

Fertilité et cancer du sein : nouvelles options

Fertility and breast cancer: new options

V. Gayet, B. Boquet, C. Chapron et D. de Ziegler

Mots clés : cancer du sein, préservation de la fertilité

Keywords: breast cancer, preserving fecundity

Le cancer du sein touche de plus en plus de femmes jeunes relevant d'une chimiothérapie adjuvante. La préservation de la fertilité fait désormais partie intégrante de l'offre de soins.

L'incidence du cancer du sein augmente depuis dix ans. Il est aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer : sur 52 000 nouveaux cas par an en France, 7 % (3 640 cas) touchent des femmes de moins de 40 ans [1]. En parallèle, l'oncologie a fait de nombreux progrès aboutissant à une augmentation de femmes jeunes pouvant raisonnablement espérer une vie normale après le cancer et donc concevoir un projet d'enfant. L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité est variable et peut entraîner une aménorrhée plus ou moins définitive par insuffisance ovarienne. La préservation de la fertilité doit donc être discutée lors de la prise en charge de ces patientes. Plusieurs options existent.

Impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

La chimiothérapie a un effet variable sur la fonction ovarienne allant de l'aménorrhée transitoire à l'insuffisance ovarienne prématurée. Le cancer du sein est un des cancers

où les chances de grossesse spontanée après chimiothérapie sont les plus élevées compte tenu de la nature de la chimiothérapie utilisée (anthracyclines, taxanes). Les follicules en croissance sont plus sensibles à l'effet de la chimiothérapie que les follicules primordiaux, ce qui explique un retour des cycles menstruels 6 à 9 mois après l'arrêt de la chimiothérapie chez un certain nombre de patientes. Cependant, l'aménorrhée peut être définitive par apoptose des follicules primordiaux. Une enquête réalisée chez des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein (âge moyen au moment du diagnostic : 32,6) avait montré que 70 % des patientes avaient retrouvé une fonction ovarienne 2,8 ans (médiane) après le diagnostic de cancer du sein. 16 % des femmes qui voulaient un enfant au moment du diagnostic avaient été enceintes, ce qui représentait 57 % des femmes qui essayaient d'avoir un enfant au moment du questionnaire [2]. La possibilité d'une reprise spontanée d'une fertilité doit donc être discutée avec la patiente lors de la proposition d'une préservation de la fertilité. La réalisation d'un dosage sanguin d'AMH (hormone anti-mullérienne) avant traitement comparée à un nouveau dosage 6 à 12 mois après chimiothérapie permet de vérifier la récupération de la fonction ovarienne [3-5].

Place des agonistes dans la préservation de la fertilité

L'utilisation d'agonistes de la GnRH entraîne un état d'hypogonadisme prolongé. L'hypothèse d'un effet protecteur des agonistes de la GnRH en cours de chimiothérapie est de bloquer la maturation des follicules primordiaux par l'absence de sécrétion de FSH et de LH et de les soustraire à l'apoptose induite par la chimiothérapie. Ce rationnel est faible car l'initiation de la croissance des follicules primordiaux est indépendante des gonadotrophines. La méta-analyse de la revue Cochrane de 2011 réalisée à partir de 4 études randomisées ne retrouve pas d'amélioration du taux de grossesse après utilisation d'agonistes de la GnRH. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à utiliser les agonistes de la GnRH dans la préservation de la fertilité [6].

Cryoconservation de tissu ovarien

Compte tenu de l'incidence élevée de grossesses spontanées après chimiothérapie pour cancer du sein, la congélation de tissu ovarien ne semble pas une option pour ces patientes [7, 8]. En effet, le retrait de tissu ovarien affectera la fonction ovarienne et risque de compromettre les chances de grossesses spontanées chez ces patientes.

Stimulation ovarienne et vitrification ovocytaire ou congélation embryonnaire

Dans le cancer du sein, la stimulation ovarienne pour cryopréservation ovocytaire est l'option de choix [9]. Dans la séquence habituelle elle doit être réalisée après la chirurgie, mais avant la chimiothérapie, pendant le délai habituellement de 3 à 6 semaines. On utilise un protocole antagoniste, ce qui permet une diminution de la durée de la prise en charge et une diminution du risque d'hyperstimulation [10]. La stimulation par des gonadotrophines qui doit normalement être débutée en début de cycle peut être démarrée en phase lutéale grâce à l'utilisation d'antagonistes qui entraînent une lutéolyse [11-12]. Ceci permet de réduire le délai de prise en charge [13]. Par ailleurs, l'usage de molécules anti-œstrogènes telles que le tamoxifène ou les antiaromatases lors de la stimulation permet de réduire le taux sérique d'œstradiol dans ce contexte de pathologie hormonodépendante [14-20]. De plus, la réalisation d'une fécondation *in vitro* permet de conserver des embryons ou des ovocytes [21] selon le statut marital de la patiente avec des résultats de grossesse satisfaisants.

Conclusion

La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire constitue actuellement l'option la plus sûre de préservation de la fertilité.

Références

1. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J (2011) Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. *Bull Cancer* 98: 741-51
2. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J *et al.* (2004) Web-based survey of fertility issues in young women: adjuvant therapy and fertility. *Rev Med Suisse* 112: 1298-300
3. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V *et al.* (2008) Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 90: 395-400
4. Streuli I, Fraisse T, Chapron C *et al.* (2009) Clinical uses of anti-mullerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 91: 226-30
5. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P *et al.* (2010) Anti-mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 20: 280-5

6. Chen H, Li J, Cui *et al.* (2011) Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 9: 11
7. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D *et al.* (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364: 1405-10
8. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG *et al.* (2008) Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 23: 2266-72
9. De Ziegler D, Streuli I, Vasilopoulos I *et al.* (2010) Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. *Fertil Steril* 93: 691-6
10. Al Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M *et al.* (2011) Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 11: 5
11. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D *et al.* (1992) Spontaneous luteinizing hormone surges can be reliably prevented by the timely administration of a gonadotrophin releasing hormone antagonist (Nal-Glu) during the late follicular phase. *Hum Reprod* 7: 930-3
12. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D *et al.* (1991) Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotrophin releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 56: 923-7
13. Von Wolff, Thaler CJ, Frambach T *et al.* (2009) Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92: 1360-5
14. Meirow D (2008) Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 536-47
15. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K *et al.* (2007) Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2197-200
16. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G *et al.* (2006) Letrozole reduces estrogen and gonadotrophin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3885-90
17. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R *et al.* (2006) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 85: 1761-5
18. Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U *et al.* (2011) Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 95: 2125.e9-11
19. Domingo J, Guillén V, Ayllon Y *et al.* (2012) Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril* 97: 930-4
20. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26: 2630-5
21. Oktay K, Cil AP, Bang H *et al.* (2006) Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 86: 70-80