

Impact des traitements médicaux du cancer sur la fertilité. Prédiction de la fonction ovarienne après traitement

N. CHABBERT-BUFFET ^{1a}*, B. BOQUET ^{1a}, E. MATHIEU D'ARGENT ^{1a},
L. SELLERET ^{1a}, J. GLIGOROV ^{1b}, V. DE LAROUZIÈRE ^{1c}, R. ROUZIER ^{1a},
C. POIROT ^{1c}, E. DARAI ^{1a}, J.M. ANTOINE ^{1a}, S. UZAN ^{1a}
(Paris)

Résumé

La prédiction du risque d'infertilité chimio-induite repose essentiellement sur l'âge au moment du traitement et sur le type de traitement.

Le critère d'évaluation principal a longtemps été l'aménorrhée post-chimiothérapie, des marqueurs de la réserve ovarienne définis dans d'autres contextes, ainsi que de potentiels cofacteurs de risque d'insuffisance ovarienne qui sont en cours d'évaluation dans ce contexte spécifique. Les données en termes de prédiction des chances de grossesse restent rares.

Mots clés : chimiothérapie, âge, réserve ovarienne, hormonothérapie, insuffisance ovarienne, aménorrhée, infertilité

1 - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

a - Service de gynécologie-obstétrique - Médecine de la reproduction - Centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire - Unité d'AMP

b - Service d'oncologie médicale

c - Laboratoire d'AMP - Service d'histologie et biologie tumorale

Correspondance : nathalie.chabbert-buffet@tnn.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

En France depuis décembre 2010, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a recommandé « d'adresser chaque patient(e) à un centre référent qui évaluera au mieux les différentes possibilités de préservation de la fertilité masculine et féminine ». Les femmes de moins de 40 ans sont désormais donc, en principe, systématiquement adressées à un spécialiste de la fertilité avant une prise en charge incluant des traitements gonadotoxiques, pour information et éventuellement proposition de prise en charge en préservation de la fertilité.

Lors de ces consultations, l'exposé des résultats actuels de la préservation de fertilité étonne souvent les couples qui les trouvent médiocres. Remise en perspective avec la fertilité spontanée (mal connue des couples en général), la congélation embryonnaire reprend du galon, les autres techniques (cryopréservation ovocytaire après stimulation ovarienne ou maturation *in vitro*, ou a fortiori cryoconservation de cortex) inquiètent parfois.

Dans l'autre bras de la balance se trouvent les risques des procédures de préservation gamétique bien sûr, mais aussi l'impact attendu du traitement gonadotoxique, « le risque de ne pas pouvoir concevoir plus tard ».

Peu d'études évaluent l'impact direct des traitements gonadotoxiques en se basant sur des critères robustes tels que le nombre d'enfants nés après ces traitements [1]. Dans ces études, les motifs d'absence de maternité sont divers et parfois mal individualisés. Les études disponibles rapportent essentiellement les taux d'aménorrhée en fonction du type de traitement et/ou de l'âge, les plus récentes effectuent une corrélation entre aménorrhée chimio-induite et marqueurs de la réserve ovarienne, post-chimiothérapie ou pré-chimiothérapie.

En France, l'étude OBAMA (Ovarian reserve in breast cancer, Assessment with AMH) vient de se terminer à St-Louis et a évalué la corrélation entre taux d'AMH pré-chimiothérapie et naissances après traitement. Les études IROCHIM (APHP Ile-de-France et IGR) et RESOVA (PHRC national mené à Nantes en collaboration avec les CRLC) sont en cours.

1. LA RÉSERVE OVARIENNE

La fertilité chez la femme dépend du stock des follicules primordiaux disponibles qui constituent la réserve ovarienne. D'après les nombreux travaux de Gougeon et Mc Gee [2-4], le processus de l'ovogénèse débute avant la naissance, avec un nombre maximal d'ovocytes primordiaux (6 à 7 millions) vers la 20^e semaine de gestation. Ce nombre diminue rapidement pour n'être que d'1 à 2 millions à la naissance et seulement 3 à 400 000 à la puberté. Après la puberté, à chaque cycle menstruel, un groupe de follicules est recruté mais un seul deviendra dominant et les autres disparaîtront, ce qui réduira d'autant le capital. À 38 ans en moyenne, dès que le nombre de follicules primordiaux passe la barre des 25 000, la décroissance se fait plus rapidement [5]. À la ménopause, le stock de follicules primordiaux est de 1 000. L'atrésie folliculaire, responsable de cette décroissance continue du nombre de follicules a pour mécanisme moléculaire l'apoptose, génétiquement programmée.

