



**HAL**  
open science

## Prévalence et caractéristiques de l'auto-immunité sérique chez les patientes suivies pour infertilité au CHU de Grenoble

Chloé Wackenheim, Pascale Hoffman, Chantal Dumestre-Pérard, Laurence  
Bouillet, Nadia Alfaidy, Alban Deroux

### ► To cite this version:

Chloé Wackenheim, Pascale Hoffman, Chantal Dumestre-Pérard, Laurence Bouillet, Nadia Alfaidy, et al.. Prévalence et caractéristiques de l'auto-immunité sérique chez les patientes suivies pour infertilité au CHU de Grenoble. La Presse Médicale, 2019, 10.1016/j.lpm.2019.10.002 . hal-02384906

**HAL Id: hal-02384906**

**<https://hal.science/hal-02384906v1>**

Submitted on 21 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Prévalence et caractéristiques de l'auto-immunité sérique chez les patientes suivies pour infertilité au CHU de Grenoble

C. Wackenheim<sup>1</sup>, P. Hoffman<sup>1,2</sup>, C. Dumestre-Pérard<sup>1,3</sup>, L. Bouillet<sup>1,4</sup>, N. Alfaidy<sup>4</sup>, A. Deroux<sup>1,4</sup>

---

<sup>1</sup>Service de médecine interne Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

<sup>2</sup>Service d'assistance médicale à la procréation Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

<sup>3</sup>Laboratoire d'immunologie, Institut de Biologie et Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

<sup>4</sup>Laboratoire de Biologie du Cancer et de l'Infection CEA-Grenoble

Auteur :

Chloé Wackenheim

Service de médecine interne Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble 38000

Mail : cwackenheim@chu-grenoble.fr

# 1. Résumé

Introduction : Les troubles de la fertilité dans les pathologies auto-immunes sont bien décrits actuellement. La présence d'une auto-immunité sérique humorale en cas d'infertilité (anticorps antinucléaires, ACAN ou anti phospholipides, APL) sans critères de maladie auto-immune est peu connue.

Méthodes : Nous avons décrit la prévalence, les facteurs associés et l'efficacité d'un traitement immunomodulateur chez des patientes ayant une infertilité inexplicée. Deux groupes ont été réalisés rétrospectivement parmi les patientes suivies en procréation médicalement assistée (PMA) pour une infertilité : un groupe ayant une auto-immunité (AI+) sérique (ACAN, APL ou anticorps anti-thyropéroxydase) et un groupe sans auto-immunité sérique (AI-). Les données cliniques, biologiques, et thérapeutiques ont été recueillies.

Résultats : La prévalence de l'auto-immunité était de 33 % parmi les patientes suivies en PMA. Cent patientes ont été vues en consultation de médecine interne, 70 ont été inclus dans le groupe AI+ et 30 dans le groupe AI-. Dans le groupe AI+, 76 % avaient des ACAN, 29 % des anti-TPO et 23 % des APL. Il existait une corrélation significative entre le taux d'ACAN et la présence d'une endométriose ( $p=0.048$ ). Un traitement immunomodulateur a été introduit pour 68 des 70 femmes du groupe AI+ ; une grossesse survenait chez 28 patientes (40 %) au cours de la période de traitement, contre 7 dans le groupe « AI- » (23 %).

La prévalence e l'auto-immunité sérique était augmentée chez les patientes ayant des troubles de la fertilité, avec possiblement une efficacité d'un traitement immunomodulateur à confronter à des études prospectives thérapeutiques.

## Abstract

**Introduction:** Fertility disorders in autoimmune diseases are well described. However, little is known about the presence of a humoral serum autoimmunity in case of infertility (antinuclear antibodies, ACAN or antiphospholipid, APL) without criteria of autoimmune disease.

**Methods:** We studied the prevalence, associated factors, and efficacy of immunomodulatory therapy in patients with unexplained infertility. Two groups were created retrospectively among patients followed in medically assisted procreation (PMA) for infertility: a group with serum autoimmunity (AI +) (ACAN, APL or anti-thyroperoxidase antibodies) and a group without serum autoimmunity (HAVE-). Clinical, biological, and therapeutic data were collected.

**Results:** The prevalence of autoimmunity was 33% among consultant patients. 100 patients were seen in internal medicine consultation, 70 were included in the AI + group and 30 in the AI- group. In the AI + group, 76% had ACANs, 29% had anti-TPOs and 23% had APLs. There was a significant correlation between ACAN level and the presence of endometriosis ( $p = 0.048$ ). Immunomodulatory therapy was introduced for 68 of the 70 women in the AI + group; pregnancy occurred in 28 patients (40%) during the treatment period, compared with 7 in the "AI-" group (23%), with a tendency to significance ( $p = 0.09$ ).

