

Indication et pratique de la préservation médicale non oncologique de la fertilité

Fertility preservation for non-oncological diseases

Demeestere Isabelle

Responsable de l'unité d'oncofertilité,
CUB-Erasme, Bruxelles, Belgique
chercheur au Fonds national de la
recherche scientifique (FNRS)
<idemeest@ulb.ac.be>

Résumé. L'information sur le risque d'infertilité et les possibilités de préservation de la fertilité font actuellement partie intégrante des recommandations des sociétés scientifiques internationales en oncologie. Bien qu'elles représentent 8 à 19 % des indications de préservation de la fertilité, les recommandations quant à la prise en charge des patientes atteintes d'affections non oncologiques – telles que les pathologies hématologiques bénignes, les maladies auto-immunes ou les affections gynécologiques et génétiques – sont nettement moins répandues. Pourtant, ces patientes peuvent présenter un risque majeur d'infertilité futur, lié soit aux traitements, soit à la pathologie elle-même. D'autre part, des paramètres particuliers doivent être pris en considération lors de leur prise en charge, afin d'éviter des procédures inappropriées ou à haut risque de complications. Dans cette revue, nous analyserons ces paramètres en fonction du type de pathologies sur base de la littérature et de notre expérience personnelle.

Mots clés : préservation de la fertilité, pathologie bénigne

Abstract. Information about infertility risks and fertility preservation options should be provide for all patients who receive gonadotoxic treatments. However, efforts to apply this recommendation from International Scientific Societies are mainly focused on oncological patients and in a lesser extent on patients diagnosed with benign diseases, including hematological benign diseases, auto-immune diseases, gynecological or genetic disorders. However, these indications count for 8 to 19 % of the fertility preservation demands and the risk of premature ovarian failure due to the treatment or the disease itself can be considered as high for several young patients. Counseling and adequate management of these patients might require particular attention due to severe healthy conditions that can be observed in some auto-immune diseases. In this revue, we address the specific issues of each non-oncological indication based on the literature and on personal experience.

Key words: fertility preservation, benign diseases

L'information sur le risque d'infertilité et la possibilité de préservation de la fertilité fait actuellement partie des recommandations de prise en charge de toutes les jeunes patientes à risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), suite à l'effet intrinsèque d'une pathologie ou de son traitement. Si la population cible est majoritairement constituée de jeunes patientes ayant un cancer traité par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie ovarienne, les pathologies bénignes représentent néanmoins 8 à 13 % des indications de préservation de la fertilité [1-4]. Ces indications non oncologiques incluent principalement les pathologies immunologiques, gynécologiques, hématologiques ou génétiques [5]. L'insuffisance ova-

rienne peut être induite soit par le traitement, qu'il soit médical (*i.e.* cyclophosphamide) ou chirurgical, soit par la pathologie en elle-même (affections génétiques, atteintes auto-immunes, inflammatoires ou intrinsèques). Les procédures de préservation de la fertilité sont identiques à celles proposées dans le cadre de tumeurs malignes, et incluent la vitrification d'ovocytes ou d'embryons, la cryopréservation de tissu ovarien et la protection pharmacologique aux analogues de la gonadolibérine (GnRH). À l'hôpital Erasme, 19 % des indications de cryopréservation de tissu ovarien sont des pathologies bénignes. Chez l'adulte, ces indications représentent 11,6 % des cas alors que cette valeur atteint 42,4 % chez les enfants. La principale indication

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : Demeestere I.

chez les enfants est le conditionnement par chimiothérapie pour greffe de cellules souches hématopoïétique (HSCT, pour *hematopoietic stem cell transplantation*) pour pathologies hématologiques bénignes. Enfin, bien que bénignes, certaines pathologies – notamment de type auto-immun – peuvent être associées à des atteintes particulièrement sévères au niveau vasculaire, ou à des atteintes organiques associées, rénales, pulmonaires ou cardiaques, dont il faut tenir compte lors de la procédure de préservation de la fertilité.

Dans cette revue, nous proposons de discuter les principales indications médicales non oncologiques de préservation de la fertilité et leurs problématiques.

