

Titre : STRATEGIES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ LA
FEMME TRAITEE POUR CANCER

Title: FERTILITY PRESERVATION STRATEGY IN WOMEN TREATED FOR
CANCER

Titre courant : preservation de fertilité chez la femme

Running title: fertility preservation in women

Article paru dans la revue Médecine Thérapeutique et Endocrinologie

C Decanter

G Robin

Christine Decanter,

Médecin de la reproduction,

Service de Gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction, unité d'AMP,

Hôpital Jeanne de Flandre

6 rue Eugène Avinée,

59037 Lille Cedex

Tel. : 0320466897

Fax :

christine.decanter@chru-lille.fr

Geoffroy Robin,

Médecin de la reproduction,

Service de Gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction, unité d'AMP,

Hôpital Jeanne de Flandre

6 rue Eugène Avinée,

59037 Lille Cedex

RESUME

L'incidence du cancer chez les sujets jeunes ainsi que les taux de survie sont en constante augmentation. La question de la fertilité est une des thématiques clés de la qualité de vie après la maladie. Depuis la parution du décret de décembre 2006 en France, tout patient qui sait sa fertilité menacée par des traitements médicaux peut avoir accès aux différentes techniques de préservation. Plusieurs options peuvent être discutées : la congélation d'embryons ou d'ovocytes et la cryopreservation de tissu ovarien. Si ces différentes techniques de préservation de la fertilité évoluent rapidement, il reste néanmoins difficile de faire le choix de la stratégie la plus adéquate pour une patiente et un protocole donnés. Ce choix tiendra compte de l'âge de la patiente au moment du diagnostic, du type de cancer, de la nature du protocole de chimiothérapie requis (type de molécule et dose totale) et le degré d'urgence de la mise en œuvre du traitement.

ABSTRACT

The incidence of cancer in young patients as well as survival rates is steadily increasing. The question of fertility capacity is therefore of great importance regarding the quality of life after cancer. According to the ASCO recommendations, every patient should be advised about the chemotherapy-induced ovarian damage and fertility preservation possibilities. Several options can be discussed: embryo and/or oocytes freezing and ovarian tissue cryopreservation. Fertility preservation techniques are progressing rapidly but, it still remains difficult to establish precise flow-charts according to age, marital status, type, dose and timing of chemotherapy.

MOTS CLES : préservation de la fertilité ; chimiothérapie ; cancer ; cryopreservation ; congélation ovocytaire ; congélation embryonnaire

KEY WORDS: fertility preservation; chemotherapy; cancer; cryopreservation; oocyte freezing; embryo freezing

INTRODUCTION

L'incidence du cancer chez les sujets jeunes ainsi que les taux de survie sont en constante augmentation. La question de la fertilité est une des thématiques clés de la qualité de vie après la maladie. Selon les recommandations de l'ASCO, tout patient sur le point de recevoir une chimiothérapie doit être informé des risques d'infertilité liés à son protocole ainsi que des techniques de préservation envisageables dans son cas (1). En France, depuis la parution du décret de décembre 2006, tout patient qui sait sa fertilité menacée peut avoir accès aux différentes techniques de préservation lesquelles appartiennent désormais au domaine commun. Plusieurs options peuvent être envisagées: la congélation d'embryons ou d'ovocytes et la cryopreservation de tissu ovarien. La congélation de tissu ovarien est la seule technique envisageable pour les patientes pré-pubères et/ou pour les situations lors desquelles la chimiothérapie ne peut être différée. 15 naissances après auto-greffe de tissu ovarien congelé ont été publiées à ce jour (2). Si la technique de congélation ovarienne n'est plus considérée comme expérimentale, elle reste en cours d'évaluation. Les chances de grossesse après auto-greffe et les risques de réintroduction de la maladie sont encore difficiles à évaluer. Quand les délais le permettent, il est possible de réaliser une stimulation de type FIV en vue de congélation d'ovocytes ou d'embryons. La congélation d'embryons est la seule méthode de préservation reconnue fiable et efficace par le comité éthique de la société américaine de médecine de la reproduction (ASRM, 2005). Néanmoins, cette option nécessite pour la patiente d'être pubère et en couple. Par ailleurs, la congélation d'embryon pose le problème éthique de la préservation de la fertilité du couple et non de la patiente elle-même. A ce titre, la congélation ovocytaire est plus séduisante. Les taux de grossesse par ovocyte congelé initialement annoncés entre 1 à 5% (3) promettent d'être significativement améliorés grâce à la technique de vitrification. Cette nouvelle technique de congélation donne de meilleurs taux de récupération ainsi que des taux de fécondation des ovocytes congelés presque identiques à