**In conclusion,** there is an increased prevalence of serum autoimmunity in patients with fertility disorders, possibly with the efficacy of an immunomodulatory treatment to confront prospective therapeutic studies.

Liste des abréviations :

- ANA: anticorps anti-nucléaires
- APL: anticorps anti-phospholipides
- anti-TPO: anticorps anti-thyropoxydase
- FIV: fécondation in vitro
- PMA: procréation médicalement assistée
- SAPL : syndrome des anti-phospholipides

## 2. Introduction

L'infertilité est définie par une impossibilité à concevoir après une durée de 12 mois malgré une activité sexuelle régulière (définition OMS). La prévalence de l'infertilité au sein de la population générale est estimée à 10-20 % par couple, et la prévalence des fausses couches à répétition, c'est-à-dire la survenue de 2 fausses couches ou plus (définition de l'American Fertility Society et l'European Society of Human Reproduction and Embryology) à 1 % par couple (1).

Le risque d'infertilité ou de fausses couches spontanées au cours d'une pathologie auto-immune identifiée, telles que le lupus érythémateux systémique, le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) ou encore les dysthyroïdies auto-immunes, est décrit dans la littérature (2). L'auto-immunité peut affecter tous les stades des systèmes de reproduction féminin ou masculin, l'implantation et le développement embryonnaire (1). Plusieurs mécanismes auto-immuns ont été mis en évidence. Par exemple, l'atteinte ovarienne se traduit le plus souvent par une Insuffisance ovarienne prématurée liée à un déséquilibre hormonal, une diminution de la réserve ovarienne ou une dysrégulation folliculaire secondaire la plupart du temps à la présence d'auto-anticorps. Chez l'homme, l'atteinte testiculaire appelée orchite auto-immune est liée à la présence d'anticorps spécifiques anti-sperme dirigés contre la membrane basale des tubules séminifères. L'endométriose tient également une place importante dans l'infertilité, du fait d'une part de la réaction inflammatoire secondaire la localisation ectopique de tissu endométrial, pouvant entraîner des dysfonctionnements à toutes les étapes de la reproduction et de la gestation mais l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun associé à ce phénomène est également décrit (2) (3) (4). La présence d'auto-anticorps est retrouvée dans 60 % des cas d'endométriose, de nature variable (anti-endothélial, anti-ovaire, anti-thyroïde, etc.). Les anticorps anti-phospholipides (APL) empêchent le développement du trophoblaste embryonnaire, interférant avec les molécules d'adhésion. Ces derniers ont un rôle dans la survenue de fausses couches spontanées, pouvant expliquer le risque plus élevé de fausses couches spontanées chez les patientes atteintes de lupus érythémateux systémique, un tiers d'entre elles ayant des APL (1).

La présence d'auto-anticorps chez le sujet sain est relativement fréquente. La prévalence des anticorps antinucléaires (ANA) dans la population générale par exemple, pour un seuil de positivité au 1/160ème est estimée à 5 %. Cependant, la prévalence d'une auto-immunité sérique humorale chez les patientes suivies pour infertilité et fausses couches à répétition et n'ayant pas de critère clinique de maladie auto-immune n'est pas connue.

Depuis l'introduction du concept de «syndrome auto-immun associé à un échec de la reproduction» par Gleicher en 1989 (5), responsable d'infertilité et de fausses couches à répétition, le bilan auto-immun a une place définie dans le bilan d'infertilité et ne tient pas forcément compte de la présence de symptômes cliniques évocateurs de maladie auto-immune. La réalisation du bilan auto-immun est préconisée selon les indications suivantes : une infertilité secondaire inexplicée, un antécédent d'au moins 3 fausses couches spontanées, un échec d'implantation suite au recours à une technique de procréation médicalement assistée (PMA), c'est-à-dire l'absence de grossesse après implantation de 8 embryons de bonne qualité et des embryons fragmentés. La mise en évidence d'une auto-immunité ne conduit à aucune prise en charge thérapeutique codifiée.

Une consultation spécialisée de médecine interne a été créée au CHU de Grenoble afin d'assurer au mieux la prise en charge de ces patientes ayant une infertilité associée à une auto-immunité sérique.

L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer la prévalence de l'auto-immunité chez les patientes ayant une infertilité et suivies en centre de procréation médicalement assistée au CHU de Grenoble au cours d'une période de 20 mois. Nous avons décrit les facteurs associés à l'auto-immunité et essayer d'identifier d'éventuels marqueurs prédictifs d'une infertilité chez les patientes ayant une auto-immunité. Nous avons observé l'efficacité d'un traitement d'épreuve sur l'infertilité clinique et l'auto-immunité biologique.