Les pathologies hématologiques bénignes

L'HSCT est proposée dans un but curatif, non seulement pour les pathologies hématologiques malignes, mais également pour les pathologies bénignes avec atteintes organiques sévères telles que la thalassémie, la drépanocytose, l'anémie aplasique, l'anémie de Fanconi ou les syndromes myéloprolifératifs (*tableau 1*). Le traitement de conditionnement à base d'agents alkylants à hautes doses (busulfan/cyclophosphamide), associé ou non à une irradiation corporelle totale, est considéré comme à haut risque d'infertilité future (> 80 %). Globalement, le taux

de grossesse après HSCT est de moins de 2 %, mais il peut être augmenté en cas de traitement de conditionnement au cyclophosphamide seul dans le traitement d'aplasie médullaire sévère (12-42 %) [6-8]. Une étude réalisée chez soixante-dix jeunes filles prépubères ayant bénéficié d'une HSCT montre que seules 45 % d'entre elles présentent une ménarche spontanée, ceci incluant toutes les patientes ayant reçu du cyclophosphamide seul. Une fois l'âge adulte atteint, 59 % sont traitées par hormonothérapie de substitution pour insuffisance ovarienne [9]. Récemment, de nouveaux traitements de conditionnement avant HSCT, à base de fludarabine et de melphalan (RIC, pour *reduced-intensity chemotherapy*) ou de térosulfan ont également été proposés pour diminuer la morbidité à court et à long terme des traitements de conditionnement pour les maladies hématologiques bénignes [10, 11]. Peu d'études ont évalué l'impact de ces traitements sur la fonction ovarienne. Panisuk *et al.* ont évalué rétrospectivement l'impact du RIC, par rapport au traitement standard (busulfan/cyclophosphamide), dans une population d'enfants incluant quarante-quatre filles. Ils ont montré un bénéfice significatif du RIC sur les taux de puberté spontanée (56,5 *versus* 90,5 %), de traitement hormonal de substitution (61 *versus* 9,5 %) et de folliculostimuline (FSH) (64,3 *versus* 6,1 IU/L) [12]. Cette étude montre une moindre gonadotoxicité du traitement RIC ; néanmoins, des études prospectives plus larges, à plus long terme, sont nécessaires pour évaluer l'impact sur la fertilité future.

Tableau 1. Principales indications de préservation de la fertilité dans le cadre de pathologies non-cancéreuses

	Pathologies	Causes de la défaillance ovarienne
Pathologies hématologiques	Thalassémie Drépanocytose Anémie de Fanconi Anémie aplasique/myélodysplasie	Conditionnement pour greffe de moelle Agents alkylants Mitoxantrone Hydroxyurée Multiples transfusions
Pathologies auto-immunes	Lupus érythémateux disséminé CREST syndrome Sclérose en plaques Maladie de Behçet Arthrite de Takayasu ANCA-associated vasculitis Panartérite noueuse APS-1	Agents alkylants Oophorite auto-immune associée
Pathologies gynécologiques	Endométriose Kystes ovariens récidivants Tumeur borderline	Chirurgie ovarienne Environnement inflammatoire
Pathologies génétiques	X fragile Syndrome de Turner BPES Galactosémie	Dégénérescence ovarienne accélérée

CREST : *calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia*, BPES : blépharophimosis, ptosis et épicanthus inversus

Les traitements chroniques administrés chez les patientes atteintes de pathologies hématologiques bénignes peuvent également affecter leur réserve ovarienne et doivent être pris en considération lors de leur suivi et de leur prise en charge en cas de préservation de la fertilité. Les transfusions répétées sont souvent responsables de surcharge en fer conduisant à une hémochromatose. Le stress oxydatif induit par la surcharge en fer est délétère pour les organes, notamment le système nerveux central (dysfonctionnement de l'axe hypothalamohypophysaire) et les ovaires [13, 14]. Une étude réalisée chez vingt-six patientes (âge $29 \pm 5,7$ ans) atteintes de thalassémie et transfusées depuis plus de dix ans montre cependant que, si le nombre de follicules antraux est diminué du fait d'un taux bas de gonadotrophines par atteinte hypophysaire, la réserve ovarienne évaluée par dosage d'hormone antimüllérienne (AMH) reste globalement comparable aux contrôles. Le taux d'AMH est cependant inversement corrélé avec le taux de fer non lié à la transferrine (NTBI) et le taux de fer plasmatique labile (LPI), et est plus bas chez les patientes de plus de 30 ans, suggérant un effet toxique du fer sur les gonades, à long terme [15].

