375 mg/m ² / semaine x 4) ou Tacrolimus (0.06-0.1 mg/kg/j)		Traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie

SRA = système rénine - angiotensine

Figure 12 : Recommandations HAS 2020 sur la PEC du LES

Avant de débuter un traitement immunosuppresseur il est donc conseillé que ce soit à l'adolescence ou à l'âge adulte (94) :

- D'informer la patiente de l'impact possible des traitements sur sa fertilité.
- De vérifier l'absence de grossesse en cours.
- D'adresser la patiente en consultation spécialisée de fertilité auprès d'un gynécologue ou d'un endocrinologue.
- De prescrire un moyen de contraception pendant toute la durée du traitement et les semaines ou mois après selon le traitement immunosuppresseur prescrit.

2. Diminution de la fertilité sans altération de la fonction ovarienne

Lors du diagnostic de MAI, les patientes sont souvent informées du risque de baisse de la RO, de complications obstétricales, du risque d'accentuation de la pathologie pendant la grossesse. Tout ceci a un impact sur la fertilité et la conception en dehors de toutes anomalies organiques. (121)

Ceci se retrouve avec une parité diminuée chez les patientes atteintes de LES ou de rhumatismes articulaires et plus de la moitié d'entre elles ont un nombre d'enfant moins important que ce qu'elles auraient envisagé avant d'avoir eu le diagnostic de MAI. (122)

2.1. Délai de conception prolongé

Chez les patientes atteintes de rhumatismes auto-immuns le délai de conception est prolongé avec pour 42% des patientes un délai > à 12 mois alors que dans la population générale il est autour de 6 mois pour 70% des femmes. Ceci peut être dû à une fréquence des rapports sexuels plus faible du fait de l'asthénie ou des douleurs chroniques secondaires au MAI. (123)

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le délai de conception est prolongé et corrélé à la prise de corticoïdes, d'AINS et au degré d'activité de la maladie. (124)

2.2. Psychologiques

Les MAI semblent impacter les relations sociales, la confiance en soi et le désir de grossesse. (125) La peur de transmettre la pathologie semble également jouer un rôle. (126)

Dans le lupus on retrouve un taux de dépression plus important ainsi que des troubles de la libido impactant la vie sexuelle des patientes responsable d'une fécondité plus basse que dans la population générale. (127)

III. Techniques de préservation de fertilité dans le cadre des MAI chez l'adolescente

La préservation de fertilité dans le domaine de la cancérologie est largement répandue notamment dans le cancer du sein alors que les pathologies bénignes comme les MAI représentent une part beaucoup moins importante des indications.

Selon les recommandations, toute patiente devant recevoir un traitement gonadotoxique ou ayant une pathologie pouvant altérer sa RO doit être adressée à un spécialiste de la fertilité afin d'être informée des chances de grossesses futures et de discuter une éventuelle préservation de fertilité. (128)

1. Données dans la littérature

Les pathologies bénignes représentent en moyenne 8 à 13% des PF comme le montre le graphique suivant dans la répartition des indications oncologiques et non oncologiques des techniques de préservation de fertilité. Les indications non cancérologiques de préservation de fertilité regroupent les maladies hématologiques (thalassémie, drépanocytose), auto-immunes, gynécologiques (endométriose, kystes ovariens ou tumeurs borderlines de l'ovaire) ou encore génétiques (Syndrome de Turner, mutation de l'X fragile...). (67)

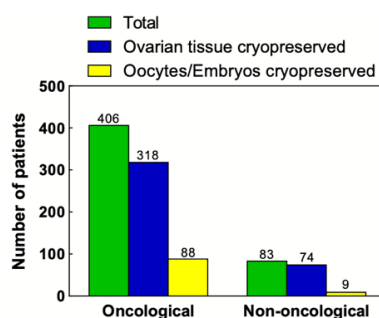


Figure 13 : Comparaison du nombre de PF dans les indications oncologiques et non-oncologiques

Da manière générale les grandes méthodes de préservation de fertilité sont les agonistes de la GnRH, la vitrification ovocytaire (VO), la congélation de tissu ovarien (CTO) et la maturation *in vitro* (MIV).

La répartition de ces différentes techniques appliquées aux AJA devant recevoir un traitement par CYC dans le cadre d'une MAI est résumée dans le tableau ci-dessous (129) :

	All patients	GnRH analogue	Stimulation	Cryo Ovar	No Therapy
Age	n=47 (100%)	n=36 (76.6%)	n=2 (4.3%)	n=6 (12.8%)	n=9 (19.1%)
< 20 years	n=8 (17%)	n=7 (87.5%)	n=0	n=2 (33.3%)	n=1 (11.1%)
20-29 years	n=23 (49%)	n=18 (78.3%)	n=2 (100%)	n=2 (33.3%)	n=4 (44.4%)
30-40 years	n=16 (34%)	n=11 (68.8%)	n=0	n=2 (33.3%)	n=4 (44.4%)
Total mean age in years (range)	26 (15-40)	25.5 (15-40)	25 (24-26)	23.7 (15-34)	27.4 (9-36)
Number of children	n=7	n=3	n=0	n=0	n=2
0	n=41	n=33	n=2	n=6	n=7
1	n=5	n=2	n=0	n=0	n=2
≥2	n=1	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean number of children	0.15	0.08	0	0	0.22

Figure 14 : Méthodes de PF avant un traitement par CYC dans le cadre de MAI (Henes, 2012)

Une étude française publiée en 2019 a fait l'état des lieux de la CTO en France durant les vingt dernières années chez les patientes de moins de 15 ans. Dans 25,2% des cas la CTO était réalisée pour une pathologie bénigne ce qui reste une part importante non négligeable. Concernant l'indication auto-immune elle n'est pas renseignée dans cette étude, nous supposons qu'il s'agit de la catégorie « autres » qui correspond à 5 congélations réalisées en 20 ans avec une médiane d'âge de 12,1 ans. (130)

	Age at OTC	Number of OTC	Oocytes for cryopreservation/OTC*	Deceased patients
	Median [range]	n (%)	n (%)	n (%)
Non-malignant diseases				
Hemoglobinopathies	8.4 [2.1-14.9]	71 (17.0)	24/34 (70.6)	2 (2.8)
Immune deficiency	5.3 [1.6-14.5]	19 (4.5)	5/10 (50.0)	6 (31.6)
Aplastic anemia	8.8 [1.6-14.3]	10 (2.4)	0/0 (0.0)	2 (25.0)
Others	12.1 [3-14.1]	5 (1.2)	1/1 (100)	0 (0.0)
Total	8.3 [3-14.9]	105 (25.1)	30/42 (71.4)	10 (9.5)
TOTAL	6.9 [3-15]	418 (100)	50/124 (40.3)	84 (20.1)

Figure 15 : Indications non cancérologiques des CTO chez 105 filles de moins de 15 ans de 1998 à 2018

Ces différentes méthodes de préservation de fertilité, plus ou moins expérimentales, sont détaillées ci-dessous en expliquant pour chacune le mécanisme, les indications, les avantages et inconvénients et l'impact éventuel dans la population adolescente.

2. Agonistes de la GnRH

a. Mécanisme d'action

Les agonistes de la GnRH vont, par phénomène de compétition, se lier sur les récepteurs de la GnRH au niveau hypophysaire. La stimulation initiale va produire un effet « flare up » provoquant un pic de production de LH et de FSH qui vont, du fait du caractère apulsatile de la stimulation, être inhibées dans un second temps. Cet effet « flare-up » peut durer une à deux semaines. (131) L'inhibition secondaire de la production de LH et de FSH va inhiber la production périphérique d'œstrogènes par les ovaires.

On l'a vu le traitement par CYC va par l'intermédiaire de mécanismes vasculaires entraîner une destruction des follicules primordiaux. En réponse, la FSH va augmenter permettant le recrutement de follicules pré-antraux. Ces cellules actives et en croissance vont être encore plus sensibles aux agents alkylants. (132)

De plus, la destruction des follicules va provoquer une baisse du taux de l'AMH ce qui lève l'inhibition sur le recrutement des follicules primordiaux.

De ce fait l'ajout d'analogue de la GnRH semblerait protéger l'ovaire et préserver une partie de la RO selon différents mécanismes de protection dont les deux principaux sont :

- La baisse du taux de FSH qui épargnerait les follicules primordiaux restant quiescents et moins accessibles aux traitements gonadotoxiques. Cependant bien que les follicules primordiaux soient connus pour être FSH-indépendants, il semblerait avoir une part de sensibilité dont les mécanismes réels restent à démontrer.
- L'hypoœstrogénie secondaire à la diminution de la FSH diminuerait la perfusion ovarienne et donc la dose cumulative d'exposition des ovaires et l'impact des traitements gonadotoxiques. (133)

b. Indications

Les analogues de la GnRH ne sont prescrits qu'en post-pubertaire si un traitement gonadotoxique tel que le CYC est indiqué. Ils permettraient une protection ovarienne pendant la durée du traitement et éviteraient les complications osseuses ou cardio-vasculaires d'une IOP secondaire. (134)

Les analogues de la GnRH sont injectés par voie sous-cutanée (SC) à la dose de 3,75mg par mois pendant toute la durée du traitement par CYC. L'alternative est à la dose de 11,25mg tous les 3 mois.

Idéalement le traitement va être débuté 10 à 14 jours avant le début du traitement par CYC afin d'éviter d'administrer un traitement gonadotoxique au cours de l'effet « flare up », l'hyperœstrogénie et l'hyperstimulation ovarienne initiales la rendant plus sensible aux traitements gonadotoxiques ce qui pourrait aggraver les dommages possibles. (135)

Dans le cas où les analogues sont débutés de façon concomitante au CYC, un antagoniste peut être ajouté les 7 premiers jours de traitement afin de contrer cet effet « flare up ». (129)

c. Efficacité

Différentes études, dont des méta-analyses, ont évalué les bénéfices cliniques et biologiques de l'ajout d'analogues de la GnRH lors d'un traitement par CYC.

Concernant la récupération des cycles menstruels, la méta-analyse de Munhoz de 2016 regroupant 7 études avec un effectif total de 1047 patientes traitées par CYC dans la cadre d'un cancer du sein montre une efficacité des analogues par GnRH sur la récupération de cycles réguliers à 6 et 12 mois respectivement après l'arrêt du traitement (OR = 2.41 CI 1.40–4.15 p = 0.002 et OR 1.85 CI 1.33–2.59 p = 0.0003). La médiane de temps de retour des cycles est autour de 5 et 6,1 mois. (136)

Dans la Cochrane de Chen le taux de récupération des cycles était également plus élevé chez les patientes ayant reçu un analogue de la GnRH avec un RR de 1.82 (CI 1.23 - 2.67 p = 0.002).

Concernant le risque d'IOP, la Cochrane de Chen rapporte un risque moins important avec analogues de la GnRH (RR à 0.45, 95% CI 0.31 - 0.65 p < 0.0001). (137)

L'étude de Lambertini, répertoriant quant à elle 14 essais contrôlés randomisés et 18 méta-analyses, 10 d'entre elles montrent un bénéfice de traitement concomitant par analogues de la GnRH avec en moyenne une réduction du risque d'IOP de 15% (10-25%). (138) La plus grande méta-analyse publiée par Senra en 2018 regroupe 13 études avec un effectif de 1208 patientes, elle montre une diminution du risque d'IOP secondaire avec un RR = 0.60, 95% CI 0.45-0.79. (139)

Concernant l'AMH et le CFA, la Cochrane de Chen ne conclue pas, les études étant trop peu nombreuses donc non analysables même si ces deux marqueurs semblent identiques dans les deux cas. (140)(141) Une étude montre cependant le contraire avec une AMH à 1.4 ng/ml avec analogues contre 0.5 ng/ml sans analogues (p = 0,04). (142)

d. Avantages et inconvénients

- Avantages :

- Caractère non invasif et son moindre coût comparé aux autres méthodes de PF.
- Absence de risque d'exacerbation des MAI. (106)(143)

- Inconvénients / effets indésirables :

- Le principal reste une éventuelle réaction au site d'injection dans 3 à 8% des cas. (144)
- Céphalées ou sécheresse vaginale secondaire à l'hypoœstrogénie. (145)

e. *Recommandations*

En France il n'existe pas de recommandations officielles pour l'indication d'analogues de la GnRH avant traitement par CYC dans le cadre des MAI.

D'après les groupes de cancérologie son réel impact sur l'amélioration de la fertilité est débattu et n'est pas recommandé par tous. Les dernières recommandations du congrès de cancérologie de l'ASCO de 2018 recommandent un traitement par analogues de la GnRH avant une chimiothérapie si les autres techniques de PF ne sont pas possibles. (150) Les recommandations américaines le préconisent en complément d'une autre méthode de PF car donnerait trop de peu de chance de grossesse ultérieure si elle été utilisée seule. (151) Le groupe européen de cancérologie ESMO indique que les analogues de la GnRH doivent être discutés avec toutes les patientes jeunes devant recevoir une chimiothérapie comme une option éventuelle de PF. (146)

Le groupe Fertiprotekt à quant à lui émis des recommandations propres aux patientes atteintes de MAI et indique les analogues de la GnRH avant tout traitement par CYC si possible en association avec une autre technique de PF avant l'âge de 35 ans. (129) EULAR, l'organisme européen des maladies rhumatismales, recommande en 2016 un traitement par agonistes chez toutes patientes pubères avant le début de traitement par CYC et au minimum 22 jours avant l'initiation. (147)

Ces recommandations doivent également tenir compte de la dose de CYC devant être administrée, la gonadotoxicité étant dose dépendante et les doses étant moins importantes dans le cadre des MAI il est difficile d'extrapoler les recommandations oncologiques.

3. *Vitrification ovocytaire*

La cryopréservation ou vitrification ovocytaire n'est plus considérée comme expérimentale mais comme une méthode de PF à part entière depuis que la congélation ovocytaire a été remplacée par la vitrification, ayant permis des taux de grossesses et d'ovocytes résistants à la dévitrification plus importants. (148)

a. *Principe*

On réalise une stimulation hormonale par injection SC de FSH exogène pendant une durée de 10-12 jours. La dose est prédéfinie selon la RO initiale et adaptée selon les contrôles échographiques et biologiques durant toute la durée du traitement. (Figure 16)

Dans cette indication le protocole antagoniste est le plus souvent utilisé étant plus court que le protocole agoniste et permettant un déclenchement par agonistes de la GnRH à la place de l'hCG (*Human Chorionic Gonadotropin Hormone*) i.e Ovitrelle®, diminuant le risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO). (149) La ponction ovocytaire se fait au bloc opératoire 36h après ce déclenchement, sous anesthésie locale ou générale et sous contrôle échographique.

Le liquide folliculaire ponctionné est ensuite transmis au laboratoire de biologie de la reproduction (BDR) afin d'isoler les complexes cumulo-ovocytaires, de les décoroniser et de les vitrifier. (Figure 16)

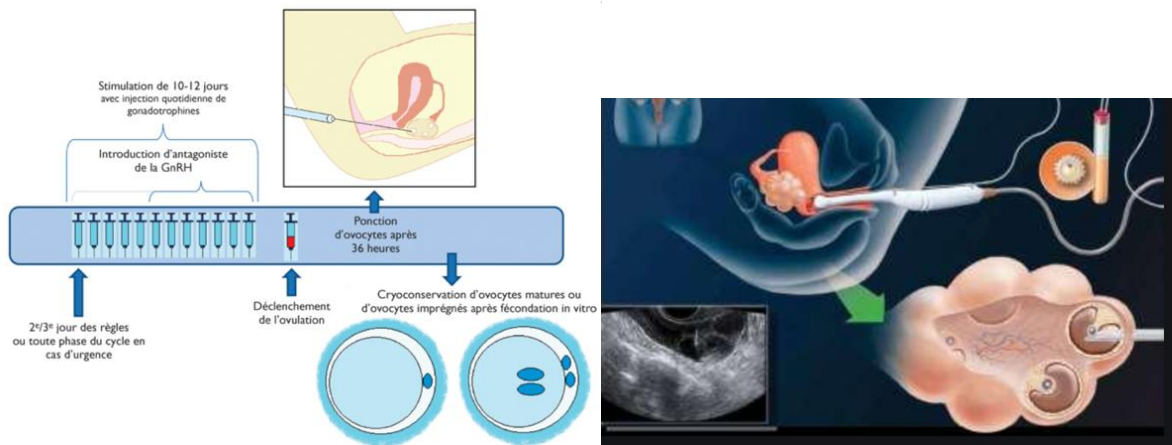


Figure 16 : Protocole de stimulation hormonale et schéma de la ponction ovocytaire

Par rapport au protocole de stimulation peu d'études existent actuellement sur les stimulations ovariennes chez l'adolescente. Dans l'article de Lavery paru en 2016, la stimulation chez 8 adolescentes de 14 à 18 ans durait en moyenne 11 jours, la dose moyenne de gonadotrophines de 2134,38 UI, la dose initiale de gonadotrophine a dû être augmentée dans 80% des cas. En moyenne 12,13 ovocytes ont pu être vitrifiés. (149) L'étude de Manuel plus récente publiée en 2020 ne montre pas de différence en termes de durée de stimulation, de doses de gonadotrophines administrées, et de nombres d'ovocytes vitrifiés entre les patientes de 13 à 17 ans versus 18 à 21 ans. (150)

b. Indications

Elle est recommandée uniquement chez les patientes postpubères n'ayant pas de contre-indications à une stimulation hormonale.

c. Efficacité

Tout âge confondu après dévitrification le taux de survie des ovocytes serait de 81,4%. Le taux de grossesses cliniques après transfert d'un embryon obtenu à partir d'un ovocyte vitrifié est de 45% par cycle et le taux de naissance vivante de 39,5%. (151) De façon générale un nombre d'ovocytes de 8 à 10 serait nécessaire pour offrir aux patientes les meilleures chances de grossesse future.

Dans l'étude de Cobo publiée en 2016 les patientes de moins de 36 ans présentent un taux de survie des ovocytes à la dévitrification plus important de 94,6% et un taux de naissances vivantes de 50%.

Chez ces patientes chaque ovocyte supplémentaire vitrifié donnerait 8,4% de chance supplémentaire de grossesse.

Ensuite entre 10 et 15 ovocytes un plateau est atteint avec un taux cumulé de naissances vivantes de 85,2%. (152)(153)

L'étude de Goldman publiée en 2017 a développé un modèle statistique permettant de connaître plus précisément le nombre d'ovocytes nécessaire selon l'âge de la patiente et la probabilité d'euploïdie pour obtenir le pourcentage de naissances vivantes le plus important. (Figure 17)

Avant l'âge de 35 ans 10 ovocytes vitrifiés donneraient presque 70% de chance de naissances vivantes et 15 ovocytes plus de 80% de chance. (154)

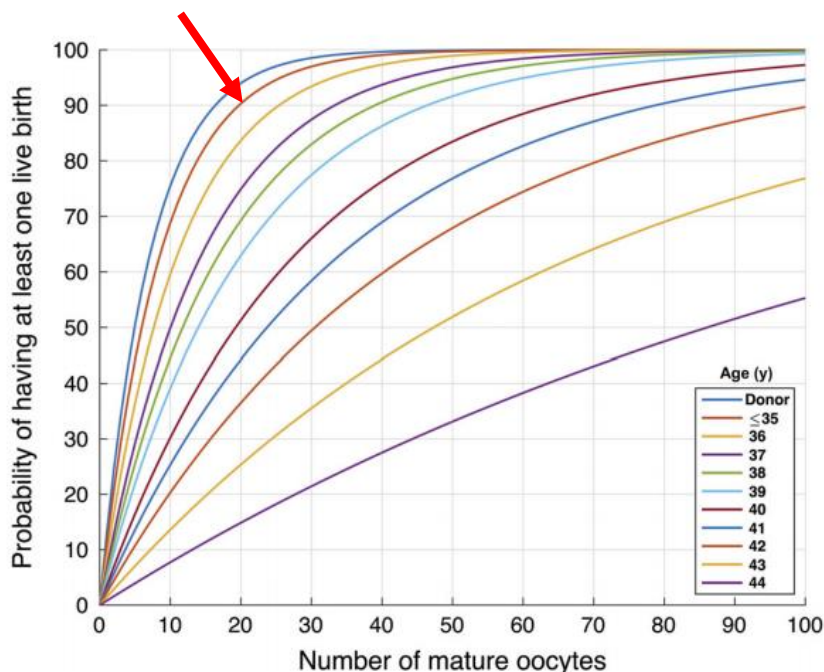


Figure 17 : Prédiction en % des taux de naissances vivantes selon l'âge et le nombre d'ovocytes vitrifiés

À tenir compte également de la présence d'anticorps tels que les anticorps antinucléaires dans les MAI et notamment le lupus qui semblerait diminuer les taux d'implantations et de grossesses cliniques en FIV. Ces chiffres pourraient donc être plus bas dans cette population. (155)(156)

d. Précautions d'emplois et contre-indications

Chez les patientes avec un LES, il est contre-indiqué de réaliser une stimulation hormonale en cas d'acutisation de la pathologie, d'atteinte pulmonaire ou cardiaque ou avec antécédent personnel de thrombose veineuse profonde. (157) Il sera préférable d'attendre au moins 6 mois de latence de la pathologie avant de débiter une stimulation hormonale et d'utiliser les plus petites doses de gonadotrophines nécessaires pour la stimulation ovarienne. (158)

Le risque principal est celui d'exacerbation de la MAI notamment dans le lupus avec de possibles défaillances multiviscérales. (159)(160) Les autres effets indésirables connus sont l'HSO ou la thrombose veineuse dans le cadre des MAI à risque thrombotique.