## 3. Méthodes

### 3.1. Population:

Nous avons inclus les patientes adressées en consultation de médecine interne par le centre de procréation médicalement assisté (PMA) du CHU de Grenoble entre décembre 2014 et septembre 2016. Chaque patiente avait eu un bilan auto-immun dans le cadre du bilan d'infertilité, et était adressée soit devant la découverte d'une auto-immunité sérique, soit sur des éléments cliniques faisant suspecter une maladie auto-immune (signes cutanés, articulaires, digestifs, neurologiques). Nous avons créé 2 groupes :

- un groupe « Auto-immunité positive » (AI+), pour lesquelles le bilan retrouvait la présence d'auto-anticorps sériques ;

- un groupe « Auto-immunité négative » (AI-), pour lesquelles le bilan auto-immun était négatif.

Les patientes du groupe « AI - » étaient adressées soit suite à la découverte d'un taux faible d'auto-anticorps et secondairement contrôlés négatifs, soit sur la présence de symptômes cliniques pouvant faire suspecter une maladie systémique.

Les données recueillies étaient : l'âge, les antécédents gynécologiques ou de maladie auto-immune systémique, les traitements éventuels, les antécédents d'évènements traumatiques endométriaux (césarienne, interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse, grossesse extra-utérine, infection par *Chlamydiae trachomatis*, endométrite ou endométriose, fibrome utérin), les antécédents de fausses couches à répétition, la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle, la présence de symptômes cliniques non gynécologiques, le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, le recours à des techniques de PMA (insémination intra-utérine, fécondation in vitro (FIV) classique ou avec injection intra-cytoplasmique) et l'indication, le nombre de tentatives, la présence d'une endométrite chronique sur les biopsies endométriales et les échecs d'implantation. Le diagnostic d'endométrite chronique était histologique et reposait sur la visualisation d'un œdème inflammatoire de la muqueuse endométriale et sur la présence d'un infiltrat plasmocytaire et/ou lymphocytaire tissulaire.

### 3.2. Bilan auto-immun:

Un bilan auto-immun était réalisé pour chaque patiente au laboratoire d'immunologie du CHU de Grenoble. La détection et le dosage des anticorps anti-nucléaires (ANA) étaient réalisés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2 (Werfen). Le seuil de positivité retenu pour la détection d'auto-anticorps antinucléaires était un titre de 1/160ème. En cas de positivité, les caractéristiques de spécificité et de fluorescence des anticorps étaient recueillies. La détection des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et anti-phospholipides (APL) étaient réalisées par ELISA : détection des IgG et IgM des anticorps anti-TPO et anti-Beta2Glycoprotéine1 (GP1) (Orgentec), anti-cardiolipines (Werfen) et anticoagulants circulants (STAGO). Pour chaque patiente, un hémogramme, une exploration du complément et une électrophorèse des protéines sériques étaient réalisés.

### 3.3. Traitement:

Concernant les patientes ayant des auto-anticorps un traitement médicamenteux pouvait être introduit à l'appréciation du prescripteur. Le traitement pouvait comporter, en fonction des auto-anticorps identifiés, une corticothérapie systémique par Prednisone à la dose de 0.2mg/kg/jour, de l'Aspirine à dose anti-agrégante de 100 mg/j, de l'Hydroxychloroquine 400 mg/j, et dans certains cas un traitement anticoagulant à dose préventive (APL uniquement). La durée initiale prévue de traitement était de 6 mois, reconductible au cas par cas en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. La date d'introduction et la durée totale de traitement étaient notifiées. Pour chacune de ces patientes un entretien téléphonique était réalisé à l'issue de l'inclusion et du recueil d'information, afin de préciser l'observance et la tolérance du traitement, le recours à une technique d'AMP au cours de cette période, la survenue d'une grossesse (si menée à terme), ainsi que la réalisation d'un contrôle du titre des auto-anticorps sous traitement.