ceux des ovocytes frais (4). Si ces différentes techniques de préservation évoluent rapidement, il reste parfois difficile de faire le choix de la stratégie la plus adéquate pour une patiente donnée. Ce choix tiendra compte de l'âge de celle-ci au moment du diagnostic, du type de cancer, de la nature du protocole de chimiothérapie (type de molécule et dose totale) et du degré d'urgence concernant la mise en œuvre du traitement. Nous nous proposons dans cette revue d'envisager les stratégies de préservation de la fertilité dans le cadre des hémopathies malignes et du cancer du sein, pathologies qui représentent l'essentiel du recrutement d'un centre de préservation.

STRATEGIES DE PRESERVATION DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES

Les leucémies aiguës, lymphoblastiques ou myéloïdes, ainsi que les lymphomes, hodgkiniens ou non-hodgkiniens, représentent environ 40% du recrutement d'un centre de préservation.

Toxicité des protocoles

Les chimiothérapies d'intensification pour allo- ou auto-greffes sont réputées très toxiques pour l'ovaire : 92 à 100% de défaillances ovariennes prématurées sont rapportées après greffe (5). Une étude rétrospective portant sur une large cohorte de 37362 patientes met en évidence que seules 0.6% d'entre-elles auront pu concevoir après la greffe (6).

Pour les lymphomes, il existe une grande diversité de protocoles avec ou sans agents alkylants lesquels sont réputés être les plus toxiques pour les follicules ovariens. Le protocole ABVD (sans agent alkylant) n'altère pas la réserve folliculaire; d'après une étude longitudinale de l'AMH et du compte folliculaire, les patientes traitées par ABVD récupèrent leurs valeurs initiales dès le 6ème mois après la fin de la chimiothérapie (7). Ainsi, l'on sait maintenant il n'est pas utile d'envisager en cas de traitement par ABVD de techniques de préservation dites « lourdes » comme la congélation ovarienne. Cette dernière pourra par contre être rediscutée si la patiente ne répond pas favorablement à ce protocole et qu'il faut envisager dans un

second temps un protocole plus « agressif ». Les protocoles avec agents alkylants sont très diversifiés pour les lymphomes : CHOP, ACVBP, BEACOPP etc... ; leur toxicité sera bien sûr dépendante de l'âge de la patiente, de la nature et la dose de l'agent alkylant et certainement également du contenu folliculaire ovarien pré-existant. Le protocole BEACOPP est désormais l'un des protocoles le plus souvent requis en cas de maladie étendue et/ou avec critères d'évolution péjorative. Selon les doses utilisées et le nombre de cycles, les taux d'amenorrhée définitive varient de 30% à 70 % (8; 9). En tout état de cause, il a été clairement démontré qu'à l'inverse des patientes traitées par ABVD, toutes celles ayant reçu des agents alkylants gardent des valeurs d'AMH significativement plus basses que celles d'avant la chimiothérapie, voire, indétectable (7). Ces constatations justifient amplement l'application de techniques de préservation efficaces en cas de protocole de chimiothérapie contenant des agents alkylants.

Techniques et stratégies de préservation

Les progrès récent dans la connaissance de la toxicité des protocoles ont permis l'élaboration des premiers arbres décisionnels concernant la préservation de la fertilité dans les hémopathies malignes. L'un est proposé par l'ISFP (International Society of Fertility Preservation), l'autre par le groupe fertiPROTEKT (70 centres de préservation en Allemagne, Autriche et suisse) (9; 10).

