

Impact des anticancéreux sur la fertilité de féminine

[Anticancer impact on female fertility]

K. Benabdallah, I. Zoubairi, M. Jou, N. Zraidi, and A. Baydada

Service d'endoscopie gynécologique M1,
Maternité Souissi,
Rabat, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The best knowledge of cancer treatment in recent years has improved a remarkable way the prognosis and survival of patients. The problem that remains to ask is the quality of life after cancer, still preserving fertility. It is the successful part of modern oncology. An essential feature in the care of patients, which calls for very good progress particularly with regard to medically assisted procreation. Thus, the rate of spontaneous pregnancies reported after breast cancer are low, due among other treatments. It is essential to consider the question of fertility after breast cancer and eventually offer fertility preservation techniques in these patients. We report in this article these different methods in women by first analyzing the effects of radiotherapy and chemotherapy.

KEYWORDS: chemotherapy; Hormone therapy; fertility; preservation.

RESUME: La meilleure connaissance des traitements anticancéreux ces dernières années a permis d'amélioration d'une façon remarquable le pronostic et la survie des malades. Le problème qui reste posé c'est la qualité de la vie après le cancer, et encore la préservation de la fertilité. C'est le volet de réussite de l'oncologie moderne. Une entité incontournable dans la prise en charge des malades, qui fait appel aux progrès très satisfaisants surtout en matière de l'assistance médicale à la procréation. Ainsi, les taux de grossesses spontanées rapportés après cancer du sein sont peu élevés, entre autres en raison des traitements. Il est alors essentiel de s'interroger sur la question de la fertilité après un cancer du sein et d'éventuellement proposer des techniques de préservation de fertilité à ces patientes. Nous rapportons dans cet article ces différentes méthodes, chez la femme en analysant tout d'abord les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

MOTS-CLEFS: chimiothérapie; hormonothérapie; fertilité; préservation.

INTRODUCTION

Les traitements adjuvants, dans pathologie cancéreuse de la femme ; ont permis d'augmenter la survie des patientes mais présentent des effets secondaires à plus ou moins long terme, notamment sur la fertilité. Le risque d'insuffisance ovarienne après chimiothérapie dépend de la fonction ovarienne initiale, de l'âge de la patiente, du type de molécules utilisées et de leur dose.

La réserve ovarienne est déterminée dès la naissance par le pool de follicules primordiaux. Leur nombre diminue inexorablement au cours du temps.

Les chimiothérapies altèrent soit la maturation folliculaire soit elles épuisent le pool de follicules primordiaux [1]. Les molécules ayant une action sur les cellules en divisions ont des répercussions sur les cycles menstruels et peu sur la réserve

ovarienne elle-même. Les follicules en développement synthétisent les stéroïdes et sont à l'origine de l'imprégnation œstrogénique et de la sécrétion de progestérone. Leur atteinte est à l'origine d'une aménorrhée temporaire. Contrairement aux traitements (notamment les alkylants) qui agissent sur les cellules quiescentes de l'organisme ou à cycle cellulaire lent: la déplétion du nombre de follicules primordiaux entraîne une perte de la fonction ovarienne définitive.

Le cycle menstruel n'est pourtant pas un bon reflet de la fonction ovarienne. L'aménorrhée définitive est le symptôme final de l'insuffisance ovarienne. Au moment où elle survient, une femme peut être infertile depuis 5 à 10 ans. La persistance et la régularité des menstruations ne garantissent pas la fertilité. Dans la population générale, le taux de fécondation chute significativement après 40 ans avec un taux proche de 0 au-delà de 45 ans, malgré la persistance de menstruations [2].

Classiquement on parle de ménopause après un an sans cycle. Dans le cas d'une ménopause précoce post-chimiothérapie, dans la mesure où les cycles peuvent revenir même deux ans plus tard, cette définition ne convient pas. On posera le diagnostic à l'aide des dosages hormonaux : deux dosages de FSH >40 mUI/ml.