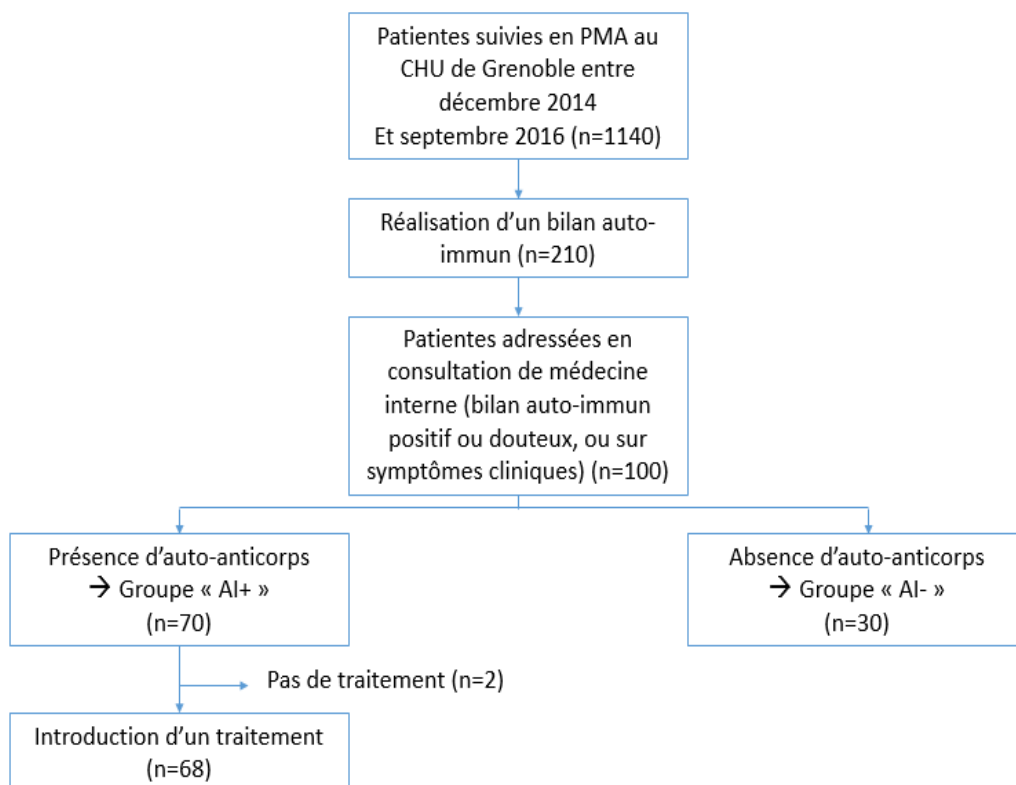
L'analyse statistique faisait appel à des tests non paramétriques, en utilisant le test de comparaison de moyenne de Mann Whitney et le test de corrélation de Pearson.



## 4. Résultats :

### 4.1. Prévalence de l'auto-immunité chez les femmes suivies pour infertilité au CHUGA

Entre décembre 2014 et septembre 2016, 1140 patientes ont été suivies au centre de PMA du CHU de Grenoble et 210 ont eu un bilan auto-immun. Parmi ces patientes, 110 avaient un bilan auto-immun négatif, et 100 ont été adressées en consultation de médecine interne devant un bilan positif ou des signes cliniques évocateurs d'une maladie dysimmunitaire. Parmi ces patientes, 70 (33 %) avaient un bilan auto-immun positif et ont été inclus dans le groupe « AI+ », et 30 avaient un bilan auto-immun négatif et ont été inclus dans le groupe « AI- » (figure 1). Les caractéristiques comparatives de chacun des groupes sont résumées dans le Tableau 1.



**Figure 1 :** Diagramme de flux de sélection des patientes suivies en PMA au CHU de Grenoble entre décembre 2014 et septembre 2016 et inclus dans les groupes « AI+ » et « AI- »

## 4.2. Auto-immunité et infertilité :

Quarante-six femmes du groupe « AI+ » (66 %) ont eu une ou plusieurs techniques de PMA versus 22 (73 %) dans le groupe « AI- », sans différence significative. Il existait une prédominance d'indications féminines de PMA au sein des 2 groupes, notamment l'existence d'anomalies du cycle ovulatoire (Tableau 2). Un aspect d'endométrite chronique sur les biopsies endométriales était retrouvé de manière équivalente dans les deux groupes (31 % vs 37 %).

Soixante-treize pourcent des femmes du groupe « AI+ » avaient une anomalie d'implantation se traduisant par un échec d'une technique de PMA ou par une fausse couche spontanée, contre 67 % dans le groupe « AI- », sans différence significative. Les deux groupes ne différaient pas concernant le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité (Tableau1). Il existait une corrélation significative entre les patientes ayant une infertilité primaire et une anomalie d'implantation dans le groupe « AI+ » ( $p < 0.001$ ) mais non dans le groupe « AI- ». Nous n'avons pas pu établir de lien entre le tabagisme ou l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'infertilité des patientes en analyse uni variée.