Enfin, l'hydroxyurée fait partie des traitements standard administrés chroniquement chez les patientes atteintes de drépanocytose ou maladie myéloproliférative. Une analyse sur cinquante-six jeunes patientes entre 10 et 19 ans, atteintes de drépanocytose, montre que 24 % d'entre elles ont une AMH basse ($< 5^e$ percentile). D'autre part, ces patientes ont une durée de traitement plus longue que le groupe présentant une AMH normale ($6,8 \pm 1,9$ ans *versus* $4,0 \pm 2,5$ ans ; $p = 0,007$) [16]. Ces traitements, souvent de longue durée, avant de proposer une greffe de moelle, associée ou non à des multiples transfusions, peuvent avoir un effet cumulatif délétère sur la réserve ovarienne, et ainsi augmenter le risque d'insuffisance ovarienne après traitement de conditionnement par chimiothérapie. Si ces traitements chroniques ne justifient généralement pas à eux seuls une procédure de préservation de la fertilité, ils doivent être pris en considération dans le suivi de ces patientes.

Une préservation de la fertilité doit être envisagée chez toutes les jeunes patientes pour lesquelles un traitement curatif par HSCT est proposé. La première option est généralement la cryopréservation de tissu ovarien, du fait de l'âge des patientes et de la possibilité de greffer le tissu ultérieurement sans risque de transmission de cellules néoplasiques. Dans notre centre, les pathologies hématologiques bénignes représentent plus de 70 % des indications de cryopréservation de tissu ovarien chez les enfants (figure 1). Les deux naissances décrites après greffe de tissu ovarien prélevé chez des enfants (13 et 10 ans) ont été obtenues chez des patientes atteintes de drépanocytose [17] ou de thalassémie (non publié), traitées par HSCT.

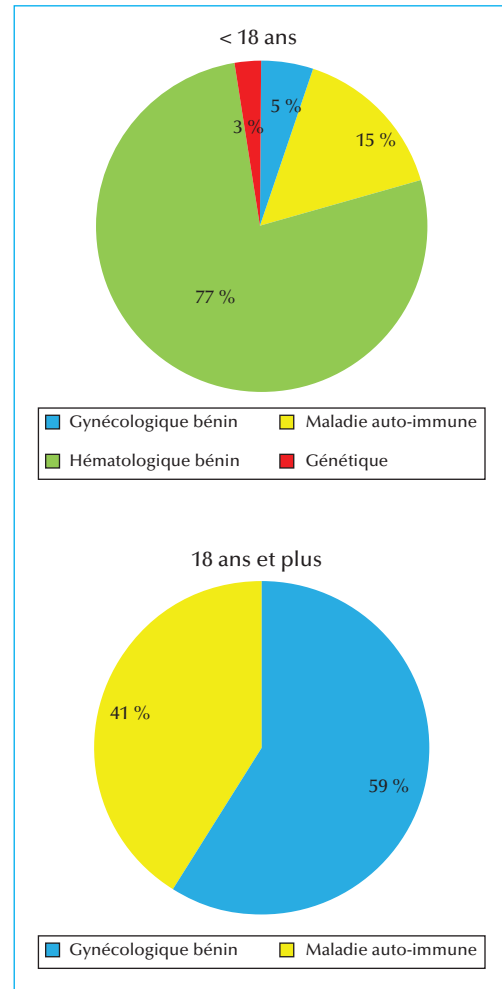


Figure 1. Indications de cryopréservation de tissu ovarien pour pathologies non cancéreuses à l'hôpital Erasme entre 1999 et 2017.

La cryopréservation d'ovocytes a été également proposée chez des adolescentes atteintes de ces pathologies ; l'avantage en est qu'il n'y a pas de contrainte de temps limitant la possibilité de stimulation ovarienne et qu'il s'agit d'une procédure bien établie chez l'adulte. Cependant, le contexte psychologique de ces jeunes patientes, souvent difficile [18], peut rendre la procédure particulièrement lourde étant donné la nécessité d'injections quotidiennes et de suivis réguliers (échographique et hormonal), et l'abord par voie transvaginale du prélèvement ovocytaire. D'autre part, les doses de gonadotrophines doivent être augmentées, dans 80 % des cas, pour optimiser la récolte ovocytaire, avec le risque de développement d'hyperstimulation ovarienne [19]. Enfin, un risque de complications de type thrombotiques ou hémorragiques plus important n'est pas exclu, considérant le contexte clinique de ces patientes, et doit être sérieusement évalué avant de proposer cette option [20]. Après