Les situations d'allo ou autogreffes requièrent principalement la congélation de tissu ovarien : en effet, l'urgence thérapeutique ainsi que le très haut risque d'insuffisance ovarienne post-greffe en font l'indication de choix (11). Il faut néanmoins émettre des réserves vis-à-vis de la patiente concernant les possibilités d'utilisation ultérieures du tissu congelé. Les risques de réintroduction de cellules leucémiques sont majeurs en cas d'autogreffe de tissu ovarien, moins importants mais non négligeables en cas de lymphomes

(11 ; 12). La maturation folliculaire in vitro et l'isolation enzymatique des follicules sont encore en cours d'expérimentation chez l'animal et n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité. Du fait de ces réserves, et dans la mesure où il reste difficile de faire un calcul statistique des réelles chances de grossesse offertes par cette technique, il semble important d'opter préférentiellement pour la congélation d'ovocytes ou d'embryons dès que les conditions le permettent. Dans le cadre des lymphomes, hors masse tumorale compressive du médiastin, il n'est pas rare de pouvoir « différer » la chimiothérapie de 3 semaines autorisant ainsi la réalisation d'une stimulation ovarienne. Les protocoles utilisés viseront à réduire au maximum les risques d'hyperstimulation. Ainsi, seront préférés les protocoles antagonistes avec déclenchement par agonistes de la GnRh. La dose de départ de FSH devra être adaptée au compte folliculaire, aux valeurs de l'AMH ainsi qu'au poids. Il n'existe pas à ce jour dans la littérature de séries concernant spécifiquement la congélation ovocytaire ou embryonnaire dans les hémopathies malignes. Il est néanmoins probable que ces techniques se développent considérablement de par la généralisation de la technique de vitrification ovocytaire et par l'optimisation de la collaboration hématologues-médecins de la reproduction.

STRATEGIES DE PRESERVATION DANS LE CANCER DU SEIN

Dans le cadre précis du cancer du sein, deux arguments plaident en la faveur de la préservation: la toxicité des protocoles de chimiothérapie d'une part mais aussi, et peut-être surtout, la mise en différé d'au moins 2 à 5 ans du projet de grossesse. Ce dernier point est loin d'être négligeable quand on sait que la moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes de moins de 40 ans est de 32.9 ans (13).

Toxicité des protocoles

Tout protocole de chimiothérapie dans le cancer du sein comprend du cyclophosphamide, agent alkylant hautement toxique pour les follicules. La dose totale de cyclophosphamide est réduite de nos jours du fait de nouveaux protocoles avec adjonction de taxanes (protocole FEC -taxotère). Peu d'études ont été réalisées chez les femmes de moins de 40 ans ayant reçu ce protocole, lesquelles ne s'attachent qu'à l'incidence du retour des cycles, bien piètre indicateur de la fertilité. Ainsi, l'on estime l'incidence d'aménorrhée définitive à 5% pour les patientes de moins de 30 ans et de 20 à 35% pour les patientes de 30 à 40 ans (14 ; 15 ; 16).

Techniques et stratégies de préservation

L'ISFP (International Society of Fertility Preservation) a publié récemment des recommandations concernant la préservation de la fertilité chez les patientes jeunes atteintes de cancer du sein requises pour une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante (17).

Le recours à la congélation ovarienne avant chimiothérapie pour cancer du sein reste débattu. En effet, la toxicité du protocole FEC-taxotère semble relative ou en tout cas variable d'une patiente à l'autre (16). D'autre part, il faut mettre en balance le risque d'amputation significative du stock folliculaire lors de toute ovariectomie chez une patiente de plus de 30 ans, aux réelles chances de grossesse après greffe, encore difficiles à définir. Les risques de réintroduire des cellules cancéreuses lors d'une greffe ultérieure sont également à prendre en considération même s'il semble qu'en l'absence de maladie systémique, les micro-métastases ovariennes soient très rares (16; 17). Certaines équipes réservent désormais la congélation ovarienne aux patientes célibataires en lieu et place de la congélation ovocytaire ou aux patientes pour lesquelles la stimulation ovarienne type FIV n'est pas réalisable (problème de délais, chimiothérapie néo-adjuvante, patientes RH+) (9). En France, d'après le registre

national du GRECO, seules 2 à 3% des cryoconservations ovariennes ont été réalisées dans un contexte de cancer du sein.