Dans le cadre de l'ovarite auto-immune les résultats semblent moins bons avec cette technique de PF avec une corrélation négative entre présence d'anticorps anti-ovaires et nombre d'ovocytes ponctionnés.

De plus, les microtraumatismes ovariens répétés lors de la ponction pourraient stimuler le processus auto-immun. (161)(162)

e. Avantages et inconvénients

- Avantages :
 - o Vitrification d'ovocytes matures étant plus résistants à la dévitrification que des ovocytes immatures.
- Inconvénients :
 - o Non réalisable avant la puberté.
 - o Délai d'une quinzaine de jours nécessaire, ne peut donc pas être pratiqué dans l'urgence.
- Particularités à l'adolescence : Par rapport à l'âge il ne semble pas y avoir d'effets indésirables supplémentaires avant l'âge de 18 ans et les résultats ne sont pas différents en comparaison avec les patientes de plus de 18 ans malgré l'éventuelle immaturité initiale de l'axe HH. (150)

Les difficultés pouvant être rencontrées chez les adolescentes sont :

- o La VO et la PF en générale peuvent soulever **différentes questions éthiques** lorsque l'on s'adresse à une adolescente et à ses parents : la notion de consentement, la sexualité, l'envie future de fonder une famille ainsi que les questions religieuses et culturelles. Toutes ces problématiques sont à prendre en compte et vont faire partie intégrante dans le conseil sur la fertilité que l'on pourra apporter à la patiente et sa famille. (149)
- o **Difficulté de la voie transvaginale** pour les échographies de monitoring et la ponction ovocytaire chez les patientes vierges ou mal à l'aise par rapport à cet examen qui reste invasif et possiblement traumatisant. (163) Dans ces cas-là le monitoring échographique sera réalisé par voie sus-pubienne. La ponction ovocytaire se fera en revanche par voie vaginale. Une prise en charge adaptée avec une équipe au bloc opératoire à l'écoute et formée à une telle prise en charge est donc indispensable ainsi qu'un éventuel suivi psychologique.
- o Par rapport à **l'âge limite pour la réalisation d'une vitrification ovocytaire** peu de données sont disponibles et il est difficile de poser un âge minimum. Les études posent souvent le cut-off à 15 ans. (130) Certaines équipes ont réalisé une vitrification ovocytaire chez des patientes de 13 à 15 ans à risque d'IOP (164) et même en pré-pubertaire. (165)
- o **Doute sur l'efficacité du déclenchement** par agoniste de la GnRH du fait de l'immaturité de l'axe HH en péri-pubertaire. Un dosage de la progestérone et de la LH 14h après le déclenchement semble nécessaire chez ces patientes pour vérifier la qualité du déclenchement et de l'ovulation. Un déclenchement insuffisant est défini par une LH < 15 UI/L et une progestérone < 3 ng/ml. (150) Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'avoir un protocole précis de déclenchement. Un double déclenchement par agoniste de la GnRH et par hCG recombinante a été évoqué. (166)

○ **Doute sur la maturité ovocytaire :**

En période péripubertaire la question de la maturité ovocytaire se pose, l'axe HH étant à peine fonctionnel. Selon l'étude de Manuel il n'existe cependant pas de différence significative concernant le nombre d'ovocytes matures prélevé à l'adolescence. (150)(Figure 18)

Stimulation Measures (n=38 ^b)	<18 years old	≥18 years old	p-value
Number of Subjects (n)	14	24	
Subjects with history of chemotherapy (n)	2	7	
AMH (ng/ml)			
Median (Range)	2.72 (0.25-6.50)	2.00 (0.13-7.36)	0.505
Peak E ₂ (pg/ml)			
Median (Range)	1465 (302-3469)	1422 (363-4252)	0.855
Number of days of stimulation			
Median (Range)	10 (8-15)	10 (8-15)	0.749
Total FSH Dosage (IU)			
Median (Range)	2325 (0-3375)	2038 (525-5850)	0.889
Total HMG Dosage (IU)			
Median (Range)	750 (0-3375)	750 (0-2700)	0.930
Total number of oocytes retrieved			
Median (Range)	13 (4-31)	13 (2-37)	0.872
Number of mature oocytes			
Median (Range)	10 (0-25)	10 (2-22)	0.981
Number of oocytes cryopreserved	n=14	n=22	
Median (Range)	11 (1-28)	13 (2-27)	0.949
Number of embryos cryopreserved	n=0	n=2	
Median (Range)		3.5 (3-4)	

Figure 18 : Caractéristiques des cycles de cryopréservation ovocytaires chez les patientes selon l'âge (150)

4. Cryoconservation de tissu ovarien (CTO)

Dans le cadre des MAI la part de CTO représente 25% à 33,3% des PF réalisées chez les patientes de moins de 20 ans. (129)(167)

De façon plus générale l'origine auto-immune représente 4% des indications de CTO chez les patientes prépubères et 5% des patientes postpubères. (168)

a. Principe

On prélève par voie laparoscopique ou coelioscopique une partie du cortex ovarien d'un seul ou des deux ovaires afin de récupérer les follicules primordiaux. Ces prélèvements sont transmis au laboratoire de BDR où des fragments de 0,5 à 2mm sont cryopréservés dans de l'azote liquide. (Figure 19) La vitrification, par rapport à la congélation lente, a permis d'améliorer les résultats en évitant la formation de cristaux au sein des fragments. (169)

Ces fragments sont ensuite conservés autant de temps que nécessaire, jusqu'à un désir de grossesse. La totalité ou une partie des fragments seront alors greffés en position naturelle c'est-à-dire à proximité des trompes dans la fosse ovarienne (greffe orthotopique) ou en position sous-cutanée (greffe hétérotopique) au niveau de la paroi abdominale ou de l'avant-bras par exemple. L'avantage de la position orthotopique est la possibilité d'une grossesse spontanée et d'un environnement favorable pour les follicules.

En position hétérotopique, les seules possibilités de grossesses seront par FIV-ICSI après ponction des ovocytes. Les avantages sont qu'il est plus facile de surveiller la croissance folliculaire et de réaliser la ponction ovocytaire. Les inconvénients sont un milieu moins approprié au développement folliculaire et une moins bonne vascularisation. (169)

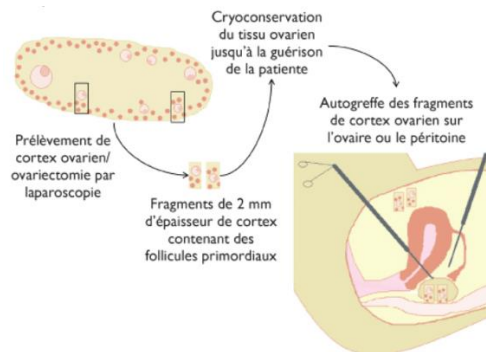


Figure 19 : Principe de méthode de cryopréservation de tissu ovarien

b. Efficacité

À la dévitrification la perte des follicules primordiaux est estimée entre 20 et 30% (170)(171) et jusqu'à 50 à 65% une fois la greffe réalisée du fait de l'ischémie transitoire avant que la néovascularisation soit fonctionnelle. (172)

Le taux d'AMH semble rester bas après transplantation des greffons mais un retour spontané des règles et des valeurs normales de FSH survient dans les 5 mois après la greffe. (168) (Figure 20)

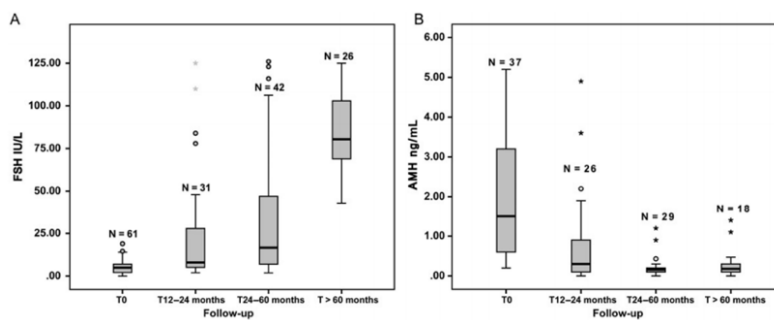


Figure 20 : Taux de FSH et d'AMH à T0, T+12-24, T+24-60 et T > 60 mois après greffe ovarienne (168)

En termes de résultats les taux de grossesses cumulées varient entre 29 et 33% dans les dernières études et le taux de naissances vivantes cumulées entre 23% et 25%. (173)

c. Indications

- Risque d'IOP > 80% secondaires à la pathologie en elle-même ou aux traitements gonadotoxiques pouvant être administrés. (174)
- Patientes prépubères ou péripubères/postpubères chez qui la ponction ovarienne et le monitoring de stimulation semblent compliqués voire impossibles à réaliser.

- Traitement gonadotoxique devant être débuté en urgence ne laissant pas le temps de réaliser une stimulation ovarienne.
- Dans les cas d'ovarites auto-immunes, le cortex ovarien contenant les follicules primordiaux étant épargné par l'infiltrat inflammatoire au stade initial de la maladie. Chez une patiente jeune avec un taux d'inhibine haut témoignant de l'intégrité de ce pool de follicules primordiaux il faudra donc considérer le CTO comme méthode de PF avant que l'inflammation n'entraîne une altération de la RO. (67)

d. Avantages et inconvénients

- Avantages :

- o Pas de stimulation hormonale donc pas de risque d'exacerbation de la MAI.
- o Seule méthode possible en prépubertaire.
- o Pas de délai nécessaire pour la réalisation.

- Inconvénients :

- o Méthode expérimentale.
- o Méthode invasive avec des risques opératoires et anesthésiques du fait des deux interventions chirurgicales nécessaires (prélèvement et réimplantation). Un cas de décès a été publié, secondaire à un syndrome de détresse respiratoire en post-opératoire immédiat dû à une hémorragie alvéolaire compliqué d'un sepsis. (168)
- o La durée de vie du greffon est incertaine et semble être limitée dans le temps. (175) Elle dépend de l'âge du prélèvement et de la RO de base. Une équipe rapporte des cycles menstruels jusqu'à 7 ans post-greffe. (168) La récupération post-greffe est encore plus incertaine dans le cadre de l'ovarite auto-immune étant donné l'atteinte ovarienne par les différents anticorps pouvant être présents dans la circulation sanguine. (67)

- Particularités à l'adolescence :

Seulement 4 cas de greffes ont été publiés chez des patientes ayant eu une congélation de tissu ovarien avant l'âge de 15 ans. (130) La réimplantation avait pour seul but l'induction de la puberté.

Un seul cas de grossesse et de naissance vivante a été rapporté dans la littérature en 2015 chez une patiente ayant bénéficié d'une congélation de tissu ovarien à l'âge de 13 ans et d'une réimplantation 10 ans plus tard ayant permis une grossesse spontanée et accouchement 3 ans plus tard. (176)

5. MIV

a. Principe

C'est une méthode également expérimentale. Elle consiste à ponctionner, peu importe le moment du cycle, des follicules antraux contenant des ovocytes non matures, en l'absence de toute stimulation ovarienne par FSH recombinante exogène.

Le déclenchement de l'ovulation, comme pour la ponction d'ovocytes matures, est réalisé 36 heures avant la ponction ovocytaire par l'injection de hCG à la dose de 10000 UI ou d'agoniste de la GnRH. (177)

La ponction se réalise au bloc opératoire, la plupart du temps sous anesthésie générale et sous contrôle échographique. Le liquide folliculaire contenant les complexes cumulo-ovocytaires est envoyé au laboratoire de BDR. Ils sont ensuite maturés pendant 24 à 48h dans un milieu de culture spécifique puis vitrifiés dans de l'azote liquide une fois la maturation atteinte.

Un ovocyte mature est caractérisé microscopiquement par la présence d'un premier globule polaire dans l'espace péri-vitellin. (Figure 21)

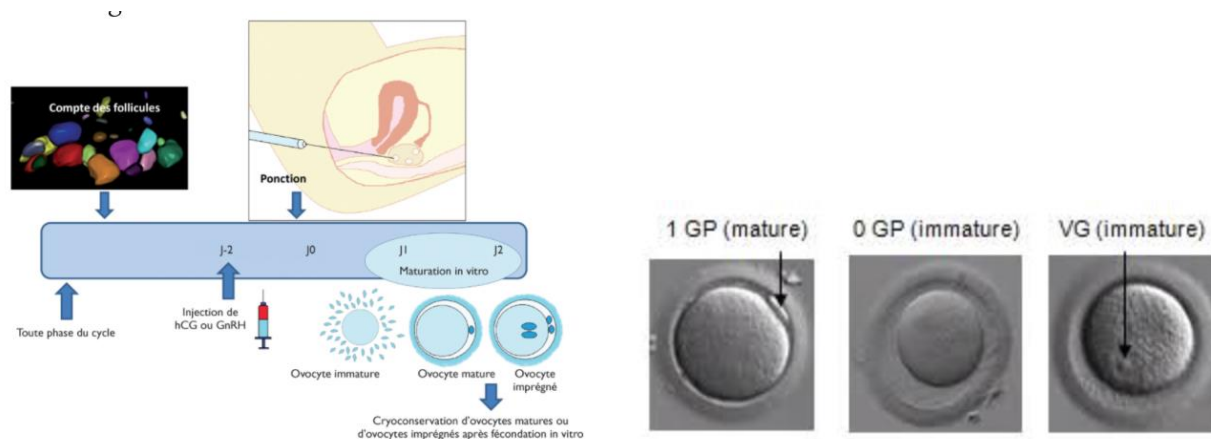


Figure 21 : Schéma protocole de MIV (à gauche) et images d'ovocytes immatures et matures (à droite)

b. Indications

- Patientes postpubères ayant une contre-indication à la stimulation hormonale.
- Traitement gonadotoxique devant être débuté en urgence ne laissant pas le temps de réaliser une stimulation hormonale.
- Perspective pour le traitement des ovarites auto-immunes dans lesquelles les follicules primordiaux et primaires ne sont pas atteints au stade initial de l'inflammation avec une réserve ovarienne intacte. (179)
- Elle ne sera possible uniquement si la réserve ovarienne est suffisante. Pour obtenir 10 ovocytes une AMH > à 3,7 ng/ml et un CFA > à 20 sont nécessaires. (178)

c. Efficacité

La plupart des études ont été réalisées dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques où la technique de MIV est plus courante. Le taux de maturation à 48h serait autour de 65%. (180)

La survie des ovocytes après dévitrification est de 67,5%, elle est donc inférieure au taux de survie des ovocytes maturés *in vivo*.

Le taux de grossesses cliniques varie entre 10 et 20% et le taux de naissances vivantes entre 9 et 31,7%. Le taux cumulé de naissances vivantes lui est légèrement plus élevé à 33,7%. (151)(181)(182)

d. Avantages et inconvénients

- Avantages :

- Elle ne nécessite pas de traitement hormonal, elle peut donc être réalisée en urgence.
- Elle peut être réalisée en complément d'une CTO.
- Moindre coût.

- Inconvénients :

- Technique avec peu de recul.
- Méthode invasive avec les mêmes problématiques par rapport à la ponction ovocytaire (patiente vierge ou immature par rapport à cette méthode invasive).
- Résultats moins bons qu'en vitrification ovocytaire classique.
- Nécessite une réserve ovarienne importante.

6. Effets indésirables des différentes méthodes de PF

Même si la préservation de fertilité reste une question importante dans le parcours des patientes atteintes de MAI il existe des effets indésirables non négligeables à prendre en compte dans la balance bénéfices-risques pour orienter au mieux l'indication et la réalisation de la PF. (Figure 22)

Table 4. Risks of fertility treatments in patients with SADs.

	Risk factors	Preventive strategies
Thrombosis	aPL positivity and/or personal history of thrombosis E2 peak levels during COS	Prophylactic LMWH (and ASA if personal history of thrombosis) Use of Gn-RH-antagonist protocols
OHSS	hCG triggering of ovulation Fresh embryo-transfer	GnRH-a triggering of ovulation Cycle segmentation and frozen-thawed embryo transfer
SADs exacerbation	Poorly controlled disease Poor adherence to immunomodulatory therapy	Disease control, prophylactic immunomodulatory therapy Appropriate counselling

Figure 22 : Risques de complications des traitements utilisés dans la PF

a. Thrombose veineuse

Ce risque est propre au LES et SAPL. De manière générale, la présence d'anticoagulants lupiques augmente par 6 le risque d'événements thromboemboliques veineux. (183)

Dans le cadre de la vitrification ovocytaire, le traitement par gonadotrophines va augmenter ce risque de thrombose du fait de l'hyperœstrogénie induite pouvant être 2 à 10 fois plus importante qu'un cycle menstruel classique (184) provoquant une hypercoagulabilité sanguine.

Ce risque est d'autant plus augmenté en cas d'antécédent de thrombose artérielle cérébrale ou cardiaque chez ces patientes atteintes de SAPL. (185)(186)(187)(188)

Une thromboprophylaxie est donc indiquée pendant toute la durée de la stimulation hormonale. (147)

L'équipe de Vanni propose les recommandations de thromboprophylaxie suivantes : (189)

- SAPL avec antécédents personnels de thrombose veineuse : changement de l'anticoagulant oral pour de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en SC à dose **thérapeutique** et ajout d'aspirine en début de stimulation.
- SAPL sans antécédent de thrombose ou LES avec APL positif : HBPM en SC à dose **prophylactique** à débiter en même temps que le traitement de stimulation. L'ajout d'aspirine dans ce cas-là n'est pas systématique et reste à évaluer au cas par cas.

Dans tous les cas les HBPM devront être arrêtées 12 à 24h avant la ponction ovocytaire et pourront être repris 6 à 12h après, en l'absence de saignements et si indication d'HBPM au long cours. L'aspirine devra être arrêtée 5 à 7 jours avant la ponction. (86)

b. Hyperstimulation ovarienne (HSO)

L'HSO est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant causer une ascite, un épanchement pleural et/ou abdominal. Cela crée une hémococoncentration vasculaire et une hypercoagulabilité. C'est la principale cause de thrombose secondaire aux traitements de stimulation hormonale. Elle est responsable de 95% des phénomènes artériels et de 70% des thromboses veineuses. (190) Le taux de mortalité est de 1/45000 à 1/500000. (158)

Les patientes atteintes de MAI ne sont pas plus à risque de faire une HSO comparées au reste de la population infertile (191) mais sont plus à risque, en cas d'HSO, de développer des complications thrombotiques plus ou moins sévères. (185)(186)(187)

La prévention de l'HSO reste donc primordiale dans le cadre des MAI lors de traitements hormonaux à forte dose et elle repose sur l'administration d'analogues de la GnRH pour déclencher l'ovulation à la place de l'hCG habituel. (86)

c. Risque d'exacerbation de la MAI

Dans le cadre du lupus et SAPL, plusieurs cas ont été rapportés d'exacerbation sévère de la pathologie du fait de l'augmentation du taux d'œstradiol, le lupus étant œstrogéno-sensible.

On retrouve dans la littérature un cas d'aggravation de vascularite de myosite après traitement par stimulation hormonale. (192)

Les précautions d'emploi sont donc les suivantes avant d'envisager une stimulation ovarienne dans le cadre de la vitrification ovocytaire :

- Thromboprophylaxie
- Déclenchement par Décapeptyl[®] (analogues de la GnRH)
- Pas de stimulation si risque d'exacerbation de la MAI

IV. Recommandations de PEC et de suivi dans la littérature

Bien qu'il n'existe pas de recommandations en France, les différentes méthodes de préservation de la fertilité possibles avant l'âge de 18 ans et les modalités de suivi de la réserve ovarienne ont été rapportées dans plusieurs articles et recommandations à travers le monde. Elles sont beaucoup plus détaillées chez les patientes atteintes de pathologies malignes avant l'administration de chimiothérapie à haut risque gonadotoxique. Ces données pourraient être extrapolées aux patientes atteintes de MAI devant recevoir un traitement par agent alkylant à forte dose. Nous retrouvons également quelques articles ayant étudié la question plus spécifiquement chez les patientes atteintes de maladies auto-immunes.