Les follicules primordiaux (de réserve) initient leur croissance de façon indépendante des gonadotrophines. Ils évoluent en follicules pré-antraux et antraux, sensibles aux gonadotrophines. Une fois la sélection faite, une phase de maturation aboutit au follicule de de Graff, pré-ovulatoire après apoptose des autres follicules.

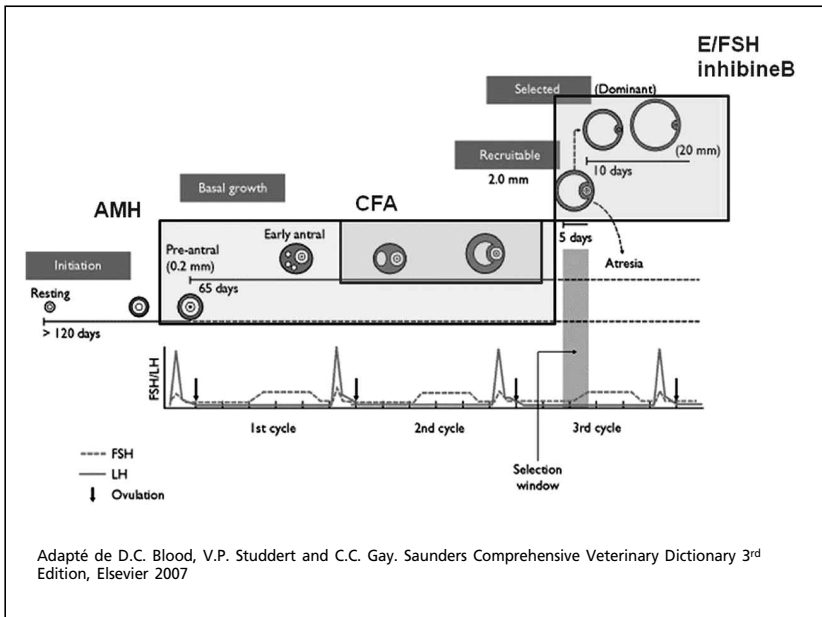
Deux types principaux de facteurs sont impliqués dans la décroissance folliculaire : les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. La chimiothérapie peut être considérée comme un facteur environnemental venant moduler un terrain génétique donné. Le tabagisme (actif et passif) est un autre de ces facteurs [6, 7] et doit être signalé aux patientes, même si son impact est mineur par rapport à la chimiothérapie au même titre que d'autres cofacteurs environnementaux revus plus loin.

2. MOYENS D'ÉVALUATION DE LA RÉSERVE OVARIENNE

Comme Broekmans l'a résumé, le vieillissement ovarien s'exprime de manière clinique, hormonale et échographique [8].

L'âge et la modification des cycles sont des moyens, imparfaits et tardifs respectivement, d'évaluation de cette réserve. Des marqueurs jusque-là évalués ou utilisés dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation : dosage de la FSH, de l'inhibine B, de l'estradiolémie et de l'hormone anti-müllérienne (AMH), ont été plus récemment proposés. Ces critères ont été définis comme pouvant prédire (avec plus ou moins de précision) les chances de succès d'une procédure d'AMP au sein d'un couple infertile. Ce succès a longtemps été exprimé en taux de grossesses cliniques par transfert d'embryon (par exemple) pour un centre donné. L'utilisation du critère taux de naissance vivante au sein d'un couple donné est plus récente.