Le Tableau 3 décrit les caractéristiques du bilan auto-immun et des paramètres biologiques associés dans chacun des deux groupes. Dans le groupe « AI+ », 76 % avaient des ANA, avec un titre moyen au 1/320ème (extrêmes : 1/160ème – 1/1280ème), et dans la plupart des cas un aspect de fluorescence homogène et une absence de spécificité ; 29 % avaient des anticorps anti-TPO ; 23 % des APL (anti-cardiolipines, anti Beta2GP1 ou anticoagulant circulant type lupique). La présence d'auto-anticorps était associée à des manifestations cliniques non gynécologiques dans 17 % des cas, principalement des polyarthralgies, une éruption cutanée, un syndrome de Raynaud ou des troubles digestifs, avec à chaque fois un seul symptôme isolé.

Il n'existait pas de différence significative concernant les anomalies du complément ou l'électrophorèse des protéines plasmatiques. On observait une tendance non significative à la

présence d'anomalies de la numération sanguine (hyperleucocytose ou leucopénie, anémie, thrombocytose) au sein du groupe « AI+ » ( $p= 0.075$ ).

Nous avons étudié l'impact de certains facteurs sur la présence d'une auto-immunité sérique humorale en analyse uni variée. Ainsi, le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité n'était pas associé à la présence d'une auto-immunité. La présence d'une endométriose ne différait pas entre les 2 groupes de patientes « AI+ » et « AI- », ni en fonction du type d'anticorps au sein du groupe « AI+ ». Au sein du groupe « AI+ », 3 des 4 patientes atteintes d'endométriose avaient des ANA (à des titres au 1/640ème et 1/1280ème) et une patiente avait des anti-TPO. Il existait une corrélation significative entre le taux sérique d'ANA et l'endométriose ( $p=0.048$ ) au sein du groupe « AI+ ». Enfin, il n'existait pas d'association significative concernant la présence d'auto-anticorps ou le titre d'ANA et les anomalies d'implantation, la présence de lésions d'endométrite chronique, la survenue d'une fausse couche spontanée.

### 4.3. Introduction d'un traitement:

Un traitement immunomodulateur a été introduit pour 68 des 70 femmes du groupe « AI+ ». Cinquante-quatre patientes ont reçu une corticothérapie orale à la dose de 0.2 mg/kg/j, 56 patientes un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine à la dose 100 mg/j, et 63 patientes un traitement par Hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/j. L'observance déclarée était correcte avec un respect de prise et de la durée de traitement minimale de 6 mois dans 78 % des cas. La tolérance du traitement était bonne pour 87 % des patientes. Les effets indésirables rapportés étaient mineurs (troubles digestifs, asthénie passagère) mais ont conduit à un arrêt prématuré du traitement (avant la fin de la durée initiale prévue de 6 mois) pour 7 des patientes.

Dans le groupe de traitement, une grossesse survenait chez 28 patientes (40 %) au cours de la période de traitement, contre 7 dans le groupe « AI- » (23 %). Parmi les patientes enceintes dans le groupe « AI+ », 17 avaient des ANA, 10 des APL, et 4 des antiTPO de manière isolée ou associée. Seize des 28 patientes enceintes ont eu recours à au moins une technique de PMA au cours de la période de traitement, les 12 autres patientes n'ont jamais eu de techniques de PMA au cours de leur suivi. Il n'y avait pas plus de grossesses chez les patientes ayant une PMA au cours du traitement.

Soixante-dix pourcent des patientes ont eu un contrôle du taux d'anticorps sous traitement, avec dans 45 % des cas une négativation du taux d'anticorps, dans 45 % des cas une persistance et dans 10 % une baisse du taux d'anticorps. La diminution ou la négativation du titre d'anticorps au cours du traitement n'était pas prédictives de la survenue d'une grossesse. L'apparition de nouveaux symptômes était observée, imputables ou non à l'auto-immunité sérique chez 7 patientes sous ou après l'arrêt du traitement.

## 5. Discussion

La prévalence de l'auto-immunité (tous anticorps confondus) chez les patientes suivies pour infertilité dans notre centre est élevée, de l'ordre de 30 %. La plupart des patientes avaient des ANA (76 %), et de façon moindre des anticorps anti-TPO (29 %) ou des APL (23 %). Ces résultats sont comparables aux données de la littérature (2).

Conformément aux résultats de plusieurs études, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la présence ou le titre d'auto-anticorps et les anomalies d'implantation, la présence d'une endométrite chronique en hystérocopie ou la survenue d'une fausse couche spontanée (2) (6). Néanmoins, nous avons mis en évidence au sein du groupe « AI+ » une corrélation significative entre la présence d'anomalies d'implantation et le caractère primaire de l'infertilité, mais par conséquent sans lien direct et évident avec la présence d'une auto-immunité sérique.