1. Recommandations en cancérologie

Les modalités de réalisation d'une PF chez les adolescents et jeunes adultes (AJA) atteintes de cancer devant recevoir un traitement gonadotoxiques sont les suivantes (Figure 23) :

Technique	Type de traitement envisagé	Patiente	Modalités	Délai nécessaire	Obtention grossesse ultérieure
Transposition ovarienne	Radiothérapie dont le champ inclue les ovaires	Prépubère ou pubère	Cœlioscopie	48 h	Grossesse spontanée ou AMP
Agonistes de la GnRH		Pubère	Injection SC ou IM en cours de chimiothérapie	Aucun	Grossesse spontanée
Stimulation ovarienne suivie de vitrification ovocytaire	Traitement à toxicité ovarienne intermédiaire, élevée ou très élevée	Pubère	Stimulation ovarienne Ponction d'ovocytes par voie endovaginale	15 à 20 jours	Fécondation des ovocytes et transfert d'embryons
Congélation de cortex ovarien	Traitement à toxicité ovarienne élevée ou très élevée	Prépubère ou pubère	Cœlioscopie	48 h	Grefe de fragments de cortex Grossesse spontanée ou AMP
Prélèvement d'ovocytes immatures suivi de maturation in vitro	Traitement à toxicité ovarienne intermédiaire, élevée ou très élevée	Pubère	Ponction d'ovocytes par voie endovaginale	48 h	Fécondation des ovocytes et transfert d'embryon

Figure 23 : Techniques de PF chez adolescents et jeunes adultes (174)

Les traitements à toxicité ovarienne élevée (> 80% d'aménorrhée à long terme) correspondent au CYC à la dose supérieure à 7,5 g/m² chez les patientes de moins de 20 ans. En prépubère seule la CTO est envisageable, en postpubère sont possibles les 4 méthodes de PF vues précédemment. (174)

Par rapport au suivi de la réserve ovarienne chez les patientes ayant eu un cancer dans l'enfance les modalités de surveillance sont discordantes entre les recommandations américaines, allemandes, anglaises ou écossaises (Figure 24). (116)

Table 1. Concordance and Discordance Among Premature Ovarian Insufficiency Surveillance Recommendations

Who needs premature ovarian insufficiency surveillance?	North American Children's Oncology Group	Dutch Childhood Oncology Group	UK Children's Cancer and Leukaemia Group	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Concordant/Discordant
What surveillance modality should be used?					
Tanner staging	Yes	Yes	Yes	Yes	Concordant
Height	Yes (testing precocious puberty)	General recommendation	Yes	General recommendation	Discordant
Menstrual/pregnancy history	Yes	Yes	Yes	Not specified	Discordant
Inspection external genitals	No	Yes	Not specified	Not specified	Discordant
FSH	Yes	Yes	Not specified	Not specified	Discordant
LH	Yes	Yes	Not specified	Not specified	Discordant
Estradiol	Yes	Yes	Not specified	Not specified	Discordant
At what frequency should surveillance be performed?					
Tanner staging (until sexually mature)	Every 1 year	Every visit (all survivors)	Every 0.5 year (all survivors); three to four times a year (if cranial RT)	Three to four times a year (if cranial RT)	Discordant
Height	Every 1 year until sexually mature (testing precocious puberty)	N/A	Every 0.5 year (all survivors, until growth spurt established); three to four times a year (if cranial RT)	N/A	Discordant
Weight	Every 1 year until sexually mature (testing precocious puberty)	N/A	N/A	N/A	N/A
Menstrual/pregnancy history	Every 1 year	Every visit (all survivors)	When appropriate	N/A	Discordant
Inspection external genitals	N/A	Every visit (all survivors, when sexually mature)	N/A	N/A	N/A
FSH	Baseline at age 13 years and as clinically indicated	As clinically indicated	N/A	N/A	Discordant
LH	Baseline at age 13 years and as clinically indicated	As clinically indicated	N/A	N/A	Discordant
(continued on following page)					
Estradiol	Baseline at age 13 years and as clinically indicated	As clinically indicated	N/A	N/A	Discordant

Figure 24 : Recommandations sur la surveillance de l'IOP chez les patientes ayant survécu à un cancer dans l'enfance (116)

The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group a donc essayé à partir de ces différentes recommandations de proposer une modalité de prise en charge des patientes prépubères et postpubères ayant reçu durant l'enfance un traitement gonadotoxique. (Figure 25)

Ils n'ont en revanche pas retrouvé d'études concernant l'AMH comme aide pronostic pour le risque d'IOP et le rythme de surveillance nécessaire. Ils le jugent nécessaire uniquement à partir de 25 ans chez des patientes présentant des signes cliniques éventuels d'IOP ou chez les patientes désirant avoir une information concernant leur possible fertilité. (116)

Quelle modalité de surveillance appliquer en pré et péripubertaire ?
La surveillance de la taille et du développement pubertaire (stade de Tanner) est recommandée chez les patientes pré-pubertaires traités par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires. (Opinion d'expert / littérature non retrouvée).
La FSH et l'œstradiol sont recommandés pour diagnostiquer l'IOP chez les patientes pré-pubertaires traités par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires. (Opinion d'expert / littérature non retrouvée).
Quelle modalité de surveillance appliquer en post-pubertaire ?
Un recueil des antécédents et un examen clinique complet avec recherche de symptômes d'IOP c.-à-d. une aménorrhée ou une irrégularité des cycles est recommandé chez les patientes post-pubertaires traités par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires (Opinion d'expert / littérature non retrouvé)
La FSH et l'œstradiol sont recommandés pour diagnostiquer l'IOP chez les patientes post-pubertaires traités par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires présentant des troubles du cycles évoquant une IOP ou désirant avoir une information par rapport à leur fertilité ultérieure.
L'AMH n'est pas recommandée comme modalité de surveillance primaire pour diagnostiquer une IOP chez les patientes traitées par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires désirant avoir une information par rapport à leur fertilité ultérieure. (Opinion d'expert / littérature non retrouvé)
L'AMH peut se justifier en association avec la FSH et l'œstradiol pour diagnostiquer une IOP chez les patientes traités par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou par radiothérapie ayant exposé les ovaires âgés de plus de 25 ans présentant des troubles du cycle évoquant une IOP ou désirant avoir une information par rapport à leur fertilité ultérieure. (Opinion d'expert / littérature non retrouvé)

Figure 25 : Recommandations traduites de « The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group » (116)

2. Recommandations pour les MAI

Les indications de préservation de fertilité dans le cadre des MAI chez les patientes de tous âges confondus peuvent être les suivantes d'après une étude italienne menée par Condorelli :

	Pathologies	Causes and risk of POI	Fertility preservation strategies	Specific issues and limitations
Auto-immune diseases	SLE CREST syndrome Multiple sclerosis Behçet disease Takayasu arteritis ANCA-associated vasculitis Polyarteritis nodosa APS-1	Moderate/high risk: Alkylating agents Mitoxantrone Autoimmune oophoritis	Oocyte cryopreservation with COS when feasible or IVM (experimental) Ovarian tissue cryopreservation (prepubertal and pubertal patients or after immunosuppressive treatment started or autoimmune oophoritis) GnRH agonists	Risk of thrombotic/vascular complications Risk of disease aggravation (COS) Obstetrical risk: Thrombotic and obstetrical complications (miscarriages, preeclampsia)

Figure 26 : Pathologies, risques d'IOP, techniques de PF et effets indésirables dans les pathologies non carcinologiques (67)

- Vitrification ovocytaire lorsque la latence de la pathologie le permet.
- Congélation de tissu ovarien en prépubertaire ou postpubertaire, après le début du traitement par CYC ou dans le cadre des ovarites auto-immunes avant la déplétion folliculaire.
- MIV (encore expérimentale) notamment dans les cas d'ovarites auto-immunes où l'atteinte touche initialement les follicules en croissance au niveau des cellules de la thèque interne.

Le groupe FertiPROTEKT a émis également un arbre décisionnel chez les patientes de moins de 40 ans atteintes de MAI sévères. (Figure 27)

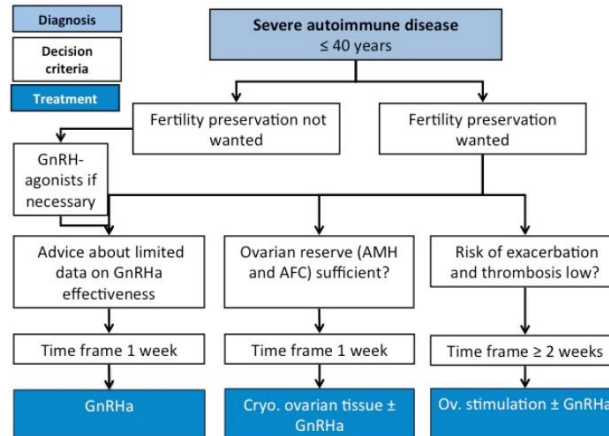


Figure 27 : PF chez les patientes de moins de 40 ans atteintes de MAI sévères (groupe FertiPROTEKT)

Il existe en revanche très peu de données sur le suivi de la RO chez les patientes de moins de 18 ans atteintes de MAI. Les seules recommandations retrouvées concernent les patientes de 18 à 25 ans à « haut risque » de développer une IOP, les MAI étant classées comme telles dans cet article. Ils rappellent que ce haut risque est théorique et très peu étudié dans la littérature il y aurait donc un intérêt à surveiller la RO à partir de 18 ans afin de pouvoir estimer ce réel risque et de promulguer un conseil en fertilité si nécessaire. (193)

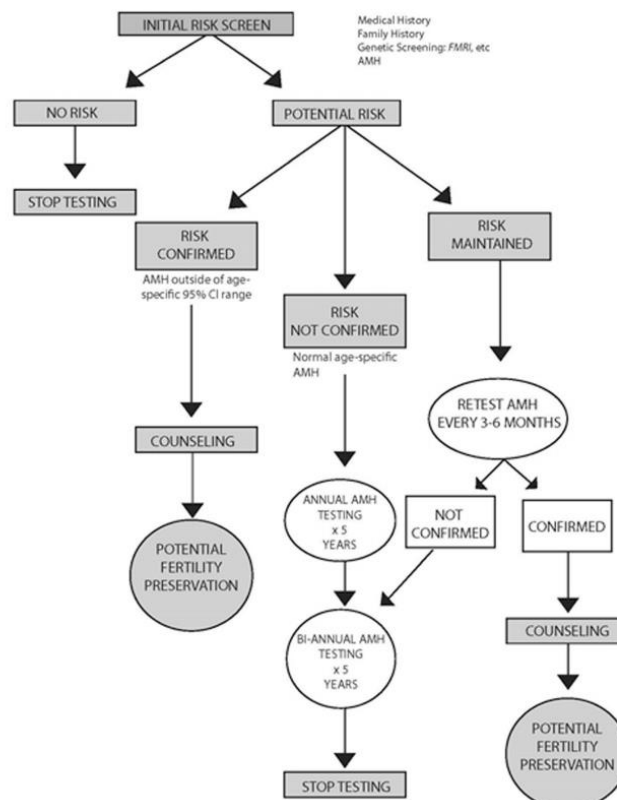


Figure 28 : Surveillance de la RO chez les patientes à haut risque d'IOP (193)

Dans cette surveillance le bilan de RO avec l'AMH des patientes présentant un risque potentiel d'IOP est donc réalisé systématiquement à partir de 18 ans.

- Si l'AMH est considérée comme normale alors la surveillance est réalisée **tous les ans pendant 5 ans puis tous les 2 ans pendant 5 ans** soit 10 ans de surveillance au total. Passés ces 10 ans si aucune déviation de la courbe des valeurs d'AMH n'a été observée alors la surveillance peut être arrêtée.
- Si l'AMH initiale est en dehors de l'intervalle de confiance de 95% des normes de valeurs de l'AMH utilisée dans cette étude alors la patiente reçoit un conseil en fertilité et une éventuelle PF.
- Si l'AMH initiale est diminuée pour l'âge sans atteindre les 95% de l'intervalle de confiance alors l'AMH est contrôlée tous les 3 à 6 mois : soit le taux se normalise alors on repasse à une surveillance annuelle soit le taux chute une PF est alors proposée.

En conclusion de cette première partie, le réel impact sur la réserve ovarienne des MAI reste débattu pour beaucoup. Il serait multifactoriel soit par atteinte directe de l'ovaire par un processus auto-immun ou par phénomène vasculaire soit secondaire aux traitements gonadotoxiques pouvant être prescrit lors de l'acutisation des MAI. Ces traitements sont, dans le cadre des MAI, donnés à faibles doses comparés au domaine de la cancérologie, son réel effet néfaste reste donc discutable.

Aucune recommandation sur la PEC des adolescentes atteintes de MAI à risque de développer une IOP ne sont établies en France. De plus les méthodes de préservation de fertilité ne sont pas toutes accessibles pour les patientes prépubères ce qui implique un protocole de prise en charge spécifique. Nous nous sommes alors interrogés sur les pratiques actuelles des centres de préservation de fertilité dans cette indication et son évolution durant ces dernières années.

Deuxième partie : Évaluation des pratiques en France et à Bordeaux

I. Chiffres de la PF dans le cadre des MAI en 2007 et en 2021

1. Évaluation des pratiques en France en 2007 et en 2021

La seule étude française ayant évalué les méthodes de PF dans le cadre des MAI date de 2007. Elle porte sur des patientes âgées entre 15 et 43 ans. Ce travail a été mené au sein du GRECOT, de façon prospective.

Un questionnaire avait été envoyé au centre de préservation de fertilité afin de connaître les indications de PF dans les MAI. Ils avaient obtenu 11 réponses : 2 centres ne réalisaient pas directement de PF, 5 n'avaient jamais été sollicités dans le cadre de MAI et les 4 autres avaient été amenés à prendre en charge des patientes dans cette indication. (5)

Au total 17 demandes avaient été faites dont les indications et les méthodes de PF réalisées sont les suivantes :

Indications	Nombre de patientes	Âge	Traitement prévu	Méthodes de PF
LES	7	25, 26 et 28 ans	CYC > 15 g / m ²	CTO
		Non connu	Dose faible de CYC	Pas de PF
Maladie de Wegener	1	19 ans	CYC 29g / m ²	CTO
Périartérite noueuse	1	27 ans	CYC 11g / m ²	CTO
Hyalinose	1	20 ans	Aucune puis CYC (dose non connue)	VO puis CTO
Syndrome de Cogan	1	Non connu	Non connu	Vitrification embryonnaire
Thyroïdite auto-immune	1	15 ans	Aucun	Aucune
Dermatomyosite	1	27 ans	Aucun	Aucune
Sclérose en plaques	1	20 ans	Aucun	Aucune
Polymyosite	1	20 ans	Aucun	Aucune
Sclérodermie	1	43 ans	Méthotrexate	Aucune
Polyarthrite rhumatoïde	1	41 ans	Méthotrexate	Aucune

Cette étude soulevait déjà à l'époque les difficultés décisionnelles en termes de préservation de la fertilité chez ces patientes, tous âges confondus et l'absence de consensus dans leur prise en charge.

Les difficultés reposent sur l'évaluation de la gonadotoxicité des traitements instaurés, sur le potentiel impact de la MAI en elle-même sur la fertilité et sur les éventuelles chances de grossesses ultérieures selon les méthodes de PF choisies. Nous notons que la CTO était à l'époque la méthode de PF majoritairement réalisée. En réinterrogeant en 2020 les registres du GRECOT nous avons eu les données suivantes concernant la CTO dans le cadre des MAI. Les pathologies auto-immunes représentent 1,8% des indications de CTO (52 sur 2820 CTO réalisées au total) sans augmentation des indications ces dernières années (une seule en 2019 et en 2020). La moyenne d'âge est de 22,7 ans +/- 6,5 (3 ans – 34 ans). Les pathologies étaient 26 cas de LES, 4 cas de périartérite noueuse, 4 maladies de Wegener, 4 sclérodermies systémiques, 3 cas d'amylose, 2 myélites auto-immunes, une maladie de Goodpasture, 1 purpura thrombopénique idiopathique, 1 vascularite auto-immune, 1 polyangéite microscopique et 5 autres pathologies non spécifiées. Les traitements indiqués étaient 34 chimiothérapies (non détaillées) et 5 traitements pré-greffe sans que la dose des traitements ne soient connus. L'item était non renseigné pour les 13 patientes restantes.

2. Données à Bordeaux en 2021

Au CHU de Bordeaux durant ces 17 dernières années, 31 demandes de préservations de fertilité ont été faites dans le cadre de MAI chez des adolescentes de moins de 18 ans. Aucune préservation de fertilité n'a été retenue pour ces patientes mineures, les doses de traitement par CYC prévues étant de 7,7g, 4g et 3g. Parmi les patientes de plus de 18 ans, 6 préservations de fertilités ont été réalisées, par vitrification ovocytaire uniquement.

II. Évaluation de la PEC de la fertilité des patientes atteintes de MAI en France en 2021

1. Objectif et méthode

Grâce aux registres du GRECOT nous avons accès aux statistiques et aux indications des différentes méthodes de PF réalisées. Nous avons cependant voulu aller plus loin et connaître la réflexion dans la prise de décision adoptée par les centres de fertilité et les équipes de médecine interne afin de pouvoir proposer une prise en charge globale et adaptée à ces patientes et de créer un lien entre ces 2 spécialités étant amenées à les prendre en charge.

L'objectif était de connaître le parcours de ces patientes, les indications et la surveillance du bilan de réserve ovarienne, les indications de PF et les méthodes de PF selon leur statut pubertaire.

Pour cela nous avons envoyé deux questionnaires différents via la plateforme Google Form[®]. Un destiné aux internistes, comprenant 9 questions (Annexe 1) et un autre à visée des biologistes et cliniciens de la fertilité, comportant 17 questions (Annexe 2).

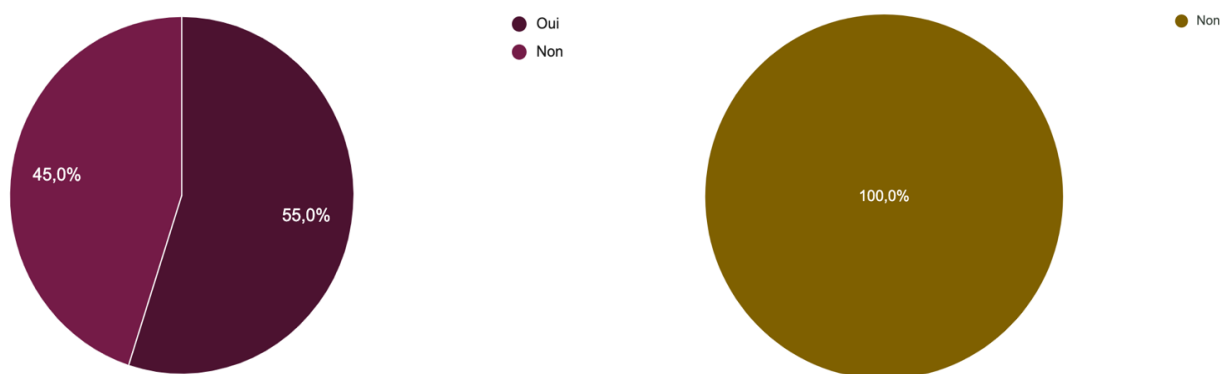
2. Résultats

Parmi les centres de fertilité nous avons obtenu 20 réponses provenant de 17 centres différents dont 70% de cliniciens et 30% de biologistes. Parmi les internistes nous avons obtenu 11 réponses provenant de 9 centres français différents. Par souci de clarté et de lisibilité les réponses des centres de PMA sont représentées sur les graphiques violets et les réponses des internistes sur les graphiques jaunes.

2.1. Orientation et prise en charge globale des patientes

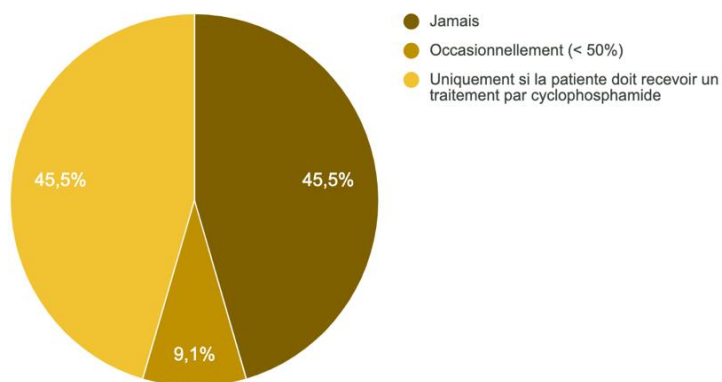
Un peu plus de la moitié des centres de PF ont un parcours de PEC spécifique des patientes de moins de 18 ans atteintes de MAI alors que les internistes n'en ont aucun (Figure 29) et l'orientation des patientes vers un centre de fertilité n'est pas systématique dans cette indication.