stimulation ovarienne chez huit adolescentes atteintes de drépanocytose, Lavery *et al.* rapportent une récolte ovocytaire de moins de dix ovocytes chez 50 % d'entre elles (1-30 ovocytes matures/patiente), limitant les chances de grossesse future [19]. La congélation ovocytaire a été également proposée chez une patiente de 13 ans, en préménarche, atteinte de syndrome myélodysplasique : vingt ovocytes ont été collectés dont huit en métaphase II. Les douze ovocytes immatures restants ont été maturé *in vitro* et dix ont atteint le stade de métaphase II après 24 h et ont été vitrifiés [21]. Le potentiel de développement embryonnaire de ces ovocytes reste à démontrer.

Bien que réalisable, la congélation d'ovocytes reste donc une option suboptimale pour préserver la fertilité chez les adolescentes dans le cadre de maladies hématologiques bénignes comparée à la cryopréservation de tissu ovarien.

Les pathologies auto-immunes

Les pathologies auto-immunes représentent 41 % des demandes de cryopréservation de tissu ovarien pour maladie bénigne chez l'adulte, et 15 % chez les enfants (*figure 1*). Dans la majorité des cas, il s'agit de patientes adultes nécessitant un traitement par agents alkylants lors d'une phase aiguë de la maladie, avec atteintes organiques sévères. Le cyclophosphamide est également le traitement pédiatrique standard pour les enfants atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), de granulomatoses ou d'autres formes sévères de vasculites [22]. Le risque d'insuffisance ovarienne post-traitement va donc dépendre de l'âge et de la dose cumulée, mais il peut dépasser 60 % chez les patientes de plus de 30 ans [23, 24]. Le cyclophosphamide peut être partiellement remplacé, dans certains cas, par des agents moins gonadotoxiques, tels que la mycophénolate mofétil, le rituximab ou les inhibiteurs de la calcineurine [25-27].

Enfin, le syndrome polyglandulaire auto-immun (*i.e.* syndrome antiphospholipide [APS]), lié à une mutation du gène *AIRE*, est associé à une atteinte immunitaire de plusieurs organes endocriniens ou non endocriniens, pouvant inclure les ovaires.

L'atteinte multiorgane et vasculaire de ces patientes en âge de procréer et présentant des maladies auto-immunes implique une prise en charge spécifique et personnalisée, tant dans le suivi de la fonction ovarienne et la préservation de la fertilité que dans la prise en charge contraceptive ou obstétricale. En effet, ces patientes sont particulièrement à risque de complications thrombotiques et de pathologies obstétricales, telles que les fausses couches à répétition ou la pré-éclampsie [28].

Les patientes bénéficiant d'un traitement au cyclophosphamide doivent être informées du risque d'infertilité future. En effet, plus de 80 % de ces patientes sou-

haitent procéder à une préservation de leur fertilité [25]. Chez les adultes, la cryopréservation d'ovocytes est la première option proposée [5]. Néanmoins, l'élévation d'œstradiol induite par la stimulation ovarienne pourrait aggraver la pathologie chez les patientes atteintes de LED. Bien que ces situations restent rares, des cas de complications sévères ont été rapportés chez des patientes présentant un LED ou un APS, telles que des embolies pulmonaires et des thromboses artérielles et veineuses, lors de traitement en procréation médicalement assistée. Ces complications sont toutefois généralement associées à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. La stimulation ovarienne par gonadotrophines, sous thérapie prophylactique (anticoagulant et corticoïde), n'est donc pas contre-indiquée chez les patientes qui nécessitent une aide à la procréation. Les recommandations concernant les stimulations ovariennes aux gonadotrophines incluent cependant des critères cliniques et biologiques, et déconseillent d'appliquer ce traitement chez des patientes en phase aiguë de la maladie, présentant une atteinte rénale, pulmonaire ou cardiaque ou ayant des antécédents thrombotiques [29]. Or, le traitement par cyclophosphamide est généralement proposé en présence de ces critères, ce qui rend la prise en charge, en termes de préservation de la fertilité, particulièrement complexe.