Contrairement aux données de la littérature, la présence d'une endométriose n'était pas associée à une auto-immunité sérique (analyse pour tous anticorps et pour chaque type d'anticorps) (2) (3) (4). Ce résultat peut-être expliqué par le faible effectif de patientes atteintes d'endométriose (7 patientes au total) dans les 2 groupes. Bien que la présence d'ANA ne soit significativement associée, le titre sérique d'ANA était directement corrélé à la présence d'une endométriose. Ce résultat est à interpréter avec prudence, compte tenu du fait que seulement 4 patientes du groupe AI+ avaient une endométriose, avec des ANA pour 3 d'entre elles, à des titres cependant significatifs de 1/640 et 1/1280.

Dans notre étude, il existait une tendance non significative à la survenue d'une grossesse chez les patientes traitées pour une auto-immunité sérique. Ce résultat, bien que limité probablement par un manque de puissance de notre étude, reste prometteur et sera à confirmer au cours d'études ultérieures. A noter par exemple que seules ont été inclus dans le groupe « AI -> » les patientes adressées en consultation de médecine interne (30 patientes) et non pas l'ensemble des patientes suivies en PMA et présentant un bilan auto-immun négatif (140 patientes), entraînant ainsi un biais de sélection qui pourrait sous-estimer nos résultats. De manière surprenante, nous n'avons pas objectivé de différence entre les patientes bénéficiant ou non d'une technique de PMA sous traitement. Ce résultat va à l'encontre des conclusions

de plusieurs essais thérapeutiques étudiant l'impact du même type de traitement sur la survenue d'une grossesse à l'issue d'une FIV (7)(8)(9)(10).

Le rôle bénéfique des corticoïdes serait lié à l'amélioration des conditions intra-utérines et de l'implantation grâce à leurs effets immunomodulateurs et antiinflammatoires, ainsi qu'une action indirecte sur certaines hormones (GH, IGF1) et sur les cellules NK (1). Plusieurs études sont en faveur de l'efficacité d'un traitement associant une corticothérapie et aspirine à faible dose avant réalisation d'une FIV chez les patientes infertiles ayant une auto-immunité sérique, et notamment des ANA (2) (10) (9). Ainsi, un essai thérapeutique de phase 3 réalisé en 2000 évaluait l'efficacité d'un traitement associant Prednisone et Aspirine introduit 4 semaines avant induction de l'ovulation, au sein d'un groupe de 22 patientes ayant une auto-immunité sérique (APL, ANA et Facteur rhumatoïde) en comparaison à un groupe contrôle non traité. Les résultats de cette étude montraient un taux de grossesse à l'issue d'une FIV significativement plus important au sein du groupe de traitement (57,5 % vs 12,5 % ; p 0,002) (10). Une autre étude réalisée en Chine en 2016 retrouvait un taux d'implantation et de grossesse plus important au décours d'une FIV chez un groupe de 60 patientes ayant une infertilité avec un premier échec de FIV, associée une auto-immunité sérique à ANA, et traitées par Prednisone 10 mg/j et Aspirine 100 mg/jour, en comparaison à un groupe de patientes non traitées (53 % vs 30 % ; p=0.007) (8).

Plusieurs auteurs ont montré que les patientes infertiles ou ayant des fausses couches spontanées à répétition avaient plus d'APL que les patientes fertiles (2) (11). Dans une étude menée en 1994, Sher et al. ont étudié l'efficacité du traitement associant héparinothérapie et aspirine au sein d'une cohorte de 429 patientes bénéficiant d'une FIV et présentant ou non des APL. Dans cette étude, le taux de grossesses était significativement plus important chez les patientes présentant des APL et traitées par une bithérapie associant héparine sous-cutanée et aspirine, par rapport a) aux patientes séronégatives pour les APL et b) aux patientes présentant des APL non traitées (7) (12).

Différentes études ont également décrit un lien entre la présence d'une auto-immunité thyroïdienne (notamment anticorps anti-TPO et anti-thyroglobuline) et infertilité, et ce même après obtention d'une euthyroïdie sous traitement, mais la relation causale reste méconnue (2) (13). Plusieurs études récentes ont démontré l'efficacité d'un traitement par glucocorticoïdes seuls ou en association à l'aspirine et la levothyroxine dans l'amélioration de la fertilité chez

les patientes présentant des anticorps anti-thyroïde après insémination intra-utérine ou FIV (14)(15)(16).

D'autres traitements, notamment les immunoglobulines intraveineuses pourraient jouer un rôle dans la prise en charge de l'infertilité, mais leur bénéfice, bien que prometteur reste encore discuté et leur coût rend leur utilisation en pratique plus limitée (1) (17).