Figure 29 : Avez-vous au sein de votre structure un parcours de PEC pour la PF des patientes < 18 ans atteintes de MAI ?



Dans 45,5% des cas les patientes sont adressées pour un conseil sur la fertilité et uniquement si un traitement par CYC doit être prescrit. La même proportion n'adresse aucune adolescente vers un centre de fertilité. (Figure 30)

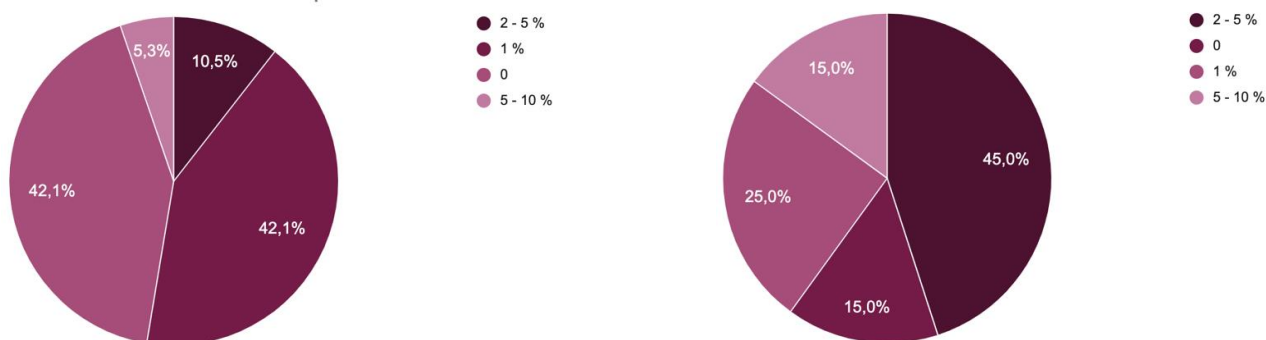
Figure 30 : Adressez-vous les adolescentes atteintes de MAI vers un centre de fertilité ?



Une grande majorité des centres ne réalise aucune PF chez les mineures atteintes de MAI (42,1%). Lorsqu'elle est réalisée elle représente seulement 1% des indications.

Nous avons comparé par rapport à la population adulte où l'on retrouve des résultats supérieurs avec en moyenne 2 à 5% des PF réalisées. (Figure 31)

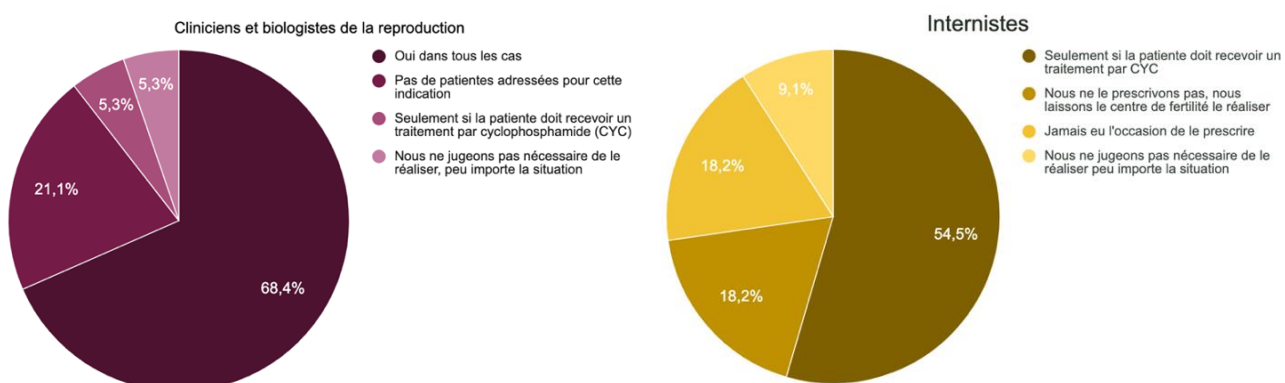
Figure 31 : Proportion de PF indiquées pour MAI chez < 18 ans (à gauche) et > 18 ans (à droite) ?



2.2. Bilan de RO : indications, modalités, âge minimum et valeurs normales

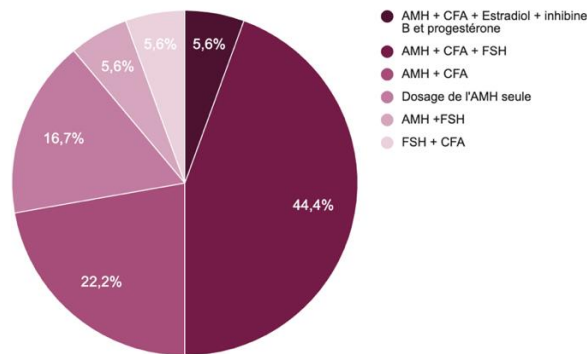
Du côté médecine de la reproduction 68,4% réalisent systématiquement un bilan de RO chez les patientes mineures atteintes de MAI. Du côté des internistes plus de la moitié ne le jugent nécessaire uniquement si la patiente doit recevoir un traitement par CYC. Près de 20% d'entre eux vont laisser le centre de fertilité juger de la nécessité de réaliser ce bilan. (Figure 32)

Figure 32 : Réalisez-vous un bilan de réserve ovarienne chez les adolescentes atteintes de MAI ?



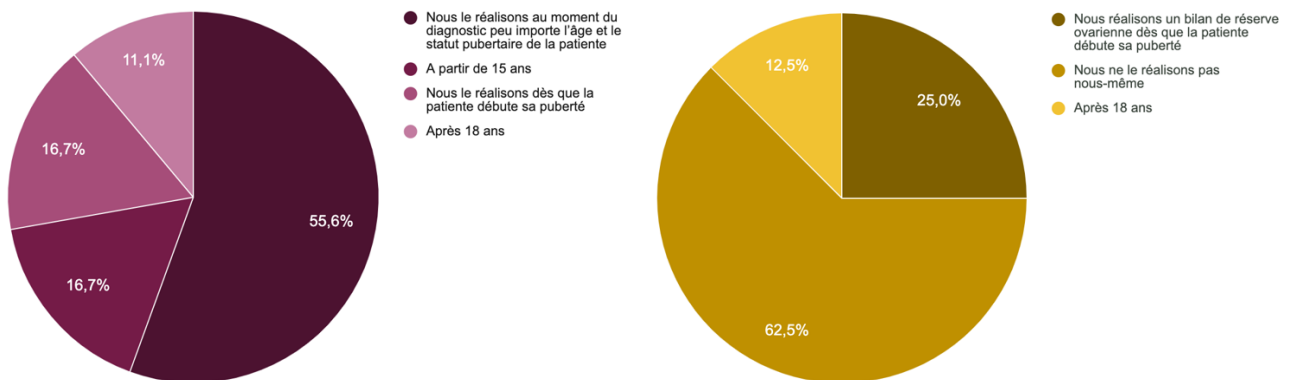
Lorsqu'il est réalisé ce bilan est dans la plupart des cas AMH + CFA + FSH (44,4%) ou AMH + CFA (22,2%). (Figure 33)

Figure 33 : Quel bilan de réserve ovarienne réalisez-vous ?



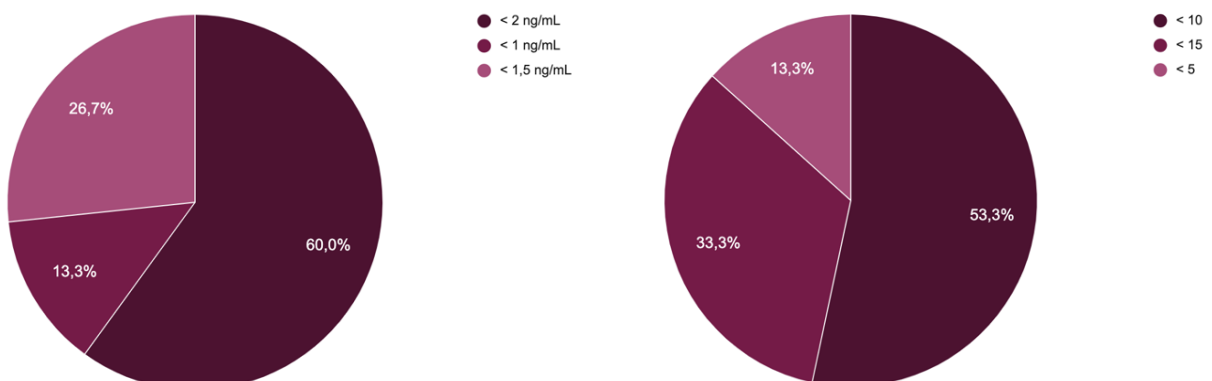
Par rapport à l'âge minimum pour prescrire un bilan de RO les équipes de la fertilité le réalisent dès le moment du diagnostic de la MAI pour 55,6% d'entre eux, peu importe le statut pubertaire. Pour les internistes, lorsque ce bilan est prescrit, il est réalisé dès lors que la patiente débute sa puberté (25%) ou à partir de 18 ans (12,5%). (Figure 34)

Figure 34 : À partir de quel moment prescrivez-vous le bilan de RO ?



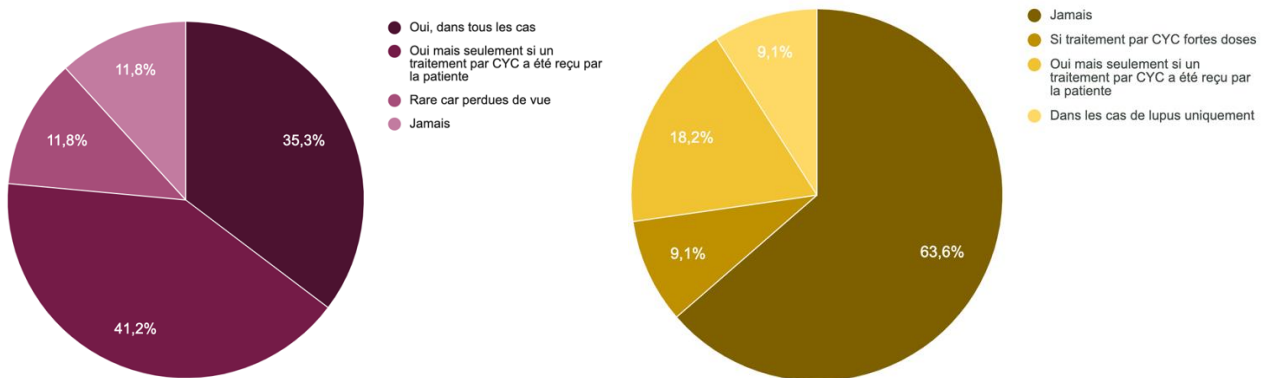
Par rapport à la notion de RO diminuée les normes utilisées par les centres de fertilité sont une AMH inférieure à 2 ng/mL pour 60% des centres et un CFA inférieur à 10 pour 53,3%. (Figure 35)

Figure 35 : À partir de quelle valeur d'AMH (à gauche) et de CFA (à droite) considérez-vous que la RO soit-elle diminuée ?



Par rapport au suivi de la RO et le rythme de surveillance nous avons obtenu les réponses suivantes. Les internistes ne réalisant pas systématiquement de bilan de RO initialement, dans la grande majorité des cas il n'y a pas de suivi de celle-ci. 18,2% seulement vont le prescrire et uniquement si la patiente a reçu un traitement par CYC. Parmi les centres de fertilité, 35,3% d'entre eux réalisent systématiquement un suivi de la RO mais la majorité (41,2%) seulement si la patiente a reçu un traitement par CYC. (Figure 36)

Figure 36 : Réalisez-vous un suivi de la réserve ovarienne ?



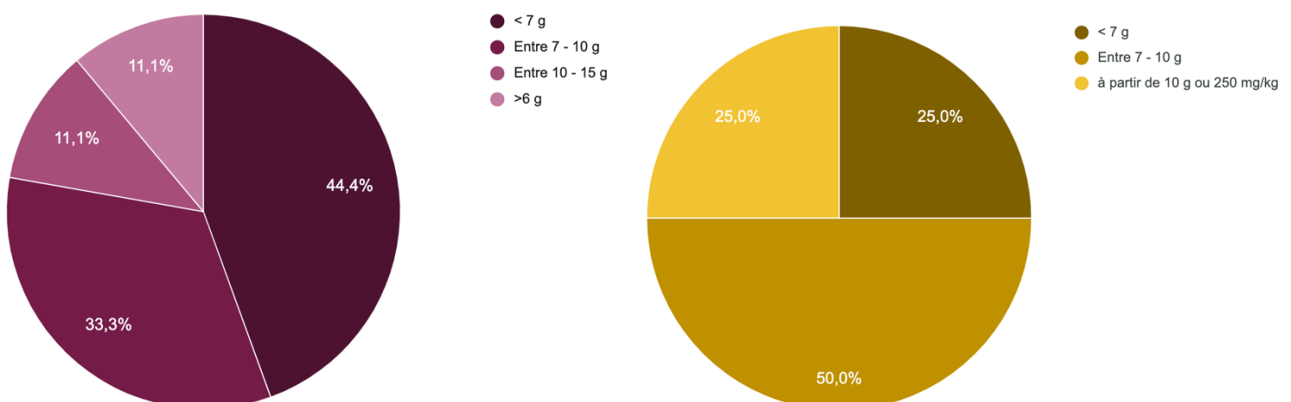
2.3. Cyclophosphamide et gonadotoxicité

En première partie nous avons vu que la gonadotoxicité du CYC dépendait de la durée d'exposition, de l'âge de la patiente et de la dose cumulée reçue. Nous avons donc demandé la dose seuil prise en compte par les différentes équipes à partir de laquelle ils jugent nécessaire d'avoir un avis spécialisé sur la fertilité.

Nous l'avons vu seulement 4 équipes d'internistes sur les 11 interrogées adressent les patientes à un centre de fertilité si elles doivent recevoir un traitement par CYC. Deux d'entre elles fixent une dose seuil entre 7 et 10g en dose cumulée, une fixe la limite à 10g ou 250 mg/kg et la dernière à moins de 7g.

Parmi les médecins de la fertilité, 44,4% considèrent la dose de CYC seuil pour envisager une méthode de PF inférieure à 7g en dose cumulée et 33,3% entre 7 et 10g. (Figure 37)

Figure 37 : Quelle est la dose cumulée seuil de CYC pour envisager une PF ?

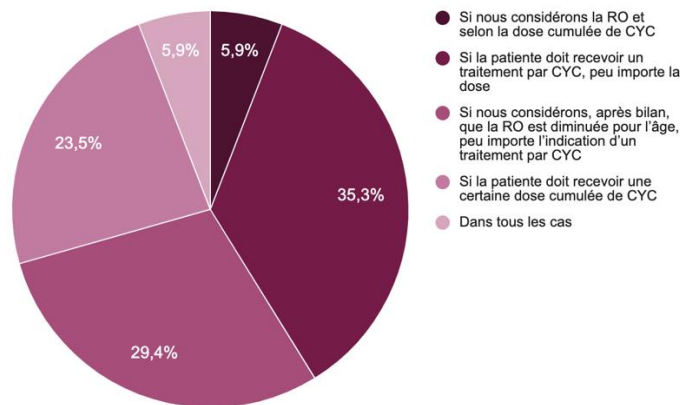


2.4. Indications et méthodes de préservation de fertilité

Concernant les indications de PF les résultats sont assez hétérogènes. Trois réponses sont majoritaires :

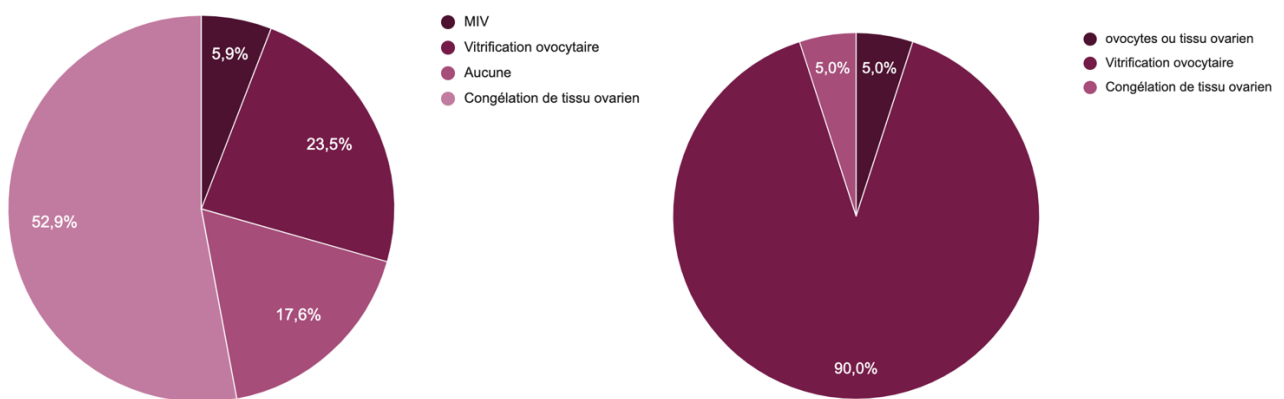
- Si la patiente doit recevoir un traitement par CYC, peu importe la dose (35,3%)
- Si la RO est considérée comme diminuée même en l'absence de traitement par CYC (29,4%)
- Si la patiente doit recevoir une dose cumulée gonadotoxique de CYC (23,5%)

Figure 38 : Dans quels cas proposez-vous une PF chez les adolescentes atteintes de MAI ?



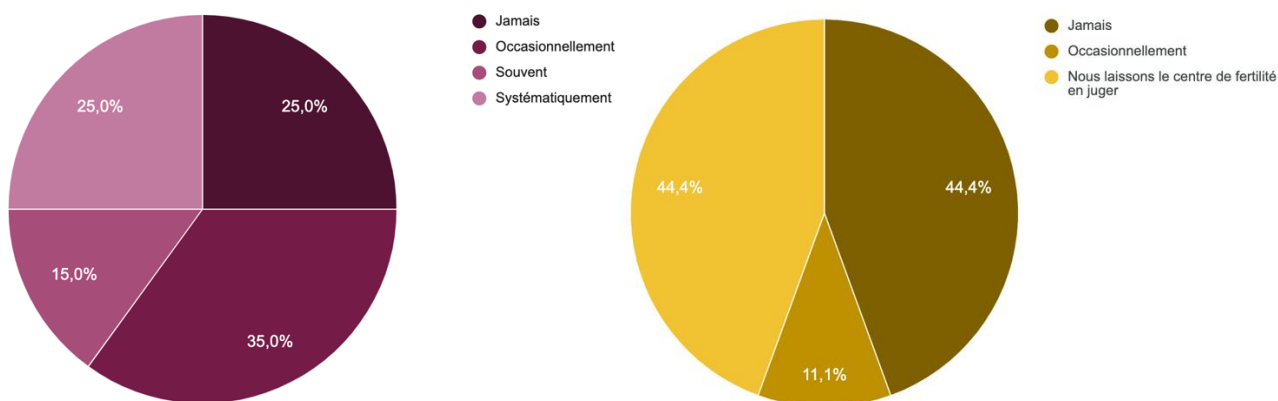
Concernant les méthodes de préservation de fertilité retenues cela va dépendre du statut pubertaire de la patiente. En prépubertaire la congélation de tissu ovarien est majoritaire pour 52,9% des centres alors qu'en postpubertaire la vitrification ovocytaire est réalisée dans 90% des cas. (Figure 39)

Figure 39 : Quelle est la technique de PF le plus souvent réalisée avant (à gauche) ou après (à droite) la puberté ?



En ce qui concerne la prescription d'agonistes de la GnRH les résultats sont très hétérogènes. 25% des centres de fertilité vont le proposer systématiquement alors que 25% ne le prescrivent jamais. 35% le prescrivent souvent. Parmi les internistes presque la moitié vont laisser le centre de fertilité décider de l'indication. (Figure 40)

Figure 40 : Proposez-vous un traitement concomitant par agonistes de la GnRH lorsqu'une PF est réalisée après la puberté ?



III. Discussion

1. Orientation et prise en charge globale des patientes

- **Orientation des patientes** : L'étude de Nahata publiée en 2016 retrouve des chiffres similaires aux nôtres avec 55% de patientes ayant une consultation de fertilité avant de recevoir un traitement par CYC dans le cadre de MAI, dans la majorité des cas pour un lupus (194). Lorsqu'elles sont interrogées elles seraient en revanche plus de 80% à souhaiter une préservation de fertilité. (129)

Selon les recommandations toutes patientes atteintes d'une pathologie pouvant altérer sa réserve ovarienne ou devant recevoir un traitement gonadotoxique doit avoir une information éclairée sur les risques pour sa fertilité future.