Quelques cas de stimulations ovariennes avec congélation ovocytaire pour préservation de la fertilité ont été décrits, dans la littérature, chez des patientes présentant une vasculite auto-immune, sans complication observée [25, 30]. Des complications sévères ont en revanche été notées chez une patiente de 25 ans présentant une maladie mixte des tissus conjonctifs (MCTD) après stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité. La patiente a en effet présenté une détresse respiratoire sévère avec complications ischémiques au niveau du tractus gastro-intestinal et au niveau fémoral [31]. Ces observations montrent l'étendue du risque, parfois vital, des complications multi-organiques chez certaines patientes en phase aiguë de maladies auto-immunes. Afin d'éviter les risques liés à la stimulation ovarienne, certains auteurs proposent un prélèvement sur cycle naturel avec maturation *in vitro* des ovocytes [32]. L'efficacité et l'innocuité de cette procédure chez les patientes atteintes de maladies auto-immunes restent cependant à démontrer. C'est pourquoi une autre solution que la vitrification ovocytaire est recommandée dans le cadre de la préservation de la fertilité en phase aiguë. La cryopréservation de tissu ovarien est ainsi souvent proposée, en l'absence de contre-indication chirurgicale [33]. Cette méthode a l'avantage de pouvoir être appliquée après le début de la chimiothérapie chez les jeunes patientes, permettant d'éviter tout acte invasif en phase aiguë et d'attendre une stabilisation de la maladie pour effectuer le prélèvement ovarien avant que la dose cumulée de chimiothérapie ne soit trop importante. L'anesthésie peut en effet, elle aussi, présenter des

Tableau 2. Densité folliculaire et nombre d'ovocytes immatures recueillis ex vivo lors de procédures de cryopréservation de tissu ovarien

	N	Moyenne âge (année ± DS)	Densité folliculaire moyenne*/mm ²	Nombre d'ovocytes recueillis ex vivo/cm ² **
Pathologies hématologiques	30	9 ± 3,4	11 ± 6,9	2,85 ± 3,8
Pathologies auto-immunes	20	21 ± 7,9	7 ± 5,2	0,87 ± 0,85
Pathologies gynécologiques	22	26 ± 6	14,1 ± 24,8	0,26 ± 0,22
Pathologies génétiques	1	14	28	0,39

* Disponible pour 68,8 % des échantillons** Ovocytes recherchés chez 43,8 % des patientes et vitrifiées

risques majeurs chez ces patientes. Un décès a ainsi été enregistré, suite à une cryopréservation de tissu ovarien, concernant une patiente de 26 ans, atteinte de LED. Malgré le délai de un mois respecté avant de réaliser la laparoscopie pour prélèvement ovarien, afin d'attendre une stabilisation de la maladie suite à une exacerbation (glomérulonéphrite, hypertension et anémie), la patiente a présenté des complications hémorragiques postanesthésie et est décédée quelques jours plus tard des suites d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [3]. En conclusion, une évaluation multidisciplinaire et prudente du risque de tout acte invasif chez les patientes atteintes de maladies auto-immunes en phase aiguë est indispensable avant de proposer une préservation de gamètes ou d'embryons. Dans tous les cas, ces procédures, que ce soit la congélation ovocytaire ou la cryopréservation de tissu ovarien, ne sont pas recommandées en phase de progression aiguë de la maladie avec atteintes vasculaires et/ou organiques sévères (*i.e.* glomérulonéphrite, hypertension pulmonaire, ischémie). L'option la plus appropriée est donc souvent la protection pharmacologique des ovaires par analogue de la GnRH pendant le traitement au cyclophosphamide [22, 25, 33]. Cette procédure a l'avantage d'être non invasive, de ne pas présenter de risque de complications ou d'exacerbation de la maladie et pourrait même, dans certains cas, réduire le risque d'athérosclérose (LED) ou d'encéphalomyélites (sclérose multiple) [24, 34]. Bien que controversée, l'efficacité de ce traitement semble confirmée dans le cadre de la prévention des aménorrhées faisant suite à un traitement adjuvants et néo-adjuvants d'un cancer du sein, et ce sur la base d'études prospectives randomisées [35, 36]. Plusieurs études ont analysé l'efficacité de ces traitements dans le cadre de maladies auto-immunes [37, 38]. Bien que le nombre de patientes analysées soit faible et que ces études ne soient pas randomisées, elles suggèrent un effet bénéfique de ce traitement sur la réserve ovarienne et sur le taux de défaillances ovariennes.

L'atteinte ovarienne peut être induite, non par le traitement, mais par la maladie elle-même. Une étude réalisée chez trente-trois patientes atteintes de LED n'ayant pas

reçu de cyclophosphamide a en effet montré qu'elles présentaient une réserve ovarienne diminuée par rapport à des patientes « contrôle » du même âge [39]. Comparées aux autres indications non-cancéreuses de cryopréservation de tissu ovarien, ce groupe de patientes présentait également une densité folliculaire moindre, suggérant un effet délétère de la pathologie (*tableau 2*).