Dans notre cohorte le titre d'ANA n'était pas associé à la survenue d'une grossesse sous traitement. Par ailleurs, 45 % des 49 patientes ayant eu un contrôle du bilan auto-immun avaient une négativation des anticorps sous traitement, et 10 % une diminution du taux d'anticorps (tous anticorps confondus), sans association significative avec la survenue d'une grossesse. Ces résultats sont compatibles avec ceux de plusieurs études, démontrant le caractère imprévisible de l'évolution du titre des anticorps sous traitement, et l'absence de corrélation directe entre le titre d'anticorps et la fertilité (2) (9).

Malgré un effectif assez important de 100 patientes, notre étude a des limites. Le caractère rétrospectif de l'étude limite l'exhaustivité des données. Les patientes étant toutes suivies au CHU de Grenoble, les données importantes concernant notamment le bilan auto-immun, les techniques de PMA et la survenue d'une grossesse étaient complètes. Les patientes ont été contactées au cours de l'étude par téléphone pour recueillir les informations relatives notamment à l'observance et la tolérance du traitement, ce qui peut induire un biais de mémorisation et de déclaration. Enfin, afin d'assurer une meilleure comparabilité des 2 groupes, il serait intéressant d'élargir les données concernant les patientes « AI- » à a) l'ensemble des patientes ayant un bilan auto-immun négatif et b) l'ensemble des patientes suivies en PMA au CHU de Grenoble.

Une étude prospective dans notre centre est en cours, afin de confirmer les résultats de notre travail sur un plus grand effectif de patientes, permettant ainsi une meilleure fiabilité méthodologique.

En conclusion, l'association entre auto-immunité sérique et infertilité féminine, bien que décrite depuis plusieurs décennies, reste complexe et nécessite une prise en charge conjointe en service de procréation médicale assistée et en médecine interne dans le but de comprendre les mécanismes en jeu et de déboucher sur des thérapeutiques efficaces.

## 6. Références

1. Carp H., Selmi C. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss, *Journal of Autoimmunity* 2012; 38:266-274.
2. Deroux, A., Dumestre-Perard, C. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017; 53: 78-86.
3. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *AJRI* 2003; 50:48–59.
4. Taylor P.V., Maloney M.D. Autoreactivity in women with endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1991; 98: 680-684.
5. Gleicher, N et al., Reproductive failure because of autoantibodies: Unexplained infertility and pregnancy wastage, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1989, Volume 160 , Issue 6 , 1376 - 1385.
6. Kushnir VA, Solouki S. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 672–677.
7. Sher G., Feinman M. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Human reproduction* 1995; 9:2278-83.
8. Fan, J., Zhong, Y. and Chen, C. (2016), Combined treatment of prednisone and aspirin, starting before ovulation induction, may improve reproductive outcomes in ANA-positive patients. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2016 76: 391–395.
9. Hasegawa I, Yamanoto Y. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1998; 70 1044-48.
10. Geva E, Amit A. Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: A prospective study. *AJRI* 2000; 43:36 – 40.
11. Shoenfeld Y, Carp HJA, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J, Tincani A, Faden D, Lojaco A, Doria A, Konova E, Meroni PL. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:337–344.
12. Sher G, Matzner W. The Selective Use of HeparidAspirin Therapy, Alone or in Combination with Intravenous Immunoglobulin G, in the Management of Antiphospholipid Antibody-Positive Women Undergoing In Vitro Fertilization *AJRI*1998; 40:74-82.
13. Marai, I. , Carp, H. Autoantibody Panel Screening in Recurrent Miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004, 51: 235-240.
14. Litwicka, K. , In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical



results. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015 41, 722–728.

15. Turi A. Preconception Steroid Treatment in Infertile Women with Antithyroid Autoimmunity Undergoing Ovarian Stimulation and Intrauterine Insemination: A Double-Blind, Randomized, Prospective Cohort Study. *Clinical therapeutics* 2010; 32:2415-21.

16. Revelli, A. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: Effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reproductive biology and endocrinology* 2009; 7. 137.

17. Li J, Chen Y. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF: ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 434–447.

**Aucun conflit d'intérêt**

## 7. Annexes :

	AI+ (n=70)	AI- (n=30)	p	
Age moyen	36	37	0,44	
Antécédent de dysthroidies	13 (18%)	2 (7%)	0,13	
Traitement par levothyroxine	13 (18%)	2 (7%)	0,13	
Evènement traumatique endométrial	37 (53%)	13 (13%)	0,39	
IVG	6	3	0,44	
IMG	2	0		
GEU	5	2		
infections chlamydiae	6	2		
endométrite autre	0	2		
endométriose	4	3		
fibrome/myome	1	2		
césarienne	7	7		
Infertilité	Primaire	37(53%)	15(50%)	0,80
	Secondaire	33(47%)	15(50%)	0,80
Délai moyen d'infertilité (années)	6	7	0,61	
Tabagisme actif ou sévère	20 (29%)	10 (33%)	0,65	
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> )	24,7	24,3	0,47	
FCS à répétition	46 (66%)	16 (53%)	0,25	

Tableau 1 Caractéristiques comparatives des deux groupes de patientes « AI+ » et « AI- » concernant les antécédents médicaux et gynéco-obstétricaux.

