

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Quatrième partie
Préservation de la fertilité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Études des résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation chez les patientes guéries de cancers

M. GRYNBERG ^{1*}, V. CONRI ², S. BRINGER ³, J.P. AYL ^{4*}
(Bondy, Bordeaux, Montpellier, Paris)

Résumé

La commission infertilité et préservation de la fertilité du CNGOF a choisi cette année la thématique de la « préservation de la fertilité féminine » comme thématique phare. Ainsi, en marge de la session spécifique à ce thème, organisée lors des Journées du Collège, une étude a été mise en place afin de connaître les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation chez les jeunes femmes ayant été traitées pour une pathologie maligne.

Mots clés : onco-fertilité, préservation de la fertilité et cancer, AMP et cancer

- 1 - Hôpital Jean Verdier - APHP - Service de médecine de la reproduction - Université Paris XIII - INSERM U1133 - Université Paris Diderot-CNRS UMR 8251 - Bondy
 - 2 - CHU de Bordeaux - Service de gynécologie chirurgicale, médicale et médecine de la reproduction - 33000 Bordeaux
 - 3 - Hôpital Lapeyronie - Service de gynécologie-obstétrique - 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier cedex 5
 - 4 - Hôpital des Diaconesses - Service de fertilité - 18 rue du Sergent Bauchat - 75012 Paris
- * Correspondance : jpha@club-internet.fr ; michael.grynberg@jvr.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

INTRODUCTION

Les avancées tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, en ce qui concerne la prise en charge des pathologies cancéreuses, ont abouti au cours des dernières années à une amélioration significative des taux de survie. Ainsi, on estime qu'aux États-Unis 9,2 % des patients diagnostiqués avec un cancer sont âgés de moins de 45 ans, dont 1,1 % ont moins de 20 ans [1]. Les taux de survie excellent, d'environ 75 %, rendant compte de l'intérêt croissant suscité par la qualité de vie des survivants notamment mis en exergue, en France, par les deux derniers « plans cancer ». En particulier pour les sujets jeunes, la qualité de vie passera pour une grande majorité par la capacité à pouvoir accéder à la parentalité avec leurs propres gamètes.

I. LA SURVIE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER

Bien que l'incidence des cancers chez les femmes jeunes ait augmenté régulièrement de 1 % par an au cours des 15 dernières années, la mortalité dans cette population a été diminuée de 1 à 2 % tous les ans au cours de la même période [2, 3]. Ainsi, on estime qu'en France 7 000 patientes de moins de 50 ans se voient annuellement diagnostiquer un cancer. Pour la plupart d'entre elles, les traitements nécessaires à leur guérison altéreront le potentiel de fertilité, notamment en raison de leur gonadotoxicité.

Parallèlement à ces perturbations du potentiel de fertilité qui peuvent aller de l'infertilité à la ménopause précoce, la perte de la fonction ovarienne va avoir un effet sur la densité minérale osseuse, le système cardiovasculaire, le système cérébral et sur le bien-être global

des patientes, ce qui par conséquent va considérablement altérer la qualité de vie des survivantes [4].

II. IMPACT DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX SUR LA FONCTION OVARIENNE

Le développement de l'ovaire humain est caractérisé par un pic de cellules germinales obtenu durant la période anténatale avec 5 millions de follicules primordiaux à 5 mois de vie *in utero*. À la naissance 80 % de ces ovocytes ont été perdus et seuls 300 000 à 500 000 de ces cellules restent disponibles à la puberté. Ainsi 400 à 500 ovocytes seront candidats à l'ovulation au cours des 35 à 40 ans qui marqueront la vie reproductive féminine, les autres cellules germinales étant détruites. Parallèlement, avec le vieillissement ovarien, le potentiel de fertilité va diminuer en rapport avec une altération qualitative des ovocytes en particulier après l'âge de 35 ans [5].

La baisse de la fertilité induite par la chimiothérapie passe par la toxicité ovarienne, la chimiothérapie n'induisant pas d'anomalie au niveau utérin [6], ni hypophysaire. L'unité fonctionnelle ovarienne est constituée de cellules produisant des hormones sexuelles stéroïdiennes (cellules de la granulosa, cellules thécales) et de cellules germinales destinées à devenir des ovocytes. Étant donné l'interdépendance entre ces deux types cellulaires, les altérations touchant soit les cellules endocrines, soit les cellules germinales pourront être responsables à la fois de la perte de la fonction endocrine et de la fonction reproductive [7, 8]. Cette toxicité ovarienne est dose dépendante. Elle varie également selon l'âge, le schéma thérapeutique et le statut folliculaire ovarien de base. Dans les chimiothérapies fréquemment utilisées en oncopédiatrie, les agents connus pour leur toxicité gonadique sont les alkylants (cyclo/ifosfamide, chlorambucil, procarbazine, busulfan, melphalan), et les nitroso-urées (iomustine, carmustine).

Les études ont montré que l'incidence de l'insuffisance ovarienne aiguë chez des patientes ayant survécu à un cancer dans l'enfance variait entre 6,3 et 12 % avec un risque de ménopause précoce avant l'âge de 40 ans [8-10].

La majorité des données actuellement disponibles sur la fonction ovarienne chez les patientes ayant été traitées pour un cancer dans l'enfance ou à un âge relativement jeunes se sont principalement intéressées à la reprise de cycles menstruels. Malheureusement, ce

marqueur est extrêmement tardif et à n'en pas douter il sous-estime les patientes ayant déjà des altérations de leur fertilité en dépit d'une récupération de cycles menstruels plus ou moins réguliers. En effet, la récupération de cycles menstruels ne garantit pas une ovulation de qualité avec une qualité ovocytaire optimale qui pourra permettre l'obtention d'une grossesse.