Figure 1 - Évaluation de la réserve ovarienne



L'AMH est un peptide gonadique de la famille du TGF- β sécrété par le testicule fœtal et responsable de la régression des structures müllériennes, mais aussi par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux. Son dosage est désormais couramment utilisé en association avec un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques pour sélectionner les couples éligibles aux procédures d'AMP [9]. Pris isolément, son intérêt est plus limité et des grossesses survenues chez les femmes infertiles avec AMH indétectables sont décrites [10]. Il n'existe pas dans la littérature de données permettant de corrélérer les taux d'AMH et le taux de naissance [11].

Le compte des follicules antraux (CFA), qui consiste en la visualisation directe des follicules antraux à l'échographie ovarienne par voie vaginale en début de phase folliculaire [12], est un autre critère d'évaluation ; il est lié à la valeur de l'AMH [13].

Dernièrement, un travail a mis en évidence pour la première fois la corrélation entre l'âge, l'AMH, le CFA et le décompte des follicules primordiaux sur coupe histologique chez 42 patientes devant avoir une ovariectomie pour une pathologie bénigne. Les auteurs retrouvent une corrélation significative entre follicules primordiaux et l'AMH ($r = 0,72$ $p < 0,0001$) d'une part, et entre follicules primordiaux et CFA ($r = 0,78$ $p < 0,0001$) [14] d'autre part.

Selon ce travail et d'autres, les taux de FSH et d'estradiol sont mal corrélés à la réserve ovarienne, ce qui rend ces deux marqueurs de peu d'intérêt, ce d'autant qu'ils fluctuent au fil du cycle et ne sont donc pas aisément utilisables en particulier dans le contexte d'urgence de l'oncofertilité.

Les inhibines ont un temps été considérées comme des marqueurs de la réserve ovarienne. De nombreuses données de la littérature sont venues infirmer cette hypothèse [15].

3. Y A-T-IL DES FACTEURS INFLUENÇANT L'ÉVALUATION DE LA RÉSERVE OVARIENNE ?

3.a. La technique

La mesure du CFA nécessite une approche rigoureuse utilisant des sondes de haute résolution, et comptant tous les follicules de 2 à 10 mm (valeur moyenne du diamètre mesuré sur deux sections) en coupe

longitudinale et antéropostérieure. Elle est associée à la mesure du volume ovarien [16, 17]. L'apparition des techniques 3D pourrait augmenter l'intérêt de cette mesure.

Les dosages d'AMH par « radioimmunoassay » ont longtemps été disponibles auprès de deux fournisseurs principaux et des difficultés dans la comparaison des résultats ont existé. Depuis quelques années, un seul et même fournisseur existe, rendant plus homogènes les données [18].

3.b. L'âge au moment du prélèvement

L'âge au moment du prélèvement a bien sûr une influence majeure.

L'évolution des taux d'estradiol et celle de FSH ne sont pas parallèles, les taux de FSH s'élevant progressivement et tardivement alors que les taux d'estradiol à J3 sont élevés en phase d'épuisement folliculaire avant de s'effondrer.

L'évolution des taux d'AMH n'est pas linéaire comme le montre le travail récent de Kelsey *et al.* [19]. Des « abaques » sont disponibles dorénavant grâce à ce travail.

3.c. Le moment du cycle ou les traitements en cours

Les anomalies des cycles sont fréquentes lors de la prise en charge du cancer avant tout traitement mais aussi sous chimiothérapie, une aménorrhée pouvant survenir spontanément ou du fait de l'association parfois proposée avec les analogues de la GnRH. Le tamoxifène peut induire en lui-même une aménorrhée.

Les dosages de FSH et d'estradiol sont éminemment variables en fonction du moment du cycle. Des traitements antigonadotropes en cours les rendent inexploitable. Enfin chez les femmes sous tamoxifène, l'apparition de la ménopause au cours de ce traitement ne s'accompagne pas constamment de l'élévation de la FSH [20-22].

Le dosage d'AMH n'est pas influencé par la contraception hormonale (œstroprogestative, anneau vaginal ou contraception orale), ni par le jour du cycle [12, 23-25]. Une petite diminution au moment de l'ovulation a été décrite mais cette différence est inférieure à la variation inter-cycle [26]. De même, l'AMH est indépendante de la FSH et d'un traitement agoniste de la GnRH prescrit moins de 6 mois [27]. En outre, elle ne varie pas en cas de grossesse [28].