L'oophorite auto-immune associée à une maladie auto-immune de type APS 1 ou 2 est responsable de 4-5 % des insuffisances ovariennes prématurées (IOP) et peut être mise en évidence par la présence d'anticorps contre les enzymes stéroïdiens et/ou les surrénales (*i.e.* *adrenal cortex antibodies* [ACA], 21- et 17-hydroxylase [21OH et 17OH], enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol [P450scc]). Le mécanisme de dégénérescence ovarienne est différent dans les oophorites auto-immunes de ce qu'il est dans les autres causes d'IOP. En effet, des travaux récents montrent que l'atteinte ovarienne serait liée à une destruction des cellules des thèques des follicules en croissance, conduisant à une diminution de la synthèse d'œstradiol par manque de substrat et à une élévation des gonadotrophines circulantes. Cependant, contrairement aux IOP d'origine idiopathique ou à la ménopause, l'inhibine B peut être élevée chez ces patientes, démontrant la présence de cellules de la granulosa fonctionnelles et donc probablement de follicules quiescents intacts [40]. Chez les adolescentes et jeunes patientes diagnostiquées avec une IOP auto-immune et une inhibine B élevée, une préservation de la fertilité pourrait être envisagée avant que la réserve ovarienne ne soit complètement détruite [41]. Dans ce cas, la cryopréservation de tissu ovarien reste l'option de choix, mais les possibilités d'une reprise complète de la folliculogénèse après greffe du tissu en vue de restaurer la fertilité restent incertaines.

Les pathologies gynécologiques

Les affections gynécologiques représentent plus de 40 % des indications non oncologiques chez l'adulte, et sont principalement représentées par les endomé-

trioses et les kystes ovariens récidivant. Dans la *figure 1*, nous avons également inclus les tumeurs ovariennes borderline de l'ovaire. Dans les cas de kystes ovariens bénins, la cause la plus fréquente de défaillance ovarienne est la chirurgie ovarienne répétée. En effet, ces kystes ont tendance à récidiver après chirurgie dans 30 à 50 % des cas pour les endométrïomes et dans 4 à 10 % des cas pour les kystes dermoïdes, séreux ou mucineux [42]. La revue de Carillo illustre l'effet de l'endométrïose sur la réserve ovarienne avec diminution de l'AMH et du nombre de follicules antraux du côté ovarien atteint [43]. La fibrose ovarienne, observée dans 55 % des ovaires avec endométrïomes, et l'effet toxique sur les follicules ovariens par stress oxydatif expliquent également la diminution de la réserve ovarienne chez ces patientes [44]. Considérant l'effet sur la réserve ovarienne et le risque de récïdive, il est conseillé de proposer une préservation de la fertilité chez les jeunes femmes avec un désir de procréer dans l'avenir. Néanmoins, en cas d'endométrïose, le risque de récïdive peut être efficacement réduit par la prise de contraceptifs oraux. Le bénéfice d'une préservation de la fertilité doit donc être bien évalué en fonction de la sévérité de la maladie, de son aspect bilatéral ou unilatéral, du type de chirurgie antérieurement effectuée, de la récurrence et de l'atteinte ovarienne ou péritonéale [45]. Étant donné l'absence d'urgence, la technique de premier choix est la vitrification ovocytaire/embryonnaire après stimulation ovarienne. Néanmoins, plusieurs cycles sont souvent nécessaires pour obtenir un nombre suffisant d'ovocytes. D'autre part, le risque infectieux doit être pris en considération lors du prélèvement ovocytaire en cas d'endométrïose sévère. Dans une étude récente sur vingt-quatre jeunes patientes opérées pour kystes ovariens bénins, 38 % présentaient une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne avec moins de quatre ovocytes recueillis et le nombre d'ovocytes moyens vitrifiés par patiente était de $4,4 \pm 4$ [42]. La cryopréservation de tissu ovarien peut être également envisagée, et du tissu sain peut notamment être récupéré lors la chirurgie de l'endométrïome.