En effet, au moins 40 % des patientes de plus de 35 ans qui récupèrent des cycles menstruels après traitement anti-cancéreux présentent une infertilité, et ce taux est de 25 % chez les patientes de plus de 30 ans [11].

Au cours des dernières années, les travaux s'intéressent à des marqueurs plus précis du fonctionnement ovarien, notamment les biomarqueurs d'évaluation du statut folliculaire ovarien. Cependant, aussi bien les dosages de FSH, d'hormone anti-müllérienne sérique que le compte folliculaire antral ne permettent pas de prédire la fertilité.

III. FERTILITÉ CHEZ LES SURVIVANTES DU CANCER

La capacité de concevoir pour une patiente ayant survécu à un cancer passera par une réserve ovarienne suffisante, un axe hypothalamo-hypophysogonadique fonctionnel et un utérus présentant des capacités d'implantation et de développement d'un fœtus. Cependant, le cancer ainsi que ces traitements pourront potentiellement altérer tous les organes et toutes les étapes nécessaires au maintien d'un potentiel de fertilité. Il est actuellement extrêmement complexe de donner une estimation du risque d'infertilité ou d'insuffisance ovarienne prématurée pour une patiente donnée. Si la réserve ovarienne de base constitue un des principaux facteurs, la sensibilité propre de chaque patiente à la chimiothérapie pourra engendrer des altérations plus ou moins importantes de la fonction ovarienne finale. Par ailleurs, la radiothérapie pourra non seulement impacter sur le fonctionnement ovarien mais également sur l'utérus.

Parmi les patientes restées fertiles à l'issue du traitement anti-cancéreux, les grossesses sont à considérer à risque tant d'un point de vue fœtal que maternel.

Nombreuses sont les études qui ont montré que l'infertilité altérait significativement la qualité de vie des patientes survivantes du cancer. En particulier, les femmes devant initier un traitement anti-cancéreux voient souvent l'infertilité comme une double peine venant s'ajouter au

cancer lui-même. Malgré tout, les problèmes relatifs à la perte de la fertilité secondaire aux traitements anti-cancéreux ont pendant longtemps été négligés. En effet, pour les oncologues la priorité était d'assurer l'optimisation du traitement de leurs patientes sans nécessairement s'enquérir de leur futur potentiel de reproduction. Cependant, les progrès thérapeutiques doivent désormais faire s'envisager des conseils en onco-fertilité avant l'initiation de tout traitement anti-cancéreux potentiellement gonadotoxique. En effet, l'apparition des techniques de préservation de fertilité doit désormais faire systématiquement discuter la mise en place de telles mesures chez toutes patientes jeunes atteintes de pathologie cancéreuse. Il est impératif que tant les oncologues que les gynécologues aient conscience des effets indésirables des traitements anti-cancéreux sur la fertilité et de leur impact sur la vie future des survivantes.

IV. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ DES PATIENTES GUÉRIES DE CANCERS

Malgré le développement de l'onco-fertilité, nombreuses sont les patientes qui n'ont pas eu la possibilité d'accéder à ces techniques. En conséquence, encore un grand nombre de patientes viendront consulter dans le service de médecine de la reproduction pour des infertilités après traitement anti-cancéreux. Il n'y a actuellement quasiment aucune donnée disponible sur les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) dans cette population de patientes. Un certain nombre de travaux ont montré que les femmes ayant reçu un traitement systémique pour guérir leur cancer présentaient, comparativement à celles qui avaient bénéficié d'une thérapie locale, une réponse à la stimulation ovarienne et des taux de grossesse diminués [12]. Seule une étude américaine s'est récemment intéressée aux résultats de l'AMP chez les survivantes du cancer en les comparant à ceux d'un groupe de patientes infertiles indemnes de toute pathologie maligne. Il était rapporté que les survivantes de pathologie cancéreuse recevaient des doses plus importantes de gonadotrophines exogènes avec un pic d'estradiol sérique significativement plus bas en fin de stimulation et finalement moins d'ovocytes et d'embryons obtenus. Par ailleurs, les taux d'annulation de cycles étaient plus importants et les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes étaient plus de trois fois moindres chez ces patientes traitées pour cancer [13].

Le peu de données disponibles pour cette population nous a fait proposer à la commission d'infertilité et préservation de fertilité du CNGOF la réalisation d'une étude basée sur un questionnaire visant à tenter de voir le nombre de patientes prises en charge en infertilité après traitement anti-cancéreux et les résultats des techniques proposées.

Pour ce faire, un questionnaire a été élaboré par un groupe d'experts au sein de la commission infécondité et préservation de la fertilité du CNGOF. Les résultats de l'étude seront communiqués lors de la session « préservation de la fertilité » des Journées du Collège.

Bibliographie

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
- [2] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH *et al*. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
- [3] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results. SEER 9. Fast Stats. seer.cancer.gov/faststats/selections.php?. Accessed June 20, 2013.
- [4] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376:911-21.
- [5] Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-46.
- [6] Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;(34):64-8.
- [7] Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999 juil; 33(1):2-8.
- [8] Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;(34):25-7.
- [9] Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P *et al*. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723-28.
- [10] Sklar CA, Mertens AC, Mitby P *et al*. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890-96.
- [11] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP *et al*. Acute ovarian failure underestimates agespecific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012;118:1933-39.
- [12] Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV. *In vitro* fertilization for cancer patients and survivors. *Fertil Steril* 2001;75:705-10.
- [13] Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES *et al*. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2013; 14(9):873-81.