L'évaluation du CFA est modifiée au fil du cycle [29] mais aussi en cas de traitement prolongé par les analogues de la GnRH, qui entraînent une atrophie ovarienne importante. Les données concernant l'impact d'une contraception hormonale sur le CFA sont rares et suggèrent que celui-ci est diminué pendant la période interplaquette [30]. Le principal facteur de variation de cette technique échographique est lié à l'opérateur.

3.d. L'impact du cancer en cours d'évolution

Les hommes présentant un cancer présentent plus fréquemment une altération de la spermatogenèse avant tout traitement gonadotoxique. Les données récentes de Das *et al.* [31] n'ont pas retrouvé cette même notion dans une cohorte de 41 femmes dont la moitié présentaient une hémopathie maligne. La réserve ovarienne (évaluée sur le CFA et la FSH) n'était pas spécifiquement altérée chez les femmes atteintes par rapport à un groupe contrôle apparié pour l'âge.

3.e. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK est une anomalie ovarienne fréquente pouvant toucher une femme sur 10, voire plus dans certaines populations. L'AMH des femmes présentant un SOPK et le CFA sont très élevés de manière corrélée avec la sévérité de ce syndrome [32].

Les mécanismes d'élévation de l'AMH pourraient faire intervenir les taux de LH élevés, ou l'hyperinsulinisme notamment. Ils sont également corrélés au poids. Les patientes présentant un SOPK ne sont pas ménopausées significativement plus tôt que les femmes normo-ovulantes dans la seule étude ayant spécifiquement évalué ce point [32]. Ce travail a montré également que le taux d'AMH décline plus vite chez les femmes ayant un SPOK. Le taux d'AMH doit donc être interprété avec précaution chez les femmes jeunes, en particulier avant 30 ans. En particulier l'évaluation du BMI et la présence d'un SOPK sont cruciales.

3.f. Marqueurs génétiques

Les mécanismes d'épuisement de la réserve ovarienne sont encore très imparfaitement compris. Toutefois les facteurs génétiques semblent

jouer un rôle important, et différentes études de cohortes de couples mère-fille, jumelles ou sœurs l'ont démontré. L'âge de survenue de la ménopause est resté constant au cours des siècles, et il est stable au sein d'une même famille, de mère en fille. Les études de liaison entre âge de la ménopause et gènes candidats chez des femmes présentant une ménopause précoce (c'est-à-dire avant 40 ans) ont permis de décrire des délétions, mutations ou polymorphismes de gènes candidats tels que GDF9, BMP15 and FOXL2 [33].

Ainsi, on estime que l'héritabilité de la ménopause varie de 31 à 87 % selon les études [34]. Ces chiffres très variables pourraient s'expliquer par la complexité des mécanismes génétiques mis en jeu et par les interactions avec l'environnement, notamment les phénomènes épigénétiques

Les études disponibles sont de trois types : étude de liaison pan-génomique, études d'association pan-génomique et approches de type gène candidat.

Les études de liaison pan-génomique [35, 36] ont permis d'identifier les régions 9q21.3 (qui comportent la région codant pour un gène de la famille BCL2 impliqué dans l'apoptose) et Xp21.3 (associées au risque de ménopause précoce et avancée) ainsi que des régions des chromosomes 8 (à 26 cM, proche du locus codant pour la GnRH), 16 (à 11 cM) et 11 (à 113 cM).

Des études d'association pan-génomique ont identifié des SNPs significatifs dans les régions suivantes 19q13.4, 20p12.3, 5q35.2, 2, 13q3.4, 6p24.2 [34]. Enfin, différents gènes impliqués dans le fonctionnement folliculaire (gène de l'aromatase du récepteur bêta de l'estradiol, du récepteur de l'AMH), dans le fonctionnement vasculaire (allèles mineurs des facteurs V et VII de la coagulation, gène de l'apolipoprotéine E), et divers autres ont été mis en relation avec l'âge de la ménopause dans des études de gènes candidats [34]. Nejat *et al.* ont décrit récemment [37] une corrélation entre une diminution de la réserve ovarienne et le groupe sanguin O alors que le groupe sanguin A semble associé à une moindre fréquence de diminution de la réserve ovarienne dans une cohorte de 544 femmes infertiles. Pour l'ensemble de ces données, on constate soit une absence de confirmation par d'autres études, soit une absence de duplication des résultats. De plus, les concordances de résultats des différentes études sont absentes ou limitées.