Un tiers des patientes présentant une tumeur ovarienne borderline ont moins de 40 ans et plus de 80 % sont diagnostiquées au stade I, pour lequel le traitement est curatif dans plus de 90 % des cas. Le traitement est avant tout chirurgical et l'approche peut être conservatrice chez les jeunes femmes en âge de procréer, surtout dans le cas d'une tumeur séreuse. Ce type de tumeur est cependant fréquemment bilatéral (30 %) et le risque de récïdive après chirurgie conservatrice est d'environ 20-30 % [46].

Considérant le risque de récïdive, la possibilité de préserver la fertilité des patientes doit être discutée [47]. Bien que l'effet délétère des hormones sur la tumeur ne soit pas clairement démontré, la stimulation ovarienne chez ces patientes, lorsque la tumeur est présente, est

fortement déconseillée. Les données sur la faisabilité et l'innocuité des stimulations ovariennes après la chirurgie sont limitées mais rassurantes, avec un taux de récïdive similaire aux patientes traitées pour une tumeur borderline qui n'ont pas fait de stimulation ovarienne [46]. Il est cependant recommandé d'administrer un inhibiteur de l'aromatase (létrozole) pendant la stimulation ovarienne par les gonadotrophines, afin de limiter l'impact potentiel du taux supraphysiologique d'hormones stéroïdiennes [47]. L'alternative à la vitrification d'ovocytes ou d'embryons reste la cryopréservation de tissu ovarien. Cette procédure a l'avantage de ne pas nécessiter de traitements aux gonadotrophines et de pouvoir être réalisée pendant le même temps opératoire que l'exérèse tumorale. Même si le cortex ovarien est prélevé sur l'ovaire controlatéral, la faisabilité d'une réimplantation de tissu ovarien reste discutée, considérant le risque de récïdive et de tumeur bilatérale [48]. Bien que cette option ait été proposée dans notre centre dans les années deux mille, la vitrification ovocytaire est actuellement privilégiée dans tous les cas. Cependant, lors de la chirurgie radicale (ovariectomie) en cas de stade avancé, une recherche d'ovocytes immatures peut être réalisée sur la pièce opératoire (*ex vivo*) afin de récolter ceux qui pourront être maturés *in vitro* avant d'être vitrifié.

Pathologies génétiques

Une histoire familiale est présente dans 4 à 31 % des cas d'IOP, suggérant une contribution génétique dont l'étiologie reste cependant souvent inconnue. Avec le développement de la génétique et des techniques de séquençage, de plus en plus de gènes candidats sont découverts. Alors que le bilan se limitait bien souvent au caryotype (syndrome de Turner) et à la recherche des prémutations *FMR1* et parfois *BMP15*, *GDF9* et *FSHR*, l'approche par diagnostic génomique s'est étendue avec la puce d'hybridation génomique comparative (CGH-array) permettant d'identifier des microremaniements chromosomiques cryptiques (CNV, pour *copy number variants*), le séquençage haut débit de panels de gènes impliqués dans la folliculogénèse et la possibilité d'effectuer des séquençages d'exomes ou du génome complet dans les cas familiaux sans évidence de mutation des gènes candidats connus.

Alors que, bien souvent, le diagnostic est posé lorsque l'IOP est installée, compromettant la possibilité de préserver la fertilité, ces progrès en génétique permettront d'identifier les mutations responsables d'IOP et de cibler les personnes à risque au sein d'une famille. La déplétion de la réserve ovarienne peut être ainsi anticipée [49]. Selon l'âge et le risque d'IOP précoce, une cryopréservation de tissu ovarien ou d'ovocytes peut être proposée.