Il nous semble donc indispensable que ces patientes soient adressées systématiquement à un centre de fertilité afin d'avoir un conseil éclairé sur les impacts possibles sur leur fertilité.

- **Proportion de MAI dans les indications de PF** : La proportion de PF réalisées dans le cadre de pathologies non cancérologiques représente en moyenne 8 à 13% des PF réalisées tous âges confondus dans la littérature ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans notre questionnaire retrouvant en moyenne 2 à 5 % des indications de PF pour les MAI spécifiquement.

Il n'existe pas de données accessibles pour les patientes de moins de 18 ans mais elle doit être infime comme dans ce questionnaire (entre 0 et 1% des indications).

2. Bilan de RO : indications, bilan, âge minimum et valeurs normales

- **À partir de quel âge le réaliser** : L'âge à partir duquel réaliser un bilan de RO est très peu rapporté dans la littérature, l'AMH fluctuant au cours de l'adolescence, avec une croissance non linéaire et une chute en postpubertaire, elle est très difficile à interpréter.

L'étude de Gleicher le réalise à partir de 18 ans, les recommandations en cancérologie ne l'utilise qu'à partir de 25 ans. (116,193)

Différentes options peuvent se discuter. En France les centres de fertilité le réalisent dès le moment du diagnostic alors que les internistes vont attendre la puberté ou l'âge de 18 ans.

Avant la puberté l'axe HH étant non fonctionnel il nous semble peu judicieux de le réaliser. En revanche à partir de la puberté il peut y avoir un intérêt à commencer la surveillance de la RO et dès l'âge de 15 ans afin d'avoir des données supplémentaires non disponibles dans la littérature et de pouvoir agir si une baisse de la RO est observée.

- **Quel bilan de réserve ovarienne** : L'AMH est le marqueur le plus souvent utilisé que ce soit dans notre questionnaire et dans la littérature où il représente le marqueur le plus fiable marqueur de la RO. (19) Le CFA est également largement utilisé et sera réalisé par voie endovaginale si possible. Chez l'adolescente il faudra évidemment tenir compte de la virginité et de la maturité de la patiente.

La FSH, retrouvée dans le bilan de base d'un grand nombre de centre, est en revanche plus difficilement interprétable notamment au moment de la puberté où elle reflète plus la fonctionnalité et la maturité de l'axe HH que la RO en elle-même. (19)(20)

L'inhibine B est utilisée par 5,6% des équipes. Ce marqueur est peu rapporté dans la littérature. Selon la méta-analyse de Bhide son taux augmente de l'enfance à l'adolescence de façon continue du fait du recrutement des follicules primordiaux mais ne diminue pas comme l'AMH. Sa moyenne serait de 53,86 pg/mL entre 10 et 18 ans. (19) Elle nous semble donc peu pertinente et analysable en pratique.

- **Quelles normes utilisées** : L'AMH est considérée diminuée à partir de 2 ng/mL chez les patientes de moins de 18 ans pour les centres de fertilité. Cependant les critères de Bologne qui s'appliquent certes à la population adulte parle de réserve abaissée en dessous de 1,1 ng/ml et l'équipe de Hagen confirme cette valeur chez les patientes de moins de 25 ans avec un risque de développer une IOP de 96%. (54)(30)

Par rapport aux normes de CFA, la majorité des équipes fixent la limite à 10. Ceci est cohérent avec nos pratiques au CHU de Bordeaux et avec la littérature parlant de risque d'IOP lorsque le CFA est inférieur à 8. Ceci reste cependant difficile à interpréter le taux de CFA variant de 7 à 32 selon les études avant l'âge de 20 ans et la mesure pouvant être difficile lorsque l'échographie par voie endovaginale n'est pas réalisable. Nous avons choisi d'utiliser pour notre prise en charge le cut-off de 8.

- **Quel rythme de surveillance** : Une surveillance de la RO est réalisée systématiquement dans 35,3% des cas. La question sur le rythme de surveillance n'a pas été posée. Le seul article à ce sujet parle d'une surveillance annuelle pendant 10 ans et tous les 3 à 6 mois si l'AMH est considérée abaissée sans être effondrée. (193) Ceci pourrait correspondre aux adolescentes ayant une AMH entre 1,1 ng/mL et 2 ng/mL.

- **Délai après un traitement par CYC** : Certaines équipes réalisent une surveillance de la RO seulement si la patiente a reçu un traitement par CYC.

Cependant un certain délai doit être respecté après l'arrêt du traitement gonadotoxique le temps de récupérer une partie de la RO qui peut mettre entre 1 et 3 ans. (111)(202) Un délai minimum d'un an après l'arrêt de tout traitement est donc nécessaire afin de ne pas sous-estimer l'AMH.

3. Cyclophosphamide et gonadotoxicité

Presque la moitié des centres de fertilité considèrent la dose gonadotoxique du CYC inférieure à 7g/m². Dans la littérature les patientes de moins de 25 ans ayant reçu une dose inférieure à 7g développent rarement une aménorrhée secondaire. (97)

Les autres équipes fixent le cut-off entre 7 et 10 g/m². Ceci coïncide avec les recommandations américaines fixant la limite à 7,5g/m², dose que nous avons choisi pour notre prise en charge. (114)

Toutefois ces études ont été réalisées avec des doses importantes de CYC dans le cadre de chimiothérapies anti-cancéreuses, ce qui n'est plus le cas en immunologie avec le protocole « Euro-Lupus » doses ne dépassant pas 3g de CYC et ne modifiant *a priori* pas l'AMH. (195)

4. Indications et méthodes de PF retenues

- **Indication de préservation de fertilité** : Les réponses des centres de fertilité sont hétérogènes. Dans la littérature les recommandations des comités de MAI préconisent la réalisation d'une PF chez les patientes de moins de 35 ans sans notion d'âge minimal pour la réaliser.

L'altération spontanée de la RO dans les MAI semble exister mais les résultats sont cependant à pondérer les études étant contradictoire sur le sujet. (196)(197) Il est donc difficile de parler de risque élevée d'IOP secondaire, les risques pouvant aller de 2,5% à 40% selon les MAI.

Il nous semble donc peu indiqué de réaliser systématiquement une PF chez toutes les adolescentes atteintes de MAI. Elle sera indiquée si une baisse de la RO est observée comme préconisé par les recommandations de Gleicher ou si un traitement à haut risque gonadotoxique est indiqué. Cette conduite à tenir est cohérente avec les réponses obtenues à notre questionnaire.

- **Agonistes de la GnRH** : La prescription d'agonistes de la GnRH de façon concomitante à un traitement par CYC n'est pas unanime. La majorité des équipes ne le propose jamais ou qu'occasionnellement. Dans tous les cas il n'est pas systématique. Dans l'étude de Henes 76,6% des patientes atteintes de vascularites nécessitant un traitement par CYC ont reçu de façon concomitante des analogues de la GnRH. (129) Les groupes EULAR et FertiProtekt recommandent un traitement systématique par agonistes de la GnRH à partir de la puberté en complément d'une autre méthode de préservation de fertilité. (147)(129) Avant la puberté ils ne sont pas recommandés même si la RO semble malgré tout être impactée avec les mêmes conséquences sur la chute de la réserve ovarienne 10 à 15 ans après l'exposition. (111)

De plus, les mécanismes de protection de l'ovaire ont leurs limites. En effet, même si le traitement met l'ovaire « au repos » et diminue l'impact des traitement gonadotoxiques, cela n'empêche pas les lésions de l'ADN au niveau des ovocytes responsables d'une mauvaise qualité ovocytaire pouvant diminuer les résultats en termes de fécondations et de grossesses. De plus, les hypothèses biologiques à savoir la diminution du flux ovarien et la diminution du recrutement folliculaire restent également encore à être démontrées avec des études expérimentales (198) et des études avec des effectifs plus importants, en double-aveugle et contre placebo avec un niveau de preuve plus élevé sont nécessaires. En effet dans les

méta-analyses et Cochrane publiées les auteurs précisent que les études sont très hétérogènes avec des biais importants et utilisant le plus souvent comme critère de jugement principal les troubles des cycles et non l'AMH et le CFA qui restent les meilleurs marqueurs de la RO. (141)

- **Vitrification ovocytaire** : C'est la méthode de préservation principalement utilisée en postpubertaire. Il ne semble pas y avoir de troubles de la maturité ovocytaire dans le peu d'études retrouvées à ce sujet (150) cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la qualité ovocytaire à l'adolescence. Concernant les modalités de réalisation la stimulation ne semble pas rapportée plus de complications qu'à l'âge adulte. (148) Des études supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir connaître les doses de gonadotrophines nécessaires selon la RO, savoir si l'on peut raisonner de façon identique que chez la patiente adulte et enfin connaître l'efficacité d'un déclenchement unique ou l'indication éventuelle d'un double déclenchement. (149)

Il est possible de réaliser une VO à partir de la puberté mais avant l'âge de 15 ans elle nous semble peu réalisable en pratique. Nous avons fixé la limite d'âge à 15 ans correspondant à la majorité sexuelle et retrouvé comme le cut-off dans le peu d'études existantes. Cependant il faudra tenir compte de la sensibilité et de la maturité de chacune, cette méthode étant invasive l'impact psychologique chez la patiente et sa famille pouvant être plus ou moins important. De plus elle ne pourra être réalisée en cas d'acutisation de la MAI ou d'antécédents thrombotiques dans le cadre du LES et du SAPL contre-indiquant la stimulation ovarienne ou en cas d'urgence thérapeutique ne laissant pas le temps nécessaire à la stimulation ovarienne. La thromboprophylaxie devra être prescrite chez les patientes à risque.

- **CTO** : C'est la méthode privilégiée en prépubertaire que ce soit dans notre questionnaire ou dans la littérature. (66) Il n'y a pas de limite d'âge pour la réaliser mais elle reste une méthode invasive réservée au « haut risque » de développer une IOP secondaire c.-à-d. un risque supérieur à 80% ce qui est rarement le cas dans les MAI au regard des chiffres énoncés en première partie pour chaque MAI. Ce risque est atteint en cas de traitement par CYC à la dose $> 7,5 \text{ g/m}^2$, ce qui est rarement indiqué dans les MAI.
- **MIV** : Elle représente une part très faible des indications de PF. Elle n'est possible qu'en postpubertaire. C'est une méthode expérimentale pouvant devenir une référence dans le cadre de véritable ovarite auto-immune où les follicules primordiaux sont épargnés et la RO intacte initialement. C'est la seule indication que nous retenons où elle a déjà montré ces preuves en permettant des naissances vivantes dont une à Bordeaux en 2018. (67)(199)(179)

IV. Arbres décisionnels de prise en charge

À partir de toutes les données de la littérature et en tenant compte des pratiques dans les différents centres de fertilité et de médecine interne en France à l'aide des réponses aux questionnaires que nous avons obtenues nous proposons la prise en charge suivantes des patientes de moins de 18 ans atteintes de MAI.

- *Patientes prépubères*

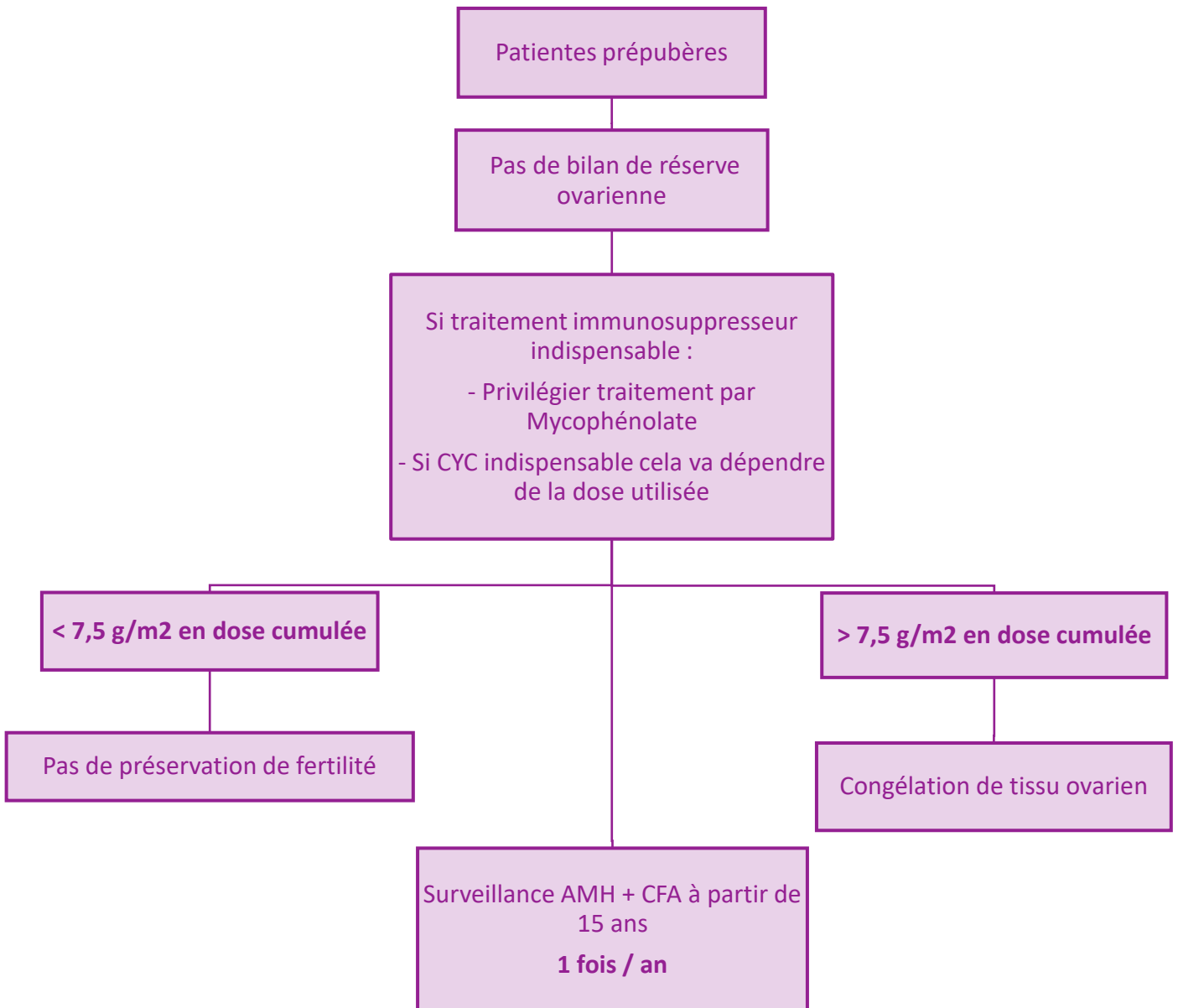


Figure 41 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes prépubères

- *Patientes pubères sans indication de traitement gonadotoxique*

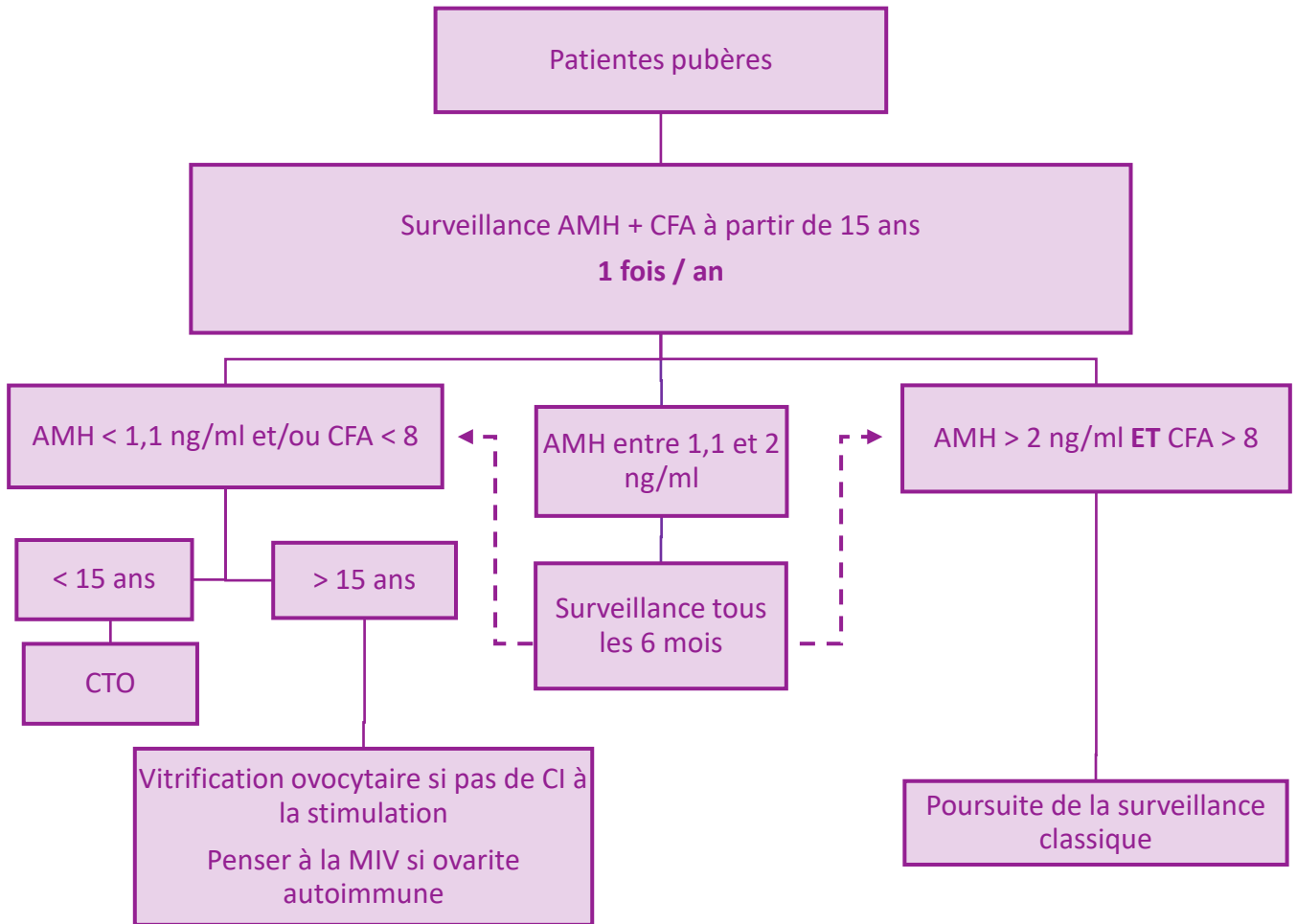


Figure 42 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes pubères

- *Patientes pubères avec indication de traitement gonadotoxique*

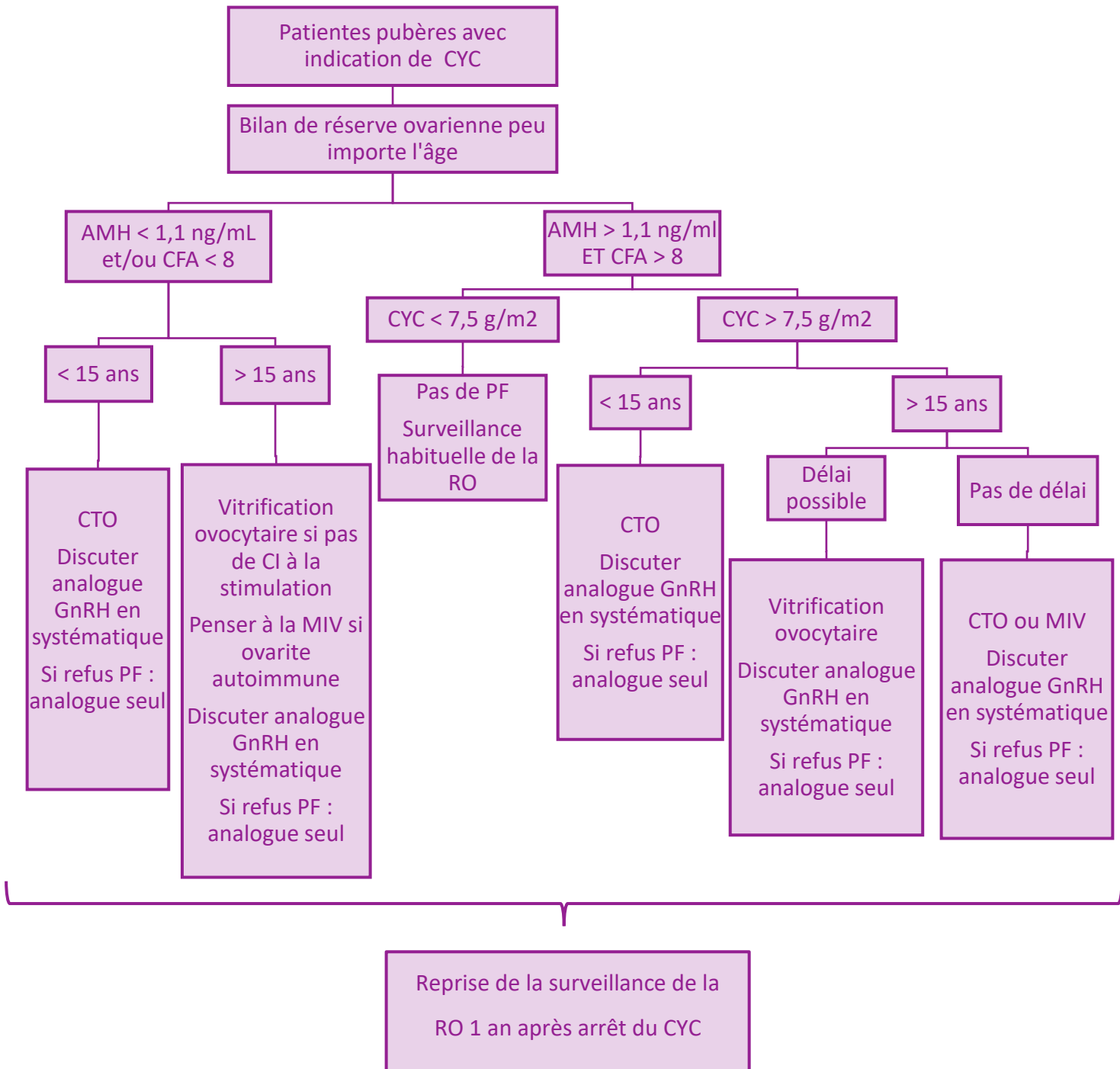


Figure 43 : Arbre décisionnel de prise en charge des adolescentes pubères avant ttt par CYC

Conclusion

La prévalence de MAI dans la population générale est de 3 à 5%. La prévalence de l'IOP est de 1% dont 4 à 5% sont d'origine auto-immune. Le risque d'IOP chez les AJA est inférieur à 1/10000 et le risque de développer une IOP chez les patientes de moins de 25 ans serait inférieur à 10-13%.