3.g. Facteurs environnementaux

Le tabagisme, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool et la parité ont également montré un effet sur l'âge de survenue de la ménopause, celui-ci reste néanmoins limité en amplitude (tabac) voire inexistant (parité) [38, 39].

4. L'IMPACT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Tous les agents utilisés pour la chimiothérapie détruisent les follicules en croissance. Certains détruisent également des follicules primordiaux en fonction des produits, de la dose cumulée reçue et de l'âge lors du traitement, avec de grandes variations individuelles.

L'impact des chimiothérapies sur la fertilité est évalué en fonction du taux d'aménorrhée et peu d'études évaluent les marqueurs de la réserve ovarienne. Cet impact est fonction de l'âge de la patiente et du type de chimiothérapie.

4.a. L'âge lors du traitement

Pour les chimiothérapies non systématiquement stérilisantes, le risque est dépendant de l'âge : il augmente fortement avec ce dernier. Il est faible avant 12 ans car à cet âge, la jeune fille possède une importante réserve folliculaire. Il devient important après 30 ans. Ainsi, une malade de plus de 40 ans traitée pour cancer du sein a environ 70 % de risque de subir une castration chimique et l'aménorrhée qui s'ensuit, dans environ 80 % des cas, risque d'être définitive. Au contraire, pour les femmes âgées de moins de 30 ans, le risque de perturbation des cycles après traitement du cancer du sein n'est que d'environ un tiers, et si une aménorrhée survient, elle a moins de 20 % de risque d'être définitive. La précocité du retour des règles est un premier bon signe [40-43].

4.b. Type de chimiothérapie

Tous les traitements de chimiothérapie détruisent les follicules en croissance. Certains traitements détruisent en plus les follicules

primordiaux : alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, busulphan) et procarbazine, cytosine arabinoside, nitro-urées.

Le tableau 1 résume le niveau de risque d'insuffisance ovarienne (aménorrhée) après traitement [40] en fonction du schéma thérapeutique, tel que les patientes peuvent le trouver sur internet...

Tableau 1 - Différentes drogues gonadotoxiques, d'après Sonmezer

Risque élevé > 80 %	Risque intermédiaire	Risque faible < 20 %
Cyclophosphamide Ifosfamide Chlorméthine Busulfan Melphalan Procarbazine Chlorambucil	Cisplatine Carboplatine Doxorubicine	Vincristine Méthotrexate Dactinomycine Bléomycine Mercaptopurine Vinblastine

Le tableau 2 précise le risque d'aménorrhée engendré par différents types de protocoles de chimiothérapie communément utilisés dans le traitement du cancer du sein et permet d'évaluer le risque en fonction de l'âge [41], données également accessibles librement sur internet.

Concernant les taxanes, les travaux de Fournier [44] ne retrouvent pas plus d'aménorrhée chimio-induite chez les femmes de moins de 40 ans recevant de façon séquentielle anthracycline et taxanes (13 %) que chez celles recevant une chimiothérapie sans taxane. Dans une étude rétrospective [42], 64 % de femmes ayant reçu AC puis taxanes présentaient une aménorrhée chimio-induite (IC à 95 % = 55-72 %) contre 55 % lorsqu'elles ne recevaient pas de taxane (IC à 95% = 43-66 %). L'aménorrhée chimio-induite était comparable dans les deux groupes avec et sans taxane (RR de 1,9 ; 95 % IC = 1,0 à 3,5 ; p = 0,05) ainsi que sa réversibilité à l'arrêt du traitement (p = 0,36). Berlière [43] a étudié l'incidence et la durée de l'aménorrhée induite par deux protocoles de chimiothérapie : 6 cycles de 5-fluoro-uracile, épirubicine et cyclophosphamide (6FEC) et 3 cycles de FEC suivis de 3 cycles de docétaxel (3FEC/3D). Dans le sous-groupe de patientes de moins de 40 ans, l'ajout d'un taxane est associé à une augmentation d'incidence de l'aménorrhée chimio-induite (61 % *versus* 44 %, p > 0,05). Cependant, les écarts entre le bras du protocole (3FEC/3D et 6FEC) disparaissent dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie, 71,4 % contre 72 % (p > 0,05). L'ajout de taxanes ne semble donc pas influencer de façon durable la durée l'aménorrhée.