Je ne peux pas intervenir dans ces images !

Après âge, mettre (année)

Supprimer la colonne des P, et ajouter en note de bas de tableau : Il n'y avait pas de différences significatives en comparant les paramètres des deux groupes

		AI+ (70)	AI- (30)	p
Recours à une technique d'assistance médicale à la procréation		46 (66%)	22 (73%)	0.52
Indication	Féminine	31 (44%)	9 (30%)	0.19
	Masculine	7 (10%)	2 (7%)	NS
	Mixte/inexpliquée	12 (17%)	9 (30%)	NS
Nombre moyen de tentatives de PMA	Total	5	5,5	0.73
	Avant traitement	3,8	NA	
	Après traitement	1,7	NA	
Anomalie d'implantation		51 (73%)	20 (67%)	0,47

Tableau 2 : Indications et nombres de tentatives réalisées de techniques de procréation médicalement assistée (PMA).

			AI+ (70)	AI- (30)	p	
ANTICORPS	Un seul anticorps		48 (69%)			
	ANA		53 (76%)			
		Sans spécificité				47 (67%)
		Anti-DNA				1 (1,5%)
		Anti-centromère				1 (1,5%)
		Anti-SSA/SSB				4 (6%)
	Anti-TPO		20 (29%)			
APL		16 (23%)				
FLUORESCENCE (ANA)	Homogène		27 (51%)			
	Mouchetée		14 (26%)			
	Nucléaire		7 (13%)			
	autre		5 (10%)			
COMPLEMENT	Anormal	Activation (CH50 abaissé ou activité de la voie classique abaissée)	7 (10%)	1 (3%)	0,24	
		Complexes immuns circulants	1 (1,5%)	0		
EPS	Anormale	Hypergammaglobulinémie polyclonale	18 (26%)	6 (20%)	0,75	
		Hypogammaglobulinémie	1 (1,5%)	0		
		Hyperprotidémie	2 (3%)	0		
		Zone beta basse	1 (1,5%)	2 (6%)		
		Dédoublement zone alpha	1 (1,5%)	0		
	Normale	45 (65%)	16 (53%)			
NFS	Anormale	Hyperleucocytose	4 (6%)	0	0,075	
		Thrombocytose	2 (3%)	0		
		Anémie	2 (3%)	0		
	Normale	62 (89%)	26 (87%)			

Tableau 3 Caractéristiques des auto-anticorps du groupe « AI+ » et des paramètres associés au bilan auto-immun au sein des deux groupes de patientes. NB : une coexistence de plusieurs auto-anticorps est possible pour chaque patiente. (ANA : anticorps anti-nucléaire ; APL : anti-phospholipides)

Je ne comprends pas ces valeurs de P, toutes on significatives, mais calculées comment, sur quoi ??  
les supprimer

		AI + (70)	AI- (30)	p
Introduction d'un traitement		68 (97%)		
	Aspirine à dose antiagrégante	56 (80%)		
	Hydroxychloroquine	63 (90%)		
	Corticothérapie	54 (77%)		
Grossesse		28 (40%)	7 (23%)	0.09
	Avec PMA pendant le traitement	12 (17%)		
	Sans PMA pendant le traitement	16 (23%)		
Bonne tolérance du traitement		49 (70%)		
Bonne observance du traitement (durée de prise > 5 mois)		53 (76%)		
Apparition de nouveaux symptômes sous ou après traitement		7 (10%)		
	Mélanome métastatique	1		
	Polyarthralgies	2		
	Éruption cutanée	1		
	Syndrome sec	1		
	Mort fœtal in utero	1		
	Douleurs abdominales chroniques	1		
Contrôle auto-anticorps sous traitement		49 (70%)		
Négativation du taux d'anticorps		22 (45%)		
Diminution du taux d'anticorps		5 (10%)		
Stabilité du taux d'anticorps		22 (45%)		

Tableau 4 : Modalités de traitement du groupe « AI+ » en fonction des résultats de l'auto-immunité sérique, surveillance clinico-biologique du traitement, et nombre de grossesses survenues dans chacun des groupes « AI+ » et « AI- ».