On évoque une insuffisance ovarienne pour une FSH à J2 ou J3 du cycle >12 mUI/ml et/ou un taux d'E2 <75pg/ml [3]. Aujourd'hui on évalue la réserve ovarienne par le taux d'AMH (antimullerian hormon), indépendant des cycles menstruels [4] et une échographie ovarienne avec compte des follicules antraux en début de cycle [5]. Anders a récemment démontré l'intérêt de ce dosage dans la prédiction de survenue d'une aménorrhée chimio-induite [6].

LES CHIMIOETHERAPIES

Nous ne disposons aujourd'hui pour évaluer l'impact des traitements sur la fonction ovarienne que d'études sur l'aménorrhée chimio induite Cette notion reste à définir précisément, l'absence de consensus sur sa définition rend difficile la comparaison des études.

Selon les auteurs l'aménorrhée chimio-induite correspond à l'arrêt des règles de 3 à 12 mois voire 24 chez une patiente réglée au moment du diagnostic. On parle aussi d'aménorrhée chimio-induite précoce survenant dans l'année suivant la chimiothérapie ou tardive si elle est secondaire, enfin elle peut être transitoire ou définitive

EN FONCTION DE L'AGE

Dans l'étude de Petreck (595 femmes de moins de 45 ans), 25% des femmes de plus de 40 ans ont une reprise des cycles à 6 mois de la fin de la chimiothérapie contre 61% des femmes de 35 à 40 ans et 81% des moins de 35 ans [7].

On observe une aménorrhée importante pendant la chimiothérapie : baisse brutale de la présence des menstruations de 90 à 40%.

Dans l'étude de Partridge, 50% des femmes de moins de 40 ans au diagnostic sont ménopausées à l'âge de 40 ans après 6 ou 7 cycles de CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-5 Fluoro-uracyl) contre 10% dans le groupe non traité par chimiothérapie.

Pour les femmes de plus de 40 ans au diagnostic : 50% sont ménopausée à 50 ans sans chimiothérapie (âge moyen de la ménopause) alors que 80% le sont si elles ont reçu 6 ou 7 cycles de CMF [8].

Dans cette même étude une femme de 35 ans au diagnostic de cancer a 65% de risque d'être ménopausée à 40 ans et 91% de l'être à 45 ans après chimiothérapie (par CMF).

Dans l'étude de Swain qui analyse le taux d'aménorrhée chez 708 femmes normalement réglées avant la chimiothérapie et traitées pour un cancer du sein par 4 cycles AC (doxorubicine-cyclophosphamide) puis 4 D (docétaxol), 45% des femmes de moins de 40 ans retrouvaient des cycles menstruels à 2 ans, 11% des femmes de 40 à 50 ans et 3% des plus de 50 ans [9].

Dans cette étude, 83% des patientes avaient au moins 6 mois d'aménorrhée, 9 % entre 3 et 6 mois, 3% avaient des cycles irréguliers depuis le traitement et 5% n'avaient ni aménorrhée ni changement de leur cycles menstruels.

Dans la tranche d'âge des moins de 40 ans, 70% avaient au moins 12 mois d'aménorrhée contre 97% chez les plus de 50 ans.

SELON DE TYPE DE CHIMIOETHERAPIE

Les premières études sur le sujet ont analysé l'association CMF (6 ou 7 cycles) courante dans les années 90 dans le traitement du cancer du sein. Ce type de chimiothérapie est la plus agressive sur la fonction ovarienne : l'aménorrhée

chimiothérapie-induite précoce est moins marquée qu'avec d'autres chimiothérapie, plus de femmes conservent des cycles pendant et dans les mois qui suivent le traitement mais l'effet est inéluctable. La perte progressive et dans les mois qui suivent le traitement mais l'effet est inéluctable. La perte progressive et continue de la fonction ovarienne s'observe par un taux croissant de femmes ménopausées.