Ce risque étant faible la préservation de fertilité chez ces adolescentes atteintes de maladies auto-immunes reste donc une part minime des indications en France et dans le reste du monde. Leur fertilité semble pouvoir être impactée par le processus auto-immun en lui-même ou par les traitements possiblement gonadotoxiques parfois indiqués. Nous retiendrons donc que les MAI étant à faible risque d'IOP secondaire et les traitements par agents alkylants étant évités chez ces patientes ou prescrit à faible dose, une préservation de fertilité ne semble pas recommandée de façon systématique.

Cependant une surveillance de leur réserve ovarienne semble indispensable afin de faire avancer les données sur ce sujet et apporter de la robustesse aux hypothèses déjà publiées.

Ce travail a également pour but d'ouvrir le dialogue entre les services de médecine interne et les centres de préservation de la fertilité au sujet des patientes de moins de 18 atteintes de MAI afin de leur proposer une prise en charge adaptée selon les différentes situations pouvant être rencontrées et de permettre de surveiller leur réserve ovarienne.

Il reste, dans tous les cas, impératif d'informer les patientes sur leurs réelles chances de grossesse, sur les possibles effets de la MAI sur la réserve ovarienne et la nécessité de ne pas retarder un projet de grossesse peu importe les méthodes de PF réalisées initialement.

Annexes

Annexe 1 :

- 1) Quel est votre qualité de praticien (interne, MCU, PH, PU-PH, praticien libéral, autre) ?
- 2) Quel est votre lieu d'exercice (hôpital, cabinet libéral et ville d'exercice) ?
- 3) Avez-vous, au sein de votre structure, un protocole ou un parcours de prise en charge pour la préservation de fertilité des patientes de moins de 18 ans atteintes de MAI ?
 - Oui
 - Non
 - Autre
- 4) Adressez-vous les adolescentes atteintes de MAI dans un des centres de fertilité de votre région ?
 - Systématiquement (100%)
 - Souvent (50% - 99%)
 - Occasionnellement (< 50%)
 - Jamais (0%)
 - Uniquement si la patiente doit recevoir un traitement par cyclophosphamide (CYC)
 - Autre :
- 5) Réalisez-vous un bilan de réserve ovarienne (RO) chez ces adolescentes atteintes de MAI ?
 - Oui dans tous les cas
 - Seulement si la patiente doit recevoir un traitement par CYC
 - Nous ne le prescrivons pas, nous laissons le centre de fertilité le réaliser
 - Nous ne jugeons pas nécessaire de le réaliser peu importe la situation
 - Autre :
- 6) Si vous le prescrivez vous-même, avez-vous une limite d'âge avant de réaliser ce bilan de réserve ovarienne ?
 - Nous le réalisons au moment du diagnostic peu importe l'âge et le statut pubertaire de la patiente
 - Nous réalisons un bilan de réserve ovarienne dès que la patiente débute sa puberté
 - À partir de 15 ans
 - À partir de 18 ans
 - Après 18 ans
 - Autre :
- 7) Réalisez-vous un suivi de la réserve ovarienne chez les patientes atteintes de MAI ?
 - Oui mais seulement si un traitement par CYC a été reçu par la patiente
 - Oui dans tous les cas
 - Jamais
 - Autre :

8) Si la patiente doit recevoir un traitement par CYC, tenez-vous compte de la dose cumulée qu'elle aura au cours de sa PEC pour proposer de l'adresser à un centre de préservation de fertilité ?

- Oui
- Non, nous l'adressons dans tous les cas à un centre de PF si la patiente doit recevoir du CYC
- Non, nous n'adressons pas les patientes même si elles doivent recevoir du CYC et peu importe la dose

9) Si vous tenez compte de la dose cumulée de CYC pour envisager une PF, quelle est cette dose seuil ?

- < 7 ng/mL
- 7 - 10 ng/mL
- 10 - 15 ng/mL
- 15 - 20 ng/mL
- Autre :

10) Chez une patiente devant recevoir un traitement par CYC, proposez-vous un traitement concomitant par analogue de la GnRH en vue de la préservation de fertilité si celle-ci est réalisée après la puberté ?

- Systématiquement
- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais
- Nous laissons le centre de fertilité en juger

Annexe 2 :

- 1) Quel est votre qualité de praticien (interne, MCU, PH, PU-PH, praticien libéral, autre) ?
- 2) Quel est votre lieu d'exercice (hôpital, cabinet libéral et ville d'exercice) ?
- 3) Avez-vous au sein de votre structure un protocole ou un parcours de prise en charge pour la préservation de fertilité des patientes atteintes de MAI ?
 - Oui
 - Non
- 4) Quelle est la proportion en moyenne de PF réalisée dans le cadre de MAI dans votre centre par rapport au nombre totale de PF ?
 - 1%
 - 2 - 5%
 - 5 - 10%
 - 10 - 20%
 - > 20%
 - Autre :
- 5) Réalisez-vous un bilan de réserve ovarienne (RO) chez les adolescentes atteintes de MAI que l'on vous adresse ?
 - Oui dans tous les cas
 - Seulement si la patiente doit recevoir un traitement par CYC
 - Nous ne jugeons pas nécessaire de le réaliser peu importe la situation
 - Autre :
- 6) Si vous réalisez un bilan de RO, quel est-il ?
 - Dosage de la FSH seul
 - Dosage de l'AMH seul
 - Calcul du CFA seul (par voie endovaginale ou sus-pubienne si patiente vierge)
 - AMH + CFA
 - Autre :
- 7) Avez-vous une limite d'âge avant de réaliser un bilan de réserve ovarienne ?
 - Nous le réalisons au moment du diagnostic peu importe l'âge et le statut pubertaire de la patiente
 - Nous le réalisons dès que la patiente débute sa puberté
 - À partir de 15 ans
 - À partir de 18 ans
 - Après 18 ans
 - Autre
- 8) A partir de quelle valeur d'AMH considérez-vous que la RO soit diminuée chez les adolescentes ?
 - < 0,5 ng/mL

- < 1ng/mL
- < 1,5 ng/mL
- < 2 ng/mL
- Autre :

9) A partir de combien le CFA vous semble en rapport avec une diminution de la réserve ovarienne ?

- < 5
- < 8
- < 10
- < 15
- Autre :

10) Réalisez-vous un suivi de la réserve ovarienne chez les patientes atteintes de MAI ?

- Oui mais seulement si un traitement par CYC a été reçu par la patiente
- Oui dans tous les cas
- Jamais
- Autre :

11) Dans quels cas proposez-vous une PF chez les adolescentes adressées pour une pathologie auto-immune ?

- Dans tous les cas
- Si nous considérons, après bilan, que la RO est diminuée pour l'âge, peu importe l'indication d'un traitement par CYC
- Si la patiente doit recevoir un traitement par CYC, peu importe la dose
- Si la patiente doit recevoir une certaine dose cumulée de CYC
- Autre :

12) Si vous tenez compte de la dose cumulée de CYC pour envisager une PF, quelle est cette dose seuil ?

- < 7 ng/mL
- 7 - 10 ng/mL
- 10 - 15 ng/mL
- 15 - 20 ng/mL
- Autre :

13) Quelle est la technique de préservation de fertilité la plus souvent réalisée chez vos patientes atteintes de MAI **avant** la puberté ?

- Vitrification ovocytaire
- Congélation de tissu ovarien
- Maturation In Vitro (MIV)
- Analogue de la GnRH
- Autre :

14) Quelle est la technique de préservation de fertilité la plus souvent réalisée chez vos patientes atteintes de MAI après la puberté ?

- Vitrification ovocytaire
- Congélation de tissu ovarien
- Maturation In Vitro (MIV)
- Analogue de la GnRH
- Autre :

15) Chez une patiente devant recevoir un traitement par CYC, proposez-vous un traitement concomitant par analogue de la GnRH en vue de la préservation de fertilité, si celle-ci est réalisée après la puberté ?

- Systématiquement
- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais

Successful live birth after *in vitro* maturation treatment in a patient with autoimmune premature ovarian failure: a case report and review of the literature

Lucie Chansel-Debordeaux^{a*}, Elisabeth Rault^{b*}, Chloé Depuydt^a, Volcy Soula^a, Claude Hocké^b, Clément Jimenez^a, Héléne Creux^{b,c} and Aline Papaxanthos-Roche^a

^aService de Biologie De la Reproduction-CECOS, Centre Aliénor d'Aquitaine, Bordeaux, France; ^bService de Gynécologie Chirurgicale et Médecine de la Reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, Bordeaux, France; ^cCentre D'assistance Médicale à la Procréation, Polyclinique Saint-Roch, Montpellier, France

ABSTRACT

Objective: We report a successful live birth after oocytes *in vitro* maturation (IVM) and fresh embryo transfer in a patient with autoimmune premature ovarian failure (POF) and performed a review of the literature of livebirths obtained after oocytes IVM treatment in this indication.

Methods: The patient was a 24-year-old woman with autoimmune POF diagnosed post-partum, who developed autoimmune polyglandular syndrome with serum anti-ovarian and anti-21-hydroxylase antibodies. The patient had typical symptoms of POF: secondary amenorrhea with hypoestrogenism, elevated gonadotropins and infertility; however, the serum anti-Müllerian hormone level and total antral follicle count remained normal. IVM of immature oocytes was performed after the administration of 150 IU highly purified human menopausal gonadotropin for three consecutive days and an injection of 10,000 IU human chorionic gonadotropin to trigger ovulation.

Results: The six oocyte-cumulus complexes collected matured *in vitro*. After intracytoplasmic sperm injection (ICSI), five embryos were obtained. Pregnancy was achieved after the fresh transfer of two embryos and appropriate endometrial preparation. A normal female child was delivered following a 37-weeks pregnancy characterized by the onset of adrenal insufficiency and unstable diabetes.

Conclusions: We report a successful livebirth after IVM treatment in a patient with autoimmune premature ovarian failure (POF). Management of reproductive age women with autoimmune pathology requires fertility counseling. Early diagnosis of autoimmune POF is important for early conception and oocyte preservation, because the only other option at present is ovum donation.

ARTICLE HISTORY

Received 18 November 2020
Revised 25 March 2021
Accepted 5 May 2021
Published online 18 May 2021

KEYWORDS

Premature ovarian failure; premature ovarian insufficiency; autoimmunity; infertility; *in vitro* maturation

Introduction

POF is defined as primary or secondary amenorrhea for >4 months, occurring before the age of 40 years [1]. POF affects approximately 1/10,000, 1/1,000 and 1/100 of women by the age of 20, 30 and 40 years, respectively [2,3]. The diagnosis is supported by elevated gonadotropins (usually follicle-stimulating hormone [FSH] >20 UI/L) and hypoestrogenism [1,4]. POF is a heterogeneous disorder with a multifactorial pathogenesis. Its etiology remains unknown in >60% of cases [3,5,6], which are referred to as idiopathic cases. Known etiologies of POF include genetic defects of the gonadotropin hormones or receptors (e.g. FMR1 premutation), chromosomal abnormalities such as monosomy X, metabolic dysfunction, iatrogenic injury linked to surgical oophorectomy, chemotherapy, or pelvic radiation, environmental insult, infection with mumps, and autoimmune disorders [7,8]. Primary or secondary immune dysfunction affecting the ovaries may be the pathogenic mechanism [9]. POF is reported to be associated with other autoimmune diseases in 20–30% of cases, such as thyroid disorders, adrenal autoimmunity and/or diabetes mellitus, but also with myasthenia, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and congenital thymic

aplasia [10–14]. When associated with several autoimmune conditions in the same patient, POF is known as an autoimmune polyglandular syndrome (APS) [9].

POF symptoms can vary considerably among patients and the disorder may occur abruptly or develop gradually over several years. Female infertility is an irreversible consequence of POF, because women with POF suffer from anovulation [4]. According to the extent of the effect on ovarian reserve, different fertility treatments may be considered, including hormone replacement therapy, ovulation induction, assisted reproductive techniques after ovarian stimulation, and *in vitro* maturation (IVM) of oocytes derived from antral follicles (which may require a few days of stimulation). In severe POF patients, oocyte/embryo donation is another option, and *in vitro* activation of dormant follicles or stem cells is promising for these patients [9,14–17].

Herein, we report a patient with autoimmune POF who had a successful live birth after the first IVM cycle and fresh embryo transfer, despite secondary hypergonadotropic amenorrhea associated with the typical symptoms of climacterium.

CONTACT Lucie Chansel-Debordeaux  lucie.chansel-debordeaux@chu-bordeaux.fr  Centre Aliénor d'Aquitaine-Hôpital Pellegrin, Service de Biologie De la Reproduction-CECOS, Place Amélie Raba Léon, Bordeaux 33076, France

*These authors contributed equally to this work.

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Case report

Patient history

The patient provided consent for the publication of this report. She had regular and prolonged cycles (5 weeks) after menarche at 12 years of age. In January 2014, aged 23 years, she gave birth to her first daughter after a missed contraceptive pill. In January 2016, she consulted our fertility center due to a desire to have a second child. Postpartum, she had irregular menstrual cycles followed by secondary amenorrhea for the last year, and described typical symptoms of hot flashes. Since 2001, she had insulin-dependent diabetes (HbA1c: 6.9%) and a body mass index (BMI) of 32 at the time of the first fertility consultation. Autoimmune thyroiditis was diagnosed in 2014 after the birth of her first child, treated by 100 µg levothyroxine sodium. Hormonal blood tests showed gonadal insufficiency, with high levels of gonadotropins (FSH: 15.3 UI/L, luteinizing hormone [LH]: 44.5 UI/L) and undetectable estradiol (<10 pg/mL). The TSH level was normal. Blood tests repeated 2 months later confirmed POF (FSH: 15.8 UI/L, LH: 30.8 UI/L, estradiol <10 pg/mL). Other tests were normal (delta-4-androstenedione: 0.8 ng/mL, 17 α -hydroxyprogesterone: 0.2 ng/mL, testosterone: 0.14 ng/mL). The patient's karyotype was 46 XX, and FMR-1 premutation was not detected. Dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate was low, at 74 µg/dL. Interestingly, the anti-müllerian hormone (AMH) level was normal (5.5 ng/mL) and pelvic ultrasound showed a normal antral follicular count, with 12 and 15 antral follicles in the left and right ovary, respectively. The cortisol level was in the normal range (11.8 µg/dL). The level of anti-21-hydroxylase (21-OH) antibody was high at 225.1 U/mL, and anti-ovarian antibodies (AOAs) were detected by indirect immunofluorescence at a titer of 1280. Hormone replacement therapy was administered (combination of estradiol hemihydrate and dydrogesterone).

Fertility management

After an impaired response to a controlled ovarian stimulation (with maximal doses of gonadotropins) to undergo IVF in another fertility center, we performed IVM of oocytes after ovarian retrieval. The sperm parameters of the patient's husband were normal.

Ovarian stimulation for IVM

The hormonal replacement therapy was stopped 5 days before starting the ovarian stimulation. Subcutaneous injections of highly purified human menopausal gonadotropin (HP-hMG; Menopur[®]; Ferring Pharmaceuticals, Aalst, Belgium) were given for three consecutive days, at a daily dose of 150 IU. A pelvic ultrasound scan was performed in the morning of the third day of stimulation. In the right ovary, six follicles had reached a diameter of 8–9 mm, and five were <5 mm. In the left ovary, five follicles were 7–9 mm in diameter, and five were 5–6 mm. Blood tests showed an undetectable estradiol level of <10 pg/mL, and serum LH and progesterone levels of 28.4 IU/L and 0.2 ng/mL, respectively. The endometrial thickness was 4 mm. Ovulation was triggered on the following day by injection of 10,000 IU hCG (chorionic gonadotropin; MSD, Courbevoie, France). Vaginal ultrasound-guided retrieval of cumulus-oocyte complexes (COCs) from the small antral follicles was carried out 38 h after triggering ovulation. The oocyte retrieval was performed using a 17-gauge single lumen needle (OtrievaTM, K-TIVM-172030; Cook Medical, Co. Limerick, Ireland). For

endometrial preparation, the patient was given 4 mg of estradiol hemihydrate orally (Provames[®]; Merus Labs Luxco II S.a.R.L., Luxembourg, Luxembourg), starting on the evening of oocyte retrieval. Luteal support was provided by 600 mg of transvaginal progesterone (Estima[®]; Effik Pharmaceuticals, Bièvres, France) starting on the day of fertilization [18].

IVM Laboratory procedure and fertilization

According to the IVM protocol, follicular aspirates were collected in a fully synthetic flushing medium with 10 IU/mL heparin (SynVitro Flush[®]; Cooper Surgical, Camden, NJ, USA). Eleven follicles were aspirated and six COCs were collected successfully, washed and preincubated for 2 h in LAG medium (IVM System, Medicult, Origio, France). The follicular aspirates were transferred to four-well dishes (Nunc; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) containing IVM medium (IVM System) supplemented with 75 mIU/mL HP-hMG (Menopur[®]) and 10 mg/mL human serum albumin (HSA) (JCD Laboratories, Lyon, France). Two COCs per well were cultured for 28 h in 800 µL IVM/HP-hMG/HSA medium at 37°C under 6% CO₂ and 5% O₂. The cumulus complex was removed from the oocytes using a hyaluronidase solution (SynVitro Hyadase[®]; Cooper Surgical). All oocytes were mature after 28 h of incubation.

Pregnancy after fresh embryo transfer

To inseminate the mature oocytes, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was performed. The embryos were incubated in individual microwells (EmbryoSlide; Vitrolife, Gothenburg, Sweden) in a small (25 µL) volume of culture medium (Global[®] supplemented with HSA; JCD Laboratories) under a confluent oil (Ovoil; Vitrolife). The dish was placed in a time-lapse incubator (Embryoscope[®]; Vitrolife). Five 2PN embryos were obtained; two embryos were transferred on day 2 (five blastomeres, uneven cells, <20% fragmentation) and two were vitrified on day 3. Pregnancy was achieved after the fresh embryo transfer and proceeded uneventfully, with a monthly follow-up to check on the patient's diabetes and hypothyroidism. She received appropriate doses of L-thyroxine and insulin, but her diabetes was difficult to stabilize, and the fetus began showing signs of macrosomia. At 7.5 months' gestation, she was diagnosed with adrenal insufficiency and treated with hydrocortisone. In February 2018, a normal female child was delivered by cesarean after 37 weeks gestation and spontaneous labor, weighing 3,960 g.