Tableau 2 - Gonadotoxicité des principales chimiothérapies pour le cancer du sein, d'après Lee

Risque d'aménorrhée	Traitements en cause
Risque élevé > 80 %	Plus de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC
Risque intermédiaire : 20-80 %	Moins de 40 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Plus de 40 ans : 4 cycles FAC, AC
Risque faible < 20 %	Moins de 30 ans : 6 cycles CMF, FAC, FEC Moins de 40 ans : 4 cycles FAC, AC
Pas de risque	MF
Risque non évalué	Taxanes Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)
C : cyclophosphamide ; M : méthotrexate ; F : 5-fluoro-uracyl ; E : epirubicine ; A : doxorubicine	

4.c. Effets des traitements en fonction de l'âge

L'effet des traitements, en fonction de l'âge, est bien décrit par Petrek au cours de 45 mois [45]. Dans ce travail, l'âge de 35 ans est la frontière nette au-delà de laquelle le risque d'aménorrhée est significativement élevé.

Goodwin *et al.* ont évalué les taux d'aménorrhée chimio-induite sur 1 an chez des patientes recevant de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie ou les 2 [46]. Les résultats confirment l'augmentation du risque d'aménorrhée chez les femmes recevant une chimiothérapie de manière croissante avec l'âge. Le risque est plus élevé chez les femmes recevant du tamoxifène mais cette étude a un recul limité ne permettant pas de savoir l'évolution après arrêt du tamoxifène, qui peut induire lui-même une aménorrhée.

4.d. Marqueurs de la réserve ovarienne avant et en cours de chimiothérapie

La régénération des follicules primordiaux après une chimiothérapie a été étudiée dans un modèle de xéno greffe humaine ovarienne [47]. Du tissu ovarien foetal humain a été xéno greffé à des souris immuno-déficientes. Les animaux ont été ou non (contrôle) traités par du cyclophosphamide (CY). Les greffes ont été recueillies de 12 à 72 heures après la chimiothérapie. La densité des follicules primordiaux a été comparée avec celles des contrôles. Le nombre des follicules

primordiaux a fortement diminué jusqu'à 48 heures après l'injection de chimiothérapie. Cependant, il y a eu une reprise du nombre de follicules primordiaux à 72 heures, suggérant la possibilité d'une récupération à partir de tissu ovarien très jeune.

Anders [48] a étudié les marqueurs biochimiques chez des patientes avant chimiothérapie et après chimiothérapie. Les patientes et les femmes préménopausées dont l'incidence de la chimiothérapie prévoyait un risque $\geq 25\%$ d'aménorrhée ont été évaluées. La FSH, l'estradiol, l'inhibine A et B, l'AMH et la qualité de vie ont été évalués de façon prospective pré-, post-, 6 mois et 1 an après la chimiothérapie, de même que la corrélation avec les menstruations et l'état général. L'aménorrhée chimio-induite a été définie comme une absence de règles un an après la chimiothérapie. Quarante-quatre femmes ont été évaluées au moment de l'analyse. La médiane de l'AMH est plus faible chez les femmes avec aménorrhée chimio-induite (0,16 *versus* 1,09 ng/ml, $p = 0,02$) en pré-chimiothérapie. Le risque de l'aménorrhée chimio-induite a augmenté chez les femmes à « basses AMH » en pré-chimiothérapie (RR = 1,83, $p = 0,05$). Parmi les femmes dont les valeurs d'AMH étaient sous la médiane en pré-chimiothérapie, l'incidence de l'aménorrhée chimio-induite a été de 87,5 %. Les résultats indiquent que les femmes bénéficiant d'une chimiothérapie dont l'AMH est plus faible souffrent d'aménorrhée chimio-induite, et ces valeurs peuvent être un facteur prédictif de l'aménorrhée chimio-induite dans le cadre du cancer du sein.