La plupart des protocoles actuels utilisent plutôt des anthracyclines (A) associées à du cyclophosphamide (C). La dose cumulée est moindre le rendant moins toxique. Parfois on y associe des taxanes : paclitaxel(T) ou docétaxel (D). Ce dernier semble entraîner une aménorrhée précoce plus importante que le paclitaxel mais à 3 ans, le taux d'aménorrhée est identique.

Martin a comparé 420 patientes traitées par un protocole de 6 cycles de TAC avec 403 patientes traitées par 6 cycles de FAC : le taux d'aménorrhée est significativement supérieur dans le premier bras (61,7% vs 52,4%) [10]. Ce qui laisserait supposer une certaine toxicité surajoutée des taxanes déjà évoquée par Nobholtz [11] et Oktay [12].

Quel que soit le type de chimiothérapie, toutes ont un effet délétère sur la fonction ovarienne.

Lee en 2006 à partir d'une revue exhaustive de la littérature a établi un référentiel sur la toxicité des différentes chimiothérapies sur la fonction reproductive et un guide de bonne pratique clinique [13] (tableau).

Les alkylants (cyclophosphamide) sont le plus à risque pour la fonction ovarienne, le 5-FU est à faible risque les taxanes et le trastuzumab restent à évaluer.

L'HORMONOTHERAPIE

Le bénéfice de la suppression de la fonction Ovarienne dans les tumeurs RH positives a clairement été établi.

Le traitement hormonal standard de la femme non ménopausée est le tamoxifène pendant 5 ans. Ses risques sur la réserve ovarienne sont négligeables [1, 10] mais il retarde une éventuelle grossesse [14]. Il agit en bloquant les récepteurs aux œstrogènes. Ce qui a pour effet au niveau hypophysaire de masquer le rétrocontrôle négatif sur la synthèse des gonadotrophines. Leur taux augmente, stimulant la synthèse d'œstrogènes. Tant que les récepteurs aux œstrogènes sont occupés par le tamoxifène cette hyperœstrogénie relative est sans conséquence carcinologique (on considère qu'il faut que le rapport des concentrations tamoxifène/œstradiol dans le tissu mammaire soit d'environ 1000 [15]).

En revanche ce climat œstrogénique peut provoquer des kystes ovariens fonctionnels et une hyperplasie endométriale. Il est ainsi inducteur de l'ovulation. Dans la mesure où il est potentiellement tératogène, une contraception efficace doit lui être associée.

Durant son administration l'interprétation des dosages hormonaux est difficile. La FSH ne s'élève pas gênant la pose du diagnostic de ménopause et un «switch» thérapeutique.

L'utilisation des antiaromatases est, du fait de leur pharmacodynamie inappropriée chez la femme non ménopausée (ils inhibent la stéroïdogénèse extra-ovarienne chez les femmes ménopausées) insuffisante pour une castration efficace en période d'activité génitale. En cas d'insuffisance ovarienne chimiothérapie-induite, leur utilisation sans contraception est déconseillée car ils ont aussi un effet inducteur de l'ovulation : une fonction ovarienne résiduelle pourrait aboutir à une grossesse.

Les analogues de la GnRH sont envisagés en cas de contre-indication au tamoxifène. Ils agissent en bloquant les récepteurs des gonadotrophines empêchant la croissance folliculaire et donc aussi bien les cycles que la stéroïdogénèse. Ils entraînent une ménopause artificielle, réversible à l'arrêt. Leur rôle dans la préservation de la fertilité est suggéré et reste à démontrer (3 études prospectives sont actuellement en cours : OPTION, ZORO et « goserelin in preventing ovarian failure in women receiving chemotherapy for breast cancer »).

L'étude internationale SOFT actuellement en cours apportera sans doute une aide à la prescription rationnelle de l'hormonothérapie dans le cadre des cancers du sein.