Discussion

This report of a successful live birth after IVM treatment and fresh embryo transfer in a patient with autoimmune POF with AOAs illustrates how management of fertility in these patients is often a challenge and requires a multidisciplinary approach. Autoimmune POF is rare, but physicians must be aware that it can be a medical emergency ultimately requiring oocyte donation. In such a situation, ovarian hyperstimulation gives poor results; thus, IVM must be considered as a therapeutic option by fertility staff in patients with gonadotropin-resistant ovary syndrome [19].

IVM treatment has been proposed for various conditions, including polycystic ovarian syndrome [20], and as a fertility preservation protocol [21] and for patients with autoimmune ovarian insufficiency [22]. After transvaginal oocyte retrieval, successful live births following IVM of immature oocytes have

been reported in women with FSH-resistant ovaries [19,23–25]. The clinical features of POF include an age-appropriate antral follicle count and normal AMH level, in association with secondary amenorrhea and high FSH levels. The etiology may be immunologic or genetic (e.g. polymorphisms or inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor [FSHR]) but often remains unexplained.

In patients with autoimmune POF, reports of IVM are scarce. As described in Table 1, there have been two case reports in the literature. A live birth with cryopreserved embryos, obtained after IVM according to a fertility preservation protocol, was described recently in a woman with autoimmune POF [26]. In the second case, autoimmune POF was suspected in a patient with type-2 polyglandular autoimmune syndrome [25]. In this article, we report the third successful live birth in a patient with autoimmune POF after IVM, but the first after fresh embryo transfer. Numerous studies have described IVF after ovarian stimulation, and showed that the treatment outcome for infertility is generally poorer in the presence of ovarian autoimmunity [27–29]. Indeed, AOAs may interfere with the maturation and function of oocytes, and thus decrease the fertilization rate [28,30]. Negative correlations were reported between AOA levels in serum samples from IVF patients and the numbers of oocytes collected, the number of embryos obtained, and the pregnancy rate [31,32]. However, the recently published cases have shown that the recruitment of follicles is ineffective due to insensitivity to endogenous FSH, although small antral follicles show reproductive competence despite the autoimmune environment.

The origin of AOAs is debated. Reato *et al.* showed that autoimmune POF is strongly associated with autoimmune Addison’s disease in patients with APS. The prevalence of POF was highest in patients with APS-1 (40%), and was associated with chronic candidiasis and/or chronic hypoparathyroidism; it was lower in patients with APS-4 (30%), and lowest in those with APS-2 (16%) in association with autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus [13]. During fertility treatment, ovarian stimulation only or follicular puncture only did not trigger autoimmunity, but preexisting dysimmunity was exacerbated by assisted reproductive technologies [28,33]. In another study, it was speculated that repeated IVF attempts might induce anti-ovarian auto-immunization because of repeated follicular micro-trauma, which could in turn induce the release of altered (and thus immunogenic) proteins from internal layers [31].

The negative effect of ovarian autoimmunity is progressive, manifesting first as follicular dysfunction [34] due to autoimmune oophoritis, which itself can evolve, and second as follicle depletion. Indeed, AMH levels seem to decrease after 5 years of autoimmunity, according with the timeframe of follicle depletion [35]. A notable characteristic of this specific form of autoimmune oophoritis is the well-established sparing of primordial and primary follicles, despite the presence of intense lymphocytic infiltration in the theca of developing follicles (Graafian and antral follicles). Histologically, cellular infiltration of follicles by macrophages, natural killer cells, T-lymphocytes, plasma cells, and B-lymphocytes is characteristic of autoimmune oophoritis [36,37]. The granulosa layer is usually spared during this process until luteinization of the degenerating follicle occurs [38–40]. Thus, follicular depletion may be the final stage of autoimmune diseases, wherein inflammation has ceased as all autoantigens have been eliminated. Little is known about the precise nature of the ovarian antigens recognized by antibodies and immune cells in autoimmune diseases of the ovary. It seems that AOAs can bind to steroid hormone-producing cells, causing steroid cell

Table 1. The currently reported cases of live birth after IVM in a context of autoimmune premature ovarian failure.

Age at intake	Type of infertility	Menstrual cyclicity	Baseline serum FSH (IU/L)	AMH (ng/ml)	Basal AFC	Anti-ovarian antibodies rate	HP-hMG pretreatment	Hormonal pretreatment	Days of stimulation	Maturation trigger	COC	MII after IVM	Embryos	Fresh ET/FET (DET)	Result	Reference
36	Primary	Secondary amenorrhea	7.9	2.11	40	Unknown	HP-hMG 150 IU per day	10000 IU uhCG	5	10000 IU uhCG	7	3	2	Fresh	Liveborn of 2 baby boys	[25]
36	Secondary	Secondary amenorrhea	21	0.76	24	320	None	6500 IU rhCG	0	6500 IU rhCG	6	4	8 in total	FET	Liveborn of 1 baby girl	[26]
24	Secondary	Secondary amenorrhea	15.3	5.5	27	1280	HP-hMG 150 IU per day	10000 IU uhCG	3	10000 IU uhCG	6	6	5	Fresh	Liveborn of 1 baby girl	Our case

FSH: follicle stimulating hormone; AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicle count; HP-hMG: highly purified human menotropin; uhCG: urinary human chorionic gonadotropin; rhCG: recombinant human chorionic gonadotropin; COC: cumulus-oocyte complexes; MII: mature oocytes; IVM: in vitro maturation; ET: embryo transfer; FET: fresh embryo transfer; DET: double embryo transfer.

antibodies (StCAs) [13,39,41], and to gonadotropins and their receptors, the zona pellucida [42], oocytes [43,44] and the corpus luteum [45,46]. The main antigenic targets of StCAs are P450-17 α -hydroxylase (17 α -OH), P450 side-chain cleavage (P450scc), and 21-OH [47]. Reato *et al.* reported that, during long-term follow-up of StCA-positive patients, 38% developed POF [13]. Therefore, they suggested that StCA, 17-OH antibodies, and/or P450scc antibodies may be used as predictive markers of POF in patients with APS [13]. Loss of androgen precursors results in the absence of estradiol production in granulosa cells. However, inhibin A, inhibin B and AMH levels are preserved because the granulosa cells are spared before the follicle luteinizes [35,48]. Therefore, AMH levels could be used to identify women with small follicles [7,49].

Since controlled ovarian hyperstimulation alone gives poor results in such a situation, various approaches have been used to increase pregnancy rates, including immunosuppressive therapy and DHEA supplementation, with or without IVF. Some studies showed the value of corticosteroids for improving the pregnancy success rate in a subset of patients with previous IVF failures and high serum AOA levels [33,50]. Indeed, decreasing the high, endogenous, ineffective FSH, by gonadotropin releasing hormone agonist associated to controlled ovarian hyperstimulation and corticosteroids were sometimes effective in generating conceptions in patients with POF [51]. The release of the FSH receptors occupancy from the endogenous FSH, may give way to receptor stimulation by exogenous FSH, combined with amelioration of the autoimmune disturbance by glucocorticoids cotreatment. The mechanism of action of corticosteroids is thought to involve a reduction in perifollicular inflammatory macrophages around follicles, which can then restore folliculogenesis in dormant small follicles [15]. In another study, corticosteroids did not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with POF [52]. Some studies noted higher pregnancy rates with DHEA supplementation in patients with diminished ovarian function [53,54]. Estrogens have also proven beneficial for the recovery of ovarian function *via* the restoration of receptor sensitivity to gonadotropins, thus promoting folliculogenesis [9]. However, to date no treatment for autoimmune oophoritis has demonstrated efficacy and safety in prospective randomized placebo-controlled studies.

Intermittent ovarian activity was restored in about 50% of POF patients after regression of autoimmune status and control of coexistent endocrine disease [9]. However, the chance of spontaneous conception is low (5–10%) [55]. Therefore, management of POF patients should be multidisciplinary and individualized, including appropriate counseling, nutritional advice, hormone replacement therapy, immunosuppressive therapy in selected patients, and assisted conception [9]. IVF treatment can be useful for infertile patients, and as a fertility preservation strategy, because primordial and primary follicles are spared from inflammation in the initial stages of the disease.

Conclusions

We report the case of a successful live birth after IVF treatment and fresh embryo transfer in a young woman diagnosed with autoimmune POF. IVF of immature oocytes is, in some cases, the only possible option for infertility treatment. Management of reproductive age female patients with autoimmune pathology must include fertility counseling for fertility preservation (if necessary), since the ovaries undergo an active and inexorable process of follicular destruction. Early diagnosis is crucial for

early conception or fertility preservation, because, at the final stage of the disease, the only option at present is ovum donation. IVF treatment should be discussed with the patient, as it has shown encouraging results.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Nicolas Proust, who referred the patient to our fertility center, and Prof. Sophie Christin-Maitre for advice in fertility care.

Disclosure statement

The authors report no conflict of interest.

References

- [1] Christin-Maitre S, Tachdjian G. Genome-wide association study and premature ovarian failure. *Ann Endocrinol.* 2010;71(3):218–221.
- [2] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604–606.
- [3] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005;11(4):391–410.
- [4] Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(4):989–1006.
- [5] Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):9.
- [6] Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res.* 2007;68(4):196–202.
- [7] Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):179–187.
- [8] Ayesha Null JV, Goswami D. Premature ovarian failure: an association with autoimmune diseases. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016;10(10):QC10–2.
- [9] Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):771–774.
- [10] Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid off J Am Thyroid Assoc.* 2002;12(11):997–1001.
- [11] Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(2):339–352.
- [12] Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4256–4259.
- [13] Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1255–1261.
- [14] Fraison E, Crawford G, Casper G, et al. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):467–476.
- [15] Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(2):215–219.
- [16] Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2007;87(4):858–861.
- [17] Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2008;24(5):273–279.
- [18] Seok HH, Song H, Lyu SW, et al. Application of serum anti-Müllerian hormone levels in selecting patients with polycystic ovary syndrome for in vitro maturation treatment. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(2):126–132.
- [19] Flageole C, Toufaily C, Bernard DJ, et al. Successful in vitro maturation of oocytes in a woman with gonadotropin-resistant ovary syndrome associated with a novel combination of FSH receptor gene variants: a case report. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):425–432.

- [20] Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D, et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD006606.
- [21] Uzelac PS, Delaney AA, Christensen GL, et al. Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1258–1260.
- [22] Virant-Klun I, Vogler A. In vitro maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2018;16(1):33.
- [23] Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maître S, et al. First birth achieved after in vitro maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4493–4498.
- [24] Li Y, Pan P, Yuan P, et al. Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. *J Ovarian Res.* 2016;9(1):54.
- [25] Galvão A, Segers I, Smits J, et al. In vitro maturation (IVM) of oocytes in patients with resistant ovary syndrome and in patients with repeated deficient oocyte maturation. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(12):2161–2171.
- [26] Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. In vitro maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2020;114(4):848–853.
- [27] Luborsky J, Pong R. Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2000;44(5):261–265.
- [28] Narayanan M, Murthy PS, Munaf SA, et al. Antiovarian antibodies and their effect on the outcome of assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12(9):599–605.
- [29] Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care off J Eur Soc Contracept.* 2020;25(1):72–75.
- [30] Moustafa M, Özörnek MH, Krüssel JS, et al. The effect of antigamete antibodies on the success of assisted reproduction. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(2):67–69.
- [31] Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-Rosso F, et al. Ovary antibodies after IVF. *Lancet Lond Engl.* 1990;335(8691):723.
- [32] Barbarino-Monnier P, Gobert B, Guillet-Rosso F, et al. Antiovary antibodies, repeated attempts, and outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1991;56(5):928–932.
- [33] Monnier-Barbarino P, Jouan C, Dubois M, et al. [Anti-ovarian antibodies and in vitro fertilization: cause or consequence? *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;31(9):770–773.
- [34] Nelson LM, Bakalov VK. Mechanisms of follicular dysfunction in 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(3):613–637.
- [35] Welt CK, Falorni A, Taylor AE, et al. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3069–3076.
- [36] Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1987;6(1):73–81.
- [37] Bats A-S, Barbarino PM, Bene M-C, et al. Local lymphocytic and epithelial activation in a case of autoimmune oophoritis. *Fertil Steril.* 2008;90(3):849.e5–8–849.e8.
- [38] Gloor E, Hurlimann J. Autoimmune oophoritis. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(1):105–109.
- [39] Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2005;84(4):958–965.
- [40] Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1990;9(3):191–207.
- [41] Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):16–25.
- [42] Koyama K, Hasegawa A, Mochida N, et al. Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida. *Reprod Biol.* 2005;5(3):269–278.
- [43] Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, et al. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;68(6):850–854.
- [44] Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11(7):585–599.
- [45] Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, et al. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 1999;26(5):1087–1093.
- [46] Sotsiou F, Bottazzo GF, Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germine cells in endocrine disease and infertility. *Clin Exp Immunol.* 1980;39(1):97–111.
- [47] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327–364.
- [48] Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:118–122.
- [49] Méduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007;22(1):117–123.
- [50] Forges T, Monnier-Barbarino P, Guillet-May F, et al. Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(9):699–705.
- [51] Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, et al. Premature ovarian failure—the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril.* 1993;59(4):750–755.
- [52] van Kasteren YM, Braat DD, Hemrika DJ, et al. Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 1999;71(1):90–95.
- [53] Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(12):629–634.
- [54] Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006;21(11):2845–2849.
- [55] van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483–492.

Bibliographie

1. Maladies auto-immunes | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 23 nov 2020].
2. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clinical Immunology and Immunopathology*. sept 1997;84(3):223-43.
3. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of Autoimmune Diseases in Denmark. *J Autoimmun*. août 2007;29(1):1-9.
4. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EWS, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(10):1714-24.
5. Carré-Pigeon F, Schubert B. Demande de préservation de la fertilité chez la femme en cas de maladie auto-immune: possibilités et pratiques en France. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. sept 2007;35(9):853-60.
6. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. mai 2003;2(3):119-25.
7. Oktem O, Guzel Y, Aksoy S, Aydin E, Urman B. Ovarian Function and Reproductive Outcomes of Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus and the Strategies to Preserve Their Fertility: Obstetrical & Gynecological Survey. mars 2015;70(3):196-210.
8. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. avr 2018;32(2):223-40.
9. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 30 juill 2014;6:247-55.
10. Machen L, Clowse MEB. Vasculitis and Pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. mai 2017;43(2):239-47.
11. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. sept 2010;6(9):538-46.
12. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. avr 2012;59(2):345-64.
13. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Expression in Isolated Human Ovarian Follicles. :4.
14. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. :11.
15. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. avr 2005;234(1-2):81-6.
16. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertility and Sterility*. nov 2008;90(5):1635-9.
17. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. juin 2019;32(3):249-53.

18. Sun BZ, Kangarloo T, Adams JM, Sluss PM, Welt CK, Chandler DW, et al. Healthy Post-Menarchal Adolescent Girls Demonstrate Multi-Level Reproductive Axis Immaturity. *J Clin Endocrinol Metab.* 4 oct 2018;104(2):613-23.
19. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2019;98(5):563-72.
20. Wennink JMB, Waal H a. DVD, Schoemaker R, Schoemaker H, Schoemaker J. Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone Secretion Patterns in Girls Throughout Puberty Measured Using Highly Sensitive Immunoradiometric Assays. *Clinical Endocrinology.* 1990;33(3):333-44.
21. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Molecular and Cellular Endocrinology.* déc 2003;211(1-2):85-90.
22. Fanchin R. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction.* 1 févr 2003;18(2):323-7.
23. van Rooij IAJ. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction.* 1 déc 2002;17(12):3065-71.
24. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update.* 1 mai 2014;20(3):370-85.
25. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol [Internet].* 2013 [cité 24 nov 2020];2013.
26. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update.* 1 mars 2010;16(2):113-30.
27. Visser JA, Jong FH de, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 1 janv 2006;131(1):1-9.
28. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2008;93(9):3478-83.
29. Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nature Reviews Endocrinology.* juin 2012;8(6):331-41.
30. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* nov 2010;95(11):5003-10.
31. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2012;97(12):4650-5.
32. Cui L, Geng L, Chen Z-J. Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY.* 2016;105(2):6.
33. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *PLoS One [Internet].* 15 juill 2011 [cité 1 déc 2020];6(7).
34. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertility and Sterility.* juin 2011;95(7):2359-2363.e1.

35. Elgina S, Artymuk N, Nikulina E. Ovarian reserve in adolescent girls born prematurely. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* [Internet]. 5 déc 2018 [cité 25 nov 2020];37(3).
36. Asanidze E, Kristesashvili J, Pkhaladze L, Khomasuridze A. The value of anti-Müllerian hormone in the management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology*. 2 nov 2019;35(11):974-7.
37. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2013;98(4):1602-11.
38. van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JWR, Schats R, van Leeuwen FE, et al. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Human Reproduction*. 1 juin 2010;25(6):1520-7.
39. Charleston JS, Hansen KR, Thyer AC, Charleston LB, Gougeon A, Siebert JR, et al. Estimating human ovarian non-growing follicle number: the application of modern stereology techniques to an old problem†. *Human Reproduction*. 1 août 2007;22(8):2103-10.
40. Neto MAC, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, Costa F da S, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(1):10-20.
41. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human Reproduction*. 1 juill 2007;22(7):1925-31.
42. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):411-5.
43. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Human Reproduction Update*. 1 janv 2012;18(1):73-91.
44. Baerwald AR, Walker RA, Pierson RA. Growth rates of ovarian follicles during natural menstrual cycles, oral contraception cycles, and ovarian stimulation cycles. *Fertility and Sterility*. févr 2009;91(2):440-9.
45. Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertility and Sterility*. août 2010;94(3):1044-51.
46. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. févr 2010;93(3):855-64.
47. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. nov 2015;21(6):698-710.
48. Wallace WHB, Kelsey TW. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. *PLoS One* [Internet]. 27 janv 2010 [cité 1 déc 2020];5(1).
49. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian Imaging by Magnetic Resonance in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome and Age-Matched Controls. *J Magn Reson Imaging*. sept 2013;38(3):689-93.
50. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human Reproduction Update*. 1 mai 2014;20(3):334-52.

51. Lee DE, Park SY, Lee SR, Jeong K, Chung HW. Diagnostic Usefulness of Transrectal Ultrasound Compared with Transvaginal Ultrasound Assessment in Young Korean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Menopausal Med.* déc 2015;21(3):149-54.
52. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 5 févr 2009;360(6):606-14.
53. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* mai 2016;31(5):926-37.
54. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* avr 1986;67(4):604-6.
55. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol [Internet].* 9 mars 2018 [cité 28 mai 2021];16.
56. Lunding SAa, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juill 2015;100(7):E1030-8.
57. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertility and Sterility.* 1997;68:8.
58. Rebar RW. Premature Ovarian Failure. *Obstetrics & Gynecology.* juin 2009;113(6):1355-63.
59. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Artenisio AC, Bini V, et al. Primary Ovarian Insufficiency due to Steroidogenic Cell Autoimmunity Is Associated with a Preserved Pool of Functioning Follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 oct 2009;94(10):3816-23.
60. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher A-C, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2 janv 2020;25(1):72-5.
61. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* oct 2019;60:42-55.
62. Silva CAA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takiuti AD, Saito MI, et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1 juill 2002;11(7):419-25.
63. Pasoto SG, Mendonça BB, Bonfá E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus.* 1 mars 2002;11(3):175-80.
64. Medeiros P, Febrônio M, Bonfá E, Borba E, Takiuti A, Silva C. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1 janv 2009;18(1):38-43.
65. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffler E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus.* oct 2011;20(11):1193-7.
66. Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, Houk LJ, Ware A, Farhey Y, et al. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1 avr 2006;15(4):198-206.
67. Condorelli M, Demeestere I. Challenges of fertility preservation in non-oncological diseases. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2019;98(5):638-46.

68. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci* [Internet]. 5 mars 2021 [cité 28 mai 2021];22(5).
69. Yamakami LYS, Serafini PC, Araujo D de, Bonfá E, Leon EP, Baracat EC, et al. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome: Lupus [Internet]. 25 mars 2014 [cité 25 nov 2020];
70. Vega M, Barad DH, Yu Y, Darmon SK, Weghofer A, Kushnir VA, et al. Anti-mullerian hormone levels decline with the presence of antiphospholipid antibodies. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;76(4):333-7.
71. Özalp Akin E, Ayca Z. Evaluation of the Ovarian Reserve in Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis Using Serum Anti-Müllerian Hormone Levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. déc 2018;10(4):331-5.
72. Pirgon O, Sivrice C, Demirtas H, Dundar B. Assessment of ovarian reserve in euthyroid adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):306-10.
73. Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 1 oct 2018;28(10):1349-58.
74. Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Masiero S, et al. Premature Ovarian Failure in Patients with Autoimmune Addison's Disease: Clinical, Genetic, and Immunological Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2011;96(8):E1255-61.
75. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol*. févr 1993;11(1):85-90.
76. Ferreira GRV, Tomioka RB, Aikawa NE, Leon EP, Maciel GAR, Serafini PC, et al. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients. *Modern Rheumatology*. 4 mai 2019;29(3):447-51.
77. Harbuz MS, Chover-Gonzalez AJ, Jessop DS. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis and Chronic Immune Activation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;992(1):99-106.
78. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 12 févr 2018 [cité 25 nov 2020];9.
79. Welt CK. *Autoimmune Oophoritis in the Adolescent*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. juin 2008;1135(1):118-22.
80. Sotsiou F, Bottazzo GF, Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germline cells in endocrine disease and infertility. *Clin Exp Immunol*. janv 1980;39(1):97-111.
81. Forges T. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Human Reproduction Update*. 1 mars 2004;10(2):163-75.
82. Vallotton MichelB, Forbes AnneP. ANTIBODIES TO CYTOPLASM OF OVA. *The Lancet*. juill 1966;288(7457):264-5.
83. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmunity Reviews*. avr 2014;13(4-5):427-30.
84. André M, Delèvaux I, Amoura Z, Corbi P, Courthaliac C, Aumaître O, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome: Ovarian Vein Thrombosis in the APS. *Arthritis & Rheumatism*. janv 2004;50(1):183-6.

85. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Reversible Female Infertility. *Drug-Safety*. 1 juill 2002;25(8):545-51.
86. Vanni V, De Lorenzo R, Privitera L, Canti V, Viganò P, Rovere-Querini P. Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs). *Expert Opinion on Drug Safety*. 2 sept 2019;18(9):841-52.
87. Yuan H-J, Han X, He N, Wang G-L, Gong S, Lin J, et al. Glucocorticoids impair oocyte developmental potential by triggering apoptosis of ovarian cells via activating the Fas system. *Sci Rep [Internet]*. 4 avr 2016 [cité 25 nov 2020];6.
88. Whirledge S, Cidlowski JA. A Role for Glucocorticoids in Stress-Impaired Reproduction: Beyond the Hypothalamus and Pituitary. *Endocrinology*. déc 2013;154(12):4450-68.
89. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 mars 2015;44(3):203-11.
90. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJEM. Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone, a Marker for Ovarian Reserve, in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(9):1534-8.
91. de Araujo D, Yamakami L, Aikawa N, Bonfá E, Viana V, Pasoto S, et al. Ovarian reserve in adult patients with childhood-onset lupus: a possible deleterious effect of metho. :10.
92. McLaren JF, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Dahan MH, Lathi RB. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. août 2009;92(2):515-9.
93. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. mai 2016;75(5):795-810.
94. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 21 oct 2015 [cité 21 mai 2020];10.
95. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology*. 1 avr 2014;53(4):757-63.
96. Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Human Reproduction*. 1 juin 2007;22(6):1626-33.
97. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy. *Ann Intern Med*. 1 sept 1993;119(5):366-9.
98. Oktem O, Oktay K. A Novel Ovarian Xenografting Model to Characterize the Impact of Chemotherapy Agents on Human Primordial Follicle Reserve. *Cancer Research*. 1 nov 2007;67(21):10159-62.
99. Austin HAI, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of Lupus Nephritis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198603063141004>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 25 nov 2020].
100. Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, Borenstein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*. 1 janv 1995;98(1):32-41.

101. S. FAUCI A, F. HAYNES B, KATZ P, M. WOLFF S. Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience With 85 Patients for 21 Years. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 12 mars 2020 [cité 25 nov 2020];
102. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*. mars 2007;6(2):183-90.
103. Tashkin DP, Goldin J, Arriola E, Bolster M, Varga J, Simms R, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006;12.
104. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 27 mars 2020;annrheumdis-2020-216924.
105. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209.
106. Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: The PREGO-Study. *Autoimmunity Reviews*. avr 2006;5(4):269-72.
107. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):206-10.
108. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease - LE Harward, K Mitchell, C Pieper, S Copland, LG Criscione-Schreiber, MEB Clowse, 2013 [Internet]. [cité 26 nov 2020].
109. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Galicier L, et al. Study of Anti-Müllerian Hormone and Its Relation to the Subsequent Probability of Pregnancy in 112 Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Exposed or Not to Cyclophosphamide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. sept 2013;98(9):3785-92.
110. Wallace WHB, Shalet SM, Tetlow LJ, Morris-Jones PH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(5):333-9.
111. Su HI, Kwan B, Whitcomb BW, Shliakhsitsava K, Dietz AC, Stark SS, et al. Modeling Variation in the Reproductive Lifespan of Female Adolescent and Young Adult Cancer Survivors Using AMH. *J Clin Endocrinol Metab*. 9 avr 2020;105(8):2740-51.
112. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WHB. Anti-Müllerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2012;97(6):2059-67.
113. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Human Reproduction Update*. 1 mai 2010;16(3):312-28.
114. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. avr 1977;39(4):1403-9.
115. Akawatcharangura P, Taechakraichana N, Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand: Lupus [Internet]. 29 nov 2015 [cité 25 nov 2020];
116. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood,

Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 1 oct 2016;34(28):3440-50.

117. Sharma SK, Jain S, Bahl P, Potturi P, Rathi M, Naidu S, et al. Ovarian dysfunction with moderate-dose intravenous cyclophosphamide (modified NIH regimen) and mycophenolate mofetil in young adults with severe lupus: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 [cité 8 déc 2020];22.
118. Recommandations Sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cité 31 mai 2021].
119. Le Page E, Leray E, Edan G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 1 juill 2011;17(7):867-75.
120. Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, Fidler HH, de Bruin-Weller MS, Spuls PI. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *Br J Dermatol*. avr 2017;176(4):866-77.
121. Østensen M. Counselling Women with Rheumatic Disease - How Many Children are Desirable? :7.
122. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(5):668-74.
123. Juul S. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human Reproduction*. 1 mai 1999;14(5):1250-4.
124. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2015;74(10):1836-41.
125. Ntali S, Damjanov N, Drakakis P, Ionescu R, Kalinova D, Rashkov R, et al. Women's health and fertility, family planning and pregnancy in immune-mediated rheumatic diseases: a report from a south-eastern European Expert Meeting. :10.
126. Katz PP. Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2006;55(2):217-23.
127. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1 sept 2011;50(9):1551-8.
128. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2013;99(1):7.
129. Henes JC, Henes M. Fertility preservation in women with vasculitis: experiences from the FertiPROTEKT network. :4.
130. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, Prades-Borio M, Marzouk F, Lambert G de, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(5):630-7.
131. Lahlou N, Carel J-C, Chaussain J-L, Roger M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2000 [cité 26 nov 2020];13(Supplement).
132. Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy. *Clin Med Insights Reprod Health* [Internet]. 21 août 2019 [cité 20 mai 2020];13.

133. Kitajima Y, Endo T, Nagasawa K, Manase K, Honnma H, Baba T, et al. Hyperstimulation and a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Modulate Ovarian Vascular Permeability by Altering Expression of the Tight Junction Protein Claudin-5. *Endocrinology*. 1 févr 2006;147(2):694-9.
134. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Annals of Oncology*. août 2017;28(8):1811-6.
135. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. *Endocrinology: Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy*. *Hum Reprod*. 1 août 1996;11(8):1620-6.
136. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. janv 2016;2(1):65-73.
137. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 3 mars 2019 [cité 13 juin 2020];
138. Lambertini M, Richard F, Nguyen B, Viglietti G, Villarreal-Garza C. Ovarian Function and Fertility Preservation in Breast Cancer: Should Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist be administered to All Premenopausal Patients Receiving Chemotherapy? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119828393.
139. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 2018;51(1):77-86.
140. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin Suppression to Prevent Chemotherapy-Induced Ovarian Damage: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. janv 2013;121(1):78-86.
141. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. avr 2007;12(2):141-7.
142. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for the Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Patients With Lymphoma: 1-Year Follow-Up of a Prospective Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 5 nov 2012 [cité 10 déc 2020];
143. Guzmán-Soto I, Salinas E, Hernández-Jasso I, Quintanar JL. Leuprolide Acetate, a GnRH Agonist, Improves Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Possible Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurochem Res*. 1 oct 2012;37(10):2190-7.
144. Tonini G, Lazzerini M. Side Effects of GnRH Analogue Treatment in Childhood. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. janv 2000 [cité 26 nov 2020];13(Supplement).
145. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 5 mars 2015;372(10):923-32.
146. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *The Breast*. oct 2017;35:203-17.

147. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* mars 2017;76(3):476-85.
148. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. :8.
149. Lavery SA, Islam R, Hunt J, Carby A, Anderson RA. The medical and ethical challenges of fertility preservation in teenage girls: a case series of sickle cell anaemia patients prior to bone marrow transplant. *Hum Reprod.* juill 2016;31(7):1501-7.
150. Manuel SL, Moravek MB, Confino R, Smith KN, Lawson AK, Klock SC, et al. Ovarian stimulation is a safe and effective fertility preservation option in the adolescent and young adult population. *J Assist Reprod Genet.* 1 mars 2020;37(3):699-708.
151. Chian R-C, Huang JYJ, Gilbert L, Son W-Y, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertility and Sterility.* juin 2009;91(6):2391-8.
152. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility.* mars 2016;105(3):755-764.e8.
153. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Human Reproduction.* 1 juin 2012;27(6):1606-12.
154. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction.* avr 2017;32(4):853-9.
155. Ying Y, Zhong Y, Zhou C, Xu Y, Wang Q, Li J, et al. Antinuclear Antibodies Predicts a Poor IVF-ET Outcome: Impaired Egg and Embryo Development and Reduced Pregnancy Rate. *Immunological Investigations.* 1 juill 2012;41(5):458-68.
156. Kikuchi K, Shibahara H, Hirano Y, Kohno T, Hirashima C, Suzuki T, et al. Antinuclear Antibody Reduces the Pregnancy Rate in the First IVF-ET Treatment Cycle but Not the Cumulative Pregnancy Rate without Specific Medication. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2003;50(4):363-7.
157. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertility and Sterility.* déc 2009;92(6):1803-10.
158. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. :4.
159. Sioulas VD, Gracia CR. Ovarian stimulation and embryo banking for fertility preservation in a woman with severe mixed connective tissue disease: is it safe? *J Assist Reprod Genet.* mars 2012;29(3):271-5.
160. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(3):550-6.
161. Gobert B, Barabarino-Monnier P, Guillet-Rosso F, Bene M, Faure G. Ovary antibodies after IVF. *The Lancet.* 24 mars 1990;335(8691):723.
162. Barbarino-Monnier P, Gobert B, Guillet-Rosso F, Béné MC, Landes P, Faure G. Antiovary antibodies, repeated attempts, and outcome of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 1 nov 1991;56(5):928-32.

163. Burns KC, Hoefgen H, Strine A, Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer*. 2018;124(9):1867-76.
164. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in post-pubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner Syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2014;27(6):342-6.
165. Reichman DE, Davis OK, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Goldschlag DE. Fertility preservation using controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome. *Fertility and Sterility*. nov 2012;98(5):1225-8.
166. Zilberberg E, Haas J, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG, for final oocyte maturation (double trigger), in patients with low proportion of mature oocytes. *Gynecological Endocrinology*. févr 2015;31(2):145-7.
167. Henes M, Henes J, Neunhoeffer E, Von Wolff M, Schmalzing M, Kötter I, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the *Ferti* Protekt network. *Lupus*. août 2012;21(9):953-8.
168. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Human Reproduction*. 1 sept 2014;29(9):1931-40.
169. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. mai 2014;101(5):1237-43.
170. Hreinsson J. Cryopreservation of follicles in human ovarian cortical tissue. Comparison of serum and human serum albumin in the cryoprotectant solutions. *Human Reproduction*. 1 nov 2003;18(11):2420-8.
171. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Pouly J-L, Déchelotte P, et al. Human ovarian tissue from cortex surrounding benign cysts: a model to study ovarian tissue cryopreservation. *Human Reproduction*. 1 juill 2005;20(7):1786-92.
172. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-Term Ovarian Function in Sheep after Ovariectomy and Transplantation of Autografts Stored at -196 C**This work was supported by Medical Research Council Program Grant 8929853. *Endocrinology*. 1 janv 1999;140(1):462-71.
173. Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 7 mai 2021].
174. Rousset-Jablonski C, Chevillon F, Dhedin N, Poirot C. Préservation de la fertilité chez les adolescents et jeunes adultes traités pour cancer. *Bulletin du Cancer*. déc 2016;103(12):1019-34.
175. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, et al. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertility and Sterility*. févr 2007;87(2):418.e7-418.e15.
176. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood: Figure 1. *Hum Reprod*. sept 2015;30(9):2107-9.
177. Chian RC, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 1 janv 2000;15(1):165-70.
178. Sonigo C, Simon C, Boubaya M, Benoit A, Sifer C, Sermondade N, et al. What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after *in vitro* maturation? *Hum Reprod*. juill 2016;31(7):1493-500.

179. Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. In vitro maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*. 1 oct 2020;114(4):848-53.
180. Gremeau A-S, Turner K. In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *ASSISTED REPRODUCTION*. 2012;98(2):6.
181. Ho VNA, Pham TD, Le AH, Ho TM, Vuong LN. Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming in vitro maturation in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res [Internet]*. 27 août 2018 [cité 27 nov 2020];11.
182. Cohen Y, St-Onge-St-Hilaire A, Tannus S, Younes G, Dahan MH, Buckett W, et al. Decreased pregnancy and live birth rates after vitrification of in vitro matured oocytes. *J Assist Reprod Genet*. sept 2018;35(9):1683-9.
183. Reynaud Q, Lega J-C, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 1 juin 2014;13(6):595-608.
184. Levine A, Lockshin M. Assisted reproductive technology in SLE and APS. *Lupus*. 1 oct 2014;23(12):1239-41.
185. Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Bukilica M, MacUt D, Miljic P, Pavlovic M, et al. Intracardiac thrombosis and fever possibly triggered by ovulation induction in a patient with antiphospholipid antibodies. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. janv 2002;31(4):249-51.
186. Koo E-J, Rha J-H, Lee B-I, Kim M-O, Ha C-K. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. *J Korean Med Sci*. août 2002;17(4):574-6.
187. Giner V, Oltra MR, Esteban MJ, García-Fuster MJ, Salvador A, Núñez J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome related to severe ovarian hyperstimulation. *Clin Rheumatol*. 1 juin 2007;26(6):991-3.
188. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 1 oct 2007;24(2):169-74.
189. Vanni V, De Lorenzo R, Privitera L, Canti V, Viganò P, Rovere-Querini P. Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs). *Expert Opinion on Drug Safety*. 2 sept 2019;18(9):841-52.
190. Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thrombosis Research*. 1 janv 2008;121(6):713-26.
191. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G, et al. *In Vitro* Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol*. mai 2017;44(5):613-8.
192. Lazúrová I, Angelovičová J, Petříková J, Čalfová A, Oetterová M, Švajdler M. A case of polymyositis and vasculitis induced by ovulation induction therapy with gonadotropin-releasing hormone. *Clin Rheumatol*. 1 nov 2010;29(11):1327-30.
193. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod Biol Endocrinol [Internet]*. 18 avr 2015 [cité 2 juin 2021];13.
194. Nahata L, Sivaraman V, Quinn GP. Fertility counseling and preservation practices in youth with lupus and vasculitis undergoing gonadotoxic therapy. *Fertility and Sterility*. nov 2016;106(6):1470-4.
195. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, Debiève F, Lauwerys BR, Houssiau FA. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(6):1267-71.

196. Gasparin AA, Souza L, Siebert M, Xavier RM, Chakr RMS, Palominos PE, et al. Assessment of anti-Müllerian hormone levels in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1 mars 2016;25(3):227-32.
197. Mayorga J, Alpízar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, Romero-Díaz J, Cravioto MC. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1 juin 2016;25(7):675-83.
198. Lambertini M, Horicks F, Mastro LD, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treatment Reviews*. 1 janv 2019;72:65-77.
199. Chansel-Debordeaux L, Rault E, Depuydt C, Soula V, Hocké C, Jimenez C, et al. Successful live birth after *in vitro* maturation treatment in a patient with autoimmune premature ovarian failure: a case report and review of the literature. *Gynecological Endocrinology*. 19 mai 2021;1-5.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Introduction : Les maladies auto-immunes (MAI) touchent 3 à 5% de la population. Dans 8 cas sur 10 cela concerne une femme en âge de procréer. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avant l'âge de 20 ans touche 1/10000. Dans 4 à 5% l'IOP est d'origine auto-immune. **Objectif** : Évaluer la prise en charge en préservation de fertilité (PF) des patientes de moins de 18 ans atteintes de MAI en France en 2021 afin de proposer une prise en charge consensuelle le plus tôt possible dans leur parcours. **Méthodes** : Étude descriptive à l'aide d'un questionnaire adressé aux médecins de la reproduction et aux internistes prenant en charge ces patientes. **Résultats** : La part de PF des moins de 18 ans atteintes de MAI représente entre 0 et 1% des PF totales. 55% des centres ont un parcours spécifique pour ces patientes mais seuls 45,5% des internistes les adressent et seulement si elles doivent recevoir un traitement gonadotoxique par cyclophosphamide (CYC). Le bilan de réserve ovarienne (RO) n'est pas systématiquement réalisé selon les centres et comprend en majorité le taux d'AMH, de FSH et le CFA. Il est réalisé dès le diagnostic de MAI pour 55,6%, sinon à partir de la puberté ou à l'âge de 15 ans. La RO est considérée abaissée à partir d'une AMH à 2 ng/mL et un CFA à 10. Le suivi de la RO n'est pas consensuel et se fait principalement si la patiente a reçu un traitement par CYC. La dose gonadotoxique du CYC est jugée entre 7 et 10g. Les 2 indications principales de PF sont un traitement gonadotoxique ou une RO diminuée pour l'âge. Avant la puberté la méthode de PF choisie est la congélation de tissu ovarien (CTO). Après la puberté il s'agit de la vitrification ovocytaire (VO). **Conclusion** : Au vue des réponses hétérogènes des centres il n'existe pas de parcours de soin standardisé. Pour les patientes prépubères nous préconisons une CTO uniquement si un traitement à dose gonadotoxique doit être administré. Pour les patientes pubères une VO à partir de 15 ans en cas de RO abaissée (AMH < 1,1 ng/mL et/ou CFA < 8) ou de traitement gonadotoxique lorsque le délai de réalisation le permet. Dans certains cas une CTO ou une MIV peuvent être indiquées. Nos algorithmes nécessitent cependant d'être validés par des travaux prospectifs.

Mots clés : Préservation de fertilité, Maladie auto-immune, Insuffisance ovarienne prématurée

Abstract

Introduction: Autoimmune diseases (AIDs) affect 3 to 5% of the population. In 8 out of 10 cases this concerns a woman of childbearing age. Premature ovarian failure (POI) before the age of 20 affects 1/10000. In 4 to 5%, the POI is of autoimmune origin. **Objective:** Evaluate fertility preservation (FP) care for patients under 18 with AIDs in France in 2021 in order to offer consensual care as early as possible in their course. **Methods:** Descriptive study using a questionnaire sent to reproductive physicians and internists caring for these patients. **Results:** The proportion of FPs under 18 with AIDs represents between 0 and 1% of total FP. 55% of centers have a specific route for these patients but only 45.5% of internists refer them and only if they are to receive gonadotoxic treatment with cyclophosphamide (CYC). The ovarian reserve (OR) assessment is not systematically carried out according to the centers and mainly includes the rate of AMH, FSH and AFC. 55.6% are performed upon diagnosis of MAI, otherwise from puberty or at the age of 15 years. OR is considered lowered from an AMH of 2 ng/mL and a AFC of 10. OR monitoring is not consensual and is mainly done if the patient has received treatment with CYC. The gonadotoxic dose of CYC is judged to be between 7 and 10g. The 2 main indications for FP are gonadotoxic treatment or reduced OR for age. Before puberty the chosen FP method is ovarian tissue cryopreservation (OTC). After puberty it is about oocyte vitrification (OV). **Conclusion:** In view of the heterogeneous responses from the centers, there is no standardized care pathway. For prepubertal patients we recommend an OTC only if a gonadotoxic dose treatment is to be administered. For pubertal patients, OV from 15 years of age in the event of lowered OR (AMH <1.1 ng/mL and/or CFA <8) or gonadotoxic treatment when the timeframe allows it. In some cases a CTO or MIV may be indicated. Our algorithms, however, need to be validated by prospective work. **Key words:** Fertility preservation, Autoimmune disease, Premature ovarian insufficiency