Lors d'un travail étudiant la cinétique de l'AMH au cours d'une chimiothérapie dans un contexte de lymphome [49], Decanter *et al.* ont comparé deux régimes de chimiothérapie et montré que les taux d'AMH chutent rapidement après le début de la chimiothérapie et récupèrent avec certains protocoles alors qu'ils restent bas avec d'autres. Ces observations pourraient permettre d'analyser les différentes toxicités ovariennes des protocoles de chimiothérapie. Cette étude ne rapportait toutefois pas l'évolution à moyen terme de la réserve ovarienne. La corrélation avec la cinétique de l'AMH ne dépendait pas du niveau de base mais du type de traitement.

L'étude prospective de Lutchman Singh [50] a évalué les paramètres biochimiques et biophysiques de la réserve ovarienne effectués simultanément chez des jeunes femmes atteintes du cancer du sein, (âgées de 22 à 42 ans) normalement réglées et des témoins appariés en âge. Des différences significatives ont été trouvées pour la FSH, l'AMH et le CFA entre les patientes venant d'avoir une chimiothérapie et celles en pré-chimiothérapie et le groupe contrôle. Au niveau prospectif, des

différences significatives ont été mises en évidence mais sur des effectifs très réduits.

Lie Fong *et al.* ont également décrit une diminution des taux d'AMH après chimiothérapie [51, 52]. L'étude de Yu [53] n'a pas permis de corrélérer les taux d'AMH préthérapeutiques ou leur cinétique au cours de la chimiothérapie au risque d'insuffisance ovarienne à 12 mois chez 26 femmes de 27 à 40 ans traitées pour cancer du sein.

L'étude récente d'Anderson [54] a inclus 44 femmes traitées pour cancer du sein et a corrélié les marqueurs de la réserve ovarienne, l'âge et la fonction ovarienne à 5 ans. Pour ces auteurs, seul le dosage préthérapeutique d'AMH permettait de prédire le risque d'IOP.

5. L'IMPACT DE L'HORMONOTHÉRAPIE

En préménopause, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène. La durée de traitement est de 5 ans. Le temps qui passe est source de diminution de la fertilité, a fortiori après 35 ans, lors de la phase de décroissance folliculaire rapide ou avant cet âge si la réserve ovarienne a été altérée par une chimiothérapie par exemple. Il n'a pas été décrit d'impact direct du tamoxifène sur la réserve ovarienne.

CONCLUSION

La prédiction de la fertilité après cancer reste un exercice extrêmement périlleux aujourd'hui. L'âge de prise en charge reste un excellent critère de prédiction. Le type de traitement a essentiellement été évalué pour définir le risque d'aménorrhée, bien au-delà donc du risque d'infertilité. Les marqueurs biologiques (AMH) et radiologiques (CFA) de réserve ovarienne ne semblent pas aujourd'hui, compte tenu des données disponibles, permettre de prédire les chances de grossesse après chimiothérapie. Les facteurs génétiques sont encore insuffisamment connus. Les facteurs environnementaux tels que le tabagisme semblent jouer un rôle mineur. Dans ces conditions, une information loyale doit être fournie et les procédures de cryopréservation offertes aux couples doivent être dépourvues d'impact sur la réserve ovarienne si la chimiothérapie n'est pas à coup sûr stérilisante.