La technique de FIV « en urgence » (« emergency IVF ») ou la stimulation de type FIV en vue de congélation d'ovocytes n'ont été que très peu proposées aux femmes avec cancer du sein. Les premières et plus grandes séries (80 patientes) sont rapportées par l'équipe américaine d'Oktay et concernent de jeunes patientes (moins de 40 ans), opérées de leur tumeur et requises pour une chimiothérapie adjuvante. Dès 2003, l'intérêt d'une stimulation ovarienne préalable est avancé, la FIV en cycle naturel n'offrant que peu de chances de grossesse ultérieure. Les patientes bénéficient de cette stimulation dans l'intervalle, usuellement de 6 semaines, suivant la chirurgie et précédant la chimiothérapie. L'équipe d'Oktay traite indifféremment les patientes RH- ou RH+. La principale retenue concernant la stimulation vient des éventuels risques tumoraux liés à l'élévation de l'estradiolémie, même si celle-ci est de courte durée. Pour en limiter les éventuelles conséquences, Oktay et Al. préconisent le recours à un anti-estrogène, le tamoxifène ou à un anti-aromatase, le létrozole, pendant la stimulation (18). Dans le même esprit, le recours aux antagonistes est préféré à l'usage des agonistes, ces derniers pouvant par contre servir au déclenchement pour limiter les risques d'hyperstimulation ovarienne (19). Avec les anti-aromatases, les niveaux d'estradiolémie pendant la stimulation sont significativement plus bas sans que cela ne nuise à la qualité du recueil ovocytaire (18). Les auteurs recommandent néanmoins de déclencher sur des tailles folliculaires plus importantes, au moins 19-20 mm, comparativement aux cycles stimulés par tamoxifène (18). En France, l'utilisation du létrozole dans le cadre de stimulation ovarienne est hors-AMM et est même fortement découragée par le laboratoire qui le commercialise. Dans la série d'Oktay, aucune augmentation de l'incidence des rechutes n'a été constatée dans une large étude comparant 79 patientes ayant bénéficié d'une stimulation en vue de FIV à 136 patientes ayant décliné l'option (20).

La congélation d'ovocytes immatures ou la maturation ovocytaire in vitro, bien qu'encore très expérimentales, sont des alternatives séduisantes dans le contexte particulier du cancer du sein. En effet, toute patiente pourrait être prélevée avant la chimiothérapie, même néo-adjuvante, quels que soient les délais, sans stimulation préalable (21). Néanmoins, les chances de grossesse liées à cette technique restent incertaines voire réduites.

CONCLUSION

La meilleure maîtrise des techniques de préservation chez la femme et la collaboration croissante entre oncologues et médecins de la reproduction devrait permettre de progresser à la fois dans l'offre et la demande de ces techniques par les jeunes patientes atteintes de cancer. Chaque cancer a sa singularité de prise en charge et chaque patiente sa susceptibilité individuelle aux traitements. L'élaboration d'arbres décisionnels doit se faire avant tout en fonction de la pathologie et du protocole thérapeutique requis. Une meilleure connaissance du potentiel gonadotoxique des molécules et protocoles de chimiothérapie reste indispensable pour avancer dans ces stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, la mise en place d'un suivi systématique des paramètres de la réserve ovarienne et de la fertilité après cancer facilitera l'information aux patientes et aux médecins.

BIBLIOGRAPHIE

1/ Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. [American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients.](#) J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.

2/ Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. [Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation.](#) Hum Reprod Update. 2009 Nov-Dec;15(6):649-65. Review

3/Levi Setti PE, Albani E, Novara PV, Cesana A, Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2006 Feb;21(2):370-5.

4/ Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):277-85. Review

5/ Meirow D, Nugent D The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update. 2001 Nov-Dec;7(6):535-43. Review

6/ Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF; Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. Lancet. 2001 Jul 28;358(9278):271-6.

7/ Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. Reprod Biomed Online. 2010 Feb;20(2):280-5.

8/ Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7555-64

9/ von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Aug;284(2):427-35.

Review

10/Schmidt KT, Andersen CY; on behalf of ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet*. 2012 May 6

11/ Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(2):175-84. Review

12/ Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):803.e3-6

13/ Partridge AH, Winer EP. Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast Dis*. 2004; 21:55-64.

14/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. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1635-9.

15) Kil WJ, Ahn SD, Shin SS, Lee SW, Choi EK, Kim JH, Son BH, Ahn SH, Kim WK, Kim SB. Treatment-induced menstrual changes in very young (<35 years old) breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 96(3):245-50

16/Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update. 2009; 15(3):323-39.

17/ Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. Fertil Steril. 2011; 95(5):1535-43. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z.

18/ Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol. 2005; 23(19):4347-53

19/Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. Reprod Biomed Online. 2010; 20(6):783-8.

20/Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol. 2008 ; 26(16):2630-5.

21/Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC, Son WY, Tan SL. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. Reprod Biomed Online. 2010