Conclusion

La prise en charge de la fertilité des patientes atteintes d'affections bénignes est souvent moindre que celles des patientes atteintes d'affections cancéreuses. La raison en est souvent le manque d'information des équipes médicales en charge de ces patientes, l'effort étant concentré sur les centres oncologiques. Un certain nombre de ces patientes ont pourtant un réel bénéfice à préserver leur fertilité, du fait de l'impact de leur pathologie ou du traitement sur la fonction ovarienne. L'indication doit cependant être posée avec précaution, surtout dans le cas de maladies auto-immunes, afin d'éviter tout risque de complications sévères.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013 ; 99 : 1994-9.
- Ott J, Nouri K, Stogbauer L, et al. Ovarian tissue cryopreservation for non-malignant indications. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 281 : 735-9.
- Imbert R, Moffa F, Tselipidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 1931-40.
- Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018 ; 35 : 561-70.
- Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona international society for fertility preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017 ; 32 : 1802-11.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2011 ; 118 : 1421-8.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996 ; 87 : 3045-52.
- Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 ; 17 : 157-66.
- Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgstrom B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 170 : 211-8.
- Kassim AA, Sharma D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017 ; 10 : 259-66.
- Slatter MA, Boztug H, Potschger U, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone marrow transplantation* 2015 ; 50 : 1536-41.
- Panasiuk A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol* 2015 ; 170 : 719-26.
- Singer ST, Sweeters N, Vega O, Higa A, Vichinsky E, Cedars M. Fertility potential in thalassemia major women: current findings and future diagnostic tools. *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1202 : 226-30.
- Reubinoff BE, Har-El R, Kitrossky N, et al. Increased levels of redox-active iron in follicular fluid: a possible cause of free radical-mediated infertility in beta-thalassemia major. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 914-8.
- Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, van Disseldorp J, Rosen M, Cedars M. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood* 2011 ; 118 : 2878-81.
- Elchuri SV, Williamson RS, Clark Brown R, et al. The effects of hydroxyurea and bone marrow transplant on Anti-Mullerian hormone (AMH) levels in females with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2015 ; 55 : 56-61.
- Demeestere I, Simon P, Dedeken L, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015 ; 30 : 2107-9.
- Hijmans CT, Grootenhuys MA, Oosterlaan J, et al. Behavioral and emotional problems in children with sickle cell disease and healthy siblings: multiple informants, multiple measures. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1277-83.
- 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* 2016 ; 31 : 1501-7.
- Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the pediatric diseases working party of the EBMT and the international BFM study group. *Bone Marrow Transplant* 2017 ; 52 : 1406-15.
- 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. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 1225-8.
- Nahata L, Sivaraman V, Quinn GP. Fertility counseling and preservation practices in youth with lupus and vasculitis undergoing gonadotoxic therapy. *Fertil Steril* 2016 ; 106 : 1470-4.
- Boumpas DT, Austin HA. 3rd DT, 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* 1993 ; 119 : 366-9.
- 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. *Autoimmun Rev* 2006 ; 5 : 269-72.
- Henes JC, Henes M, von Wolff M, Schmalzing M, Kotter I, Lawrenz B. Fertility preservation in women with vasculitis: experiences from the FertiPROTEKT network. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 : S53-56.

26. Goswami RP, Sircar G, Sit H, Ghosh A, Ghosh P. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab in lupus nephritis remission induction: a historical head-to-head comparative study. *J Clin Rheumatol* 2018 Mar 21. doi: 10.1097/RHU.0000000000000760. [Epub ahead of print]
27. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017 ; 31 : 429-38.
28. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin 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* 2017 ; 76 : 476-85.
29. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 2009 ; 92 : 1803-10.
30. Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 2381-8.
31. 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* 2012 ; 29 : 271-5.
32. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, et al. Fertility preservation treatment for young women with auto-immune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatology* 2008 ; 47 : 1506-9.
33. Henes M, Henes JC, Neunhoeffer E, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus* 2012 ; 21 : 953-8.
34. Guzman-Soto I, Salinas E, Hernandez-Jasso I, Quintanar JL. Leuprolide acetate, a GnRH agonist, improves experimental auto-immune encephalomyelitis: a possible therapy for multiple sclerosis. *Neurochem Res* 2012 ; 37 : 2190-7.
35. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies and disease-free survival: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 2632-40.
36. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 923-32.
37. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol* 2012 ; 28 : 624-7.
38. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000 ; 9 : 401-5.
39. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011 ; 20 : 1193-7.
40. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, et al. High serum inhibin concentration discriminates auto-immune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1263-9.
41. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008 ; 1135 : 118-22.
42. Dadoun Y, Azais H, Keller L, d'Orazio E, Collinet P, Decanter C. Systematic proposal of fertility preservation by mature oocyte cryopreservation for recurrent benign ovarian tumors. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017 ; 45 : 359-65.
43. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2016 ; 33 : 317-23.
44. Kitajima M, Defrere S, Dolmans MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 685-91.
45. Somigliana E, Vigano P, Filippi F, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod* 2015 ; 30 : 1280-6.
46. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013 ; 19 : 151-66.
47. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev* 2016 ; 49 : 13-24.
48. Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans MM. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum Reprod* 2018 ; 33 : 212-9.
49. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reprod Biol Endocrinol* 2015 ; 13 : 34.