Bibliographie

- [1] Gerber B, Dieterich M, Muller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- [2] Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996;17:121-55.
- [3] McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews* 2000;21:200-14.
- [4] Faddy M, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction* 1992;7:1342-6.
- [5] Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997;59:349-63.
- [6] Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000;35:3-9.
- [7] Fleming LE, Levis S, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Wilkinson JD *et al*. Earlier age at menopause, work, and tobacco smoke exposure. *Menopause* New York, NY 2008; 15:1103-8.
- [8] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews* 2009;30:465-93.
- [9] Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyper-stimulation. *Human Reproduction* 2003;18:328-32.
- [10] Fraise T. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertility and Sterility* 2008;89:723.e9-e11.
- [11] Loh J, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone--is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum Reprod* 2011 Aug 16 (sous presse).
- [12] Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH *et al*. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and sterility* 2005;83:979-87.
- [13] Broer SL MB, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility* 2009;91:705-14.
- [14] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertility and Sterility* 2011;95:170-5.
- [15] Robertson DM. Inhibins and activins in blood: predictors of female reproductive health? *Mol Cell Endocrinol* 2011.
- [16] Johnson NP, Bagrie EM, Coomarasamy A, Bhattacharya S, Shelling AN, Jessop S *et al*. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International systematic collaboration of ovarian reserve evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. *BJOG* 2006;113:1472-80.
- [17] Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. Current opinion in obstetrics & gynecology 2004;16:231-7.
- [18] Taieb J, Belville C, Coussieu C, Guibourdenche J, Picard JY, Di clemente N. Two immunoassays for antimüllerian hormone measurement: analytical and clinical performances. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008;66:537-47.
- [19] Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011; 6:e22024.
- [20] Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Sioulas V, Rizos D, Caramalis G *et al*. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005;50:321-30.
- [21] Harper-Wynne CL, Sacks NP, Shenton K, MacNeill FA, Sauven P, Laidlaw IJ *et al*. Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1026-35.
- [22] Lasco A, Cannavo S, Gaudio A, Morabito N, Basile G, Nicita-Mauro V *et al*. Effects of long-lasting raloxifene treatment on

serum prolactin and gonadotropin levels in postmenopausal women. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2002;147:461-5.

[23] Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003;18:323-7.

[24] Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH *et al.* Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17:3065-71.

[25] Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertility and sterility* 2006; 86:1515-7.

[26] Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, Deziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertility and Sterility* 2008;90:395-400.

[27] Anderson R, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reproduction* 2006;21:2583-92.

[28] Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, Deziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertility and Sterility* 2009;91:226-30.

[29] Ferte-Delbende C, Cateau-Jonard S, Barriere P, Dewailly D. Evaluation of the ovarian reserve. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;39:S27-33.

[30] Van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JWR, Schats R, van Leeuwen FE *et al.* Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Hum Reprod* 2010;25:1520-7.

[31] Das M, Shehata F, Moria A, Holzer H, Son WY, Tulandi T. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. *Fertil Steril* 2011;96:122-5.

[32] Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M,

Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod* 2010;25:1775-81.

[33] Laisse P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttann F, Ritvos O, Aittomaki K *et al.* Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2006;154:739-44.

[34] Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BC, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:364-77.

[35] Van Asselt KM, Kok HS, Putter H, Wijmenga C, Peeters PH, van der Schouw YT *et al.* Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative trait loci influencing variation in human menopausal age. *American Journal of Human Genetics* 2004;74:444-53.

[36] Murabito JM, Yang Q, Fox CS, Cupples LA. Genome-wide linkage analysis to age at natural menopause in a community-based sample: the Framingham heart study. *Fertil Steril* 2005;84:1674-9.

[37] Nejat EJ, Jindal S, Berger D, Buyuk E, Lalioti M, Pal L. Implications of blood type for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2011;26:2513-7.

[38] Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005;11:483-93.

[39] Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic review. *Maturitas* 2008;61:287-98.

[40] Sonmezer M, Oktay, K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist* 2006;11:422-34.

[41] Lee SJ. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2917-31.

[42] Tham Y, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30:126-32.

[43] Berliere M, Dalenc F, Malingret N,

- Vindevogel A, Piette P, Roche H *et al.* Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008;8:56.
- [44] Fournier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
- [45] Petrek JA. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:1045-51.
- [46] Goodwin P, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2365-70.
- [47] Oktay K, Oktem O. Regeneration of oocytes after chemotherapy: connecting the evidence from mouse to human. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:3185-7.
- [48] Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R *et al.* A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Investigation* 2008;26:286-95.
- [49] 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. *Reproductive BioMedicine Online* 2010;20:280-5.
- [50] Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B *et al.* Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *British Journal of Cancer* 2007;96:1808-16.
- [51] Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP *et al.* Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2009;24:982-90.
- [52] Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sonneveld P *et al.* Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2008;23:674-8.
- [53] Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA *et al.* Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2099-105.
- [54] Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1336-43.