CONCLUSION

En théorie, tous les agents chimiothérapeutiques sont toxiques pour la réserve ovarienne. Les répercussions sont variables selon les produits, les doses et les associations utilisés. Les produits alkylants sont réputés comme les plus toxiques.

Si globalement la tolérance est meilleure pour les femmes les moins âgées, cette règle peut souffrir d'exceptions, d'autant plus qu'il existe de grandes variations individuelles en ce qui concerne la sensibilité des gonades.

Ainsi, les taux de grossesses spontanées rapportés après cancer du sein sont peu élevés, entre autres en raison des traitements. Il est alors essentiel de s'interroger sur la question de la fertilité après un cancer du sein et d'éventuellement proposer des techniques de préservation de fertilité à ces patientes.

REFERENCES

- [1] Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 21-6
- [2] Velde ER, Pearson PL: The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 8:141-154 , 2002
- [3] Fanchin R et al. serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*2003 ; 18 : 323-7
- [4] Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, et al: The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 18:700-706, 2003
- [5] Anders C et al, A pilot study of predictive markers of chemotherapy- related amenorrhea among premenopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 286-95
- [6] Petrek J, Naughton M, Case L, Paskett E, Naftalis E, Singletary S, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment : a prospective study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1045-51
- [7] Ann Partridge, Shari Gelbera, Richard D. Gelbera,c,d, Monica Castiglione-Gertsche, Aron Zoldhirschf,g, Eric Winer. Age of menopause among women who remain premenopausal . *Eur J Cancer* 2007 43: 1646-53
- [8] Sandra M Swain, Patricia A Ganz. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and- cyclophosphamide- followed-bydocetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* (2009) 113: 315-320.
- [9] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C,Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E et al (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302–2313.
- [10] Nabholz J, Pienkowski T, Mackey J et al. the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*2002;21:36a
- [11] Oktay K, Libertella N, Oktem O et al. The impact of paclitaxel on menstrual function. *Breast Cancer Res Treat*2005; 94 (Suppl 1):271s– 272s.
- [12] Stephanie J. Lee, K Oktay et al. american society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 juin 24 (18) 2917-31
- [13] Friedlander M, Thewes B. Counting the costs of treatment: the reproductive and gynaecological consequences of adjuvant therapy in young women with breast cancer. *Intern Med J* 2003;33:372–379.
- [14] Darbre P, Curtis S, King R. Effects of estradiol and tamoxifen on human breast cancer cells in serum-free culture. *Cancer Res* 19 84 ; 44 : 2790-3.

ANNEXE

Risks of permanent amenorrhea in women treated with modern Chemotherapy and radiotherapy (Lee)

Degree of Risk	Cancer Treatment
High risk (> 80%)	Hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide/total body irradiation or cyclophosphamide/busulfan
	External beam radiation to a field that includes the ovaries
Intermediate risk	CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin)
	CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women age 30-39 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin)
	AC × 4 in women age 40 and older (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Lower risk (< 20%)	ABVD (doxorubicin/bleomycin/vinblastin/dacarbazine)
	CHOP × 4-6 cycles (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone)
	CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone)
	AML therapy (anthracycline/cytarabine)
	ALL therapy (multi-agent)
Very low or no risk	CMF, CEF, CAF × 6 cycles in women less than 30 (adjuvant breast cancer therapy with combinations of cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin)
	AC × 4 in women less than 40 (adjuvant breast cancer therapy with doxorubicin/cyclophosphamide)
Unknown risk (examples)	Vincristine
	Methotrexate
	Fluorouracil
	Taxanes
	Oxaliplatin
	Irinotecan
	Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)
	Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)

↵* These are general guidelines based on best available literature. Additional factors, particularly pre-treatment ovarian reserve, specific treatment regimen, and age determine individual risk for immediate infertility, or for premature ovarian failure after resumption of menses.