

2 Fertilité, cancer du sein et toxicité des traitements

Comprendre les effets de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

Dr Anne-Sophie Hamy*, Dr Marc Espié*

INTRODUCTION

Avec une incidence approximative de 50 000 nouveaux cas par an en France, le cancer du sein reste un enjeu majeur de santé publique. L'augmentation des taux de guérison a entraîné une prise de conscience et une attention particulière sur les effets secondaires à long terme des traitements cytotoxiques. Les chimiothérapies utilisées dans le cancer du sein sont responsables d'une toxicité ovarienne pouvant entraîner une aménorrhée temporaire ou définitive, ou la survenue d'une ménopause précoce. En raison du recul de l'âge de la première grossesse, le nombre de patientes confrontées au désir de grossesse après traitement d'un cancer du sein est en augmentation. L'oncofertilité, une discipline spécifique à la frontière de l'oncologie et la médecine de la reproduction, a émergé durant la dernière décennie et est devenue un élément incontournable de la prise en charge des patientes en âge de procréer.

PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION OVARIENNE

ÉVOLUTION DE LA FONCTION OVARIENNE AU COURS DU TEMPS

Sur les 7 millions de follicules primordiaux présents in utero, contenant chacun un ovocyte, seulement 400 achèveront leur développement par une ovulation, tandis que tous les autres disparaîtront par atrophie. Selon l'état actuel des connaissances, les ovaires possèdent donc un capital folliculaire fixe (ou "réserve ovarienne"), non renouvelable, qui correspond au *pool* de follicules primordiaux restants, et qui va décroître tout au

long de la vie. La ménopause survient lorsque ce capital est épuisé.

RELATION ENTRE FONCTION OVARIENNE ET FERTILITÉ

L'arrêt des règles est le symptôme final d'une insuffisance ovarienne avérée. La baisse de la fertilité débute dès l'âge de 30 ans, avec une nette accélération vers 37-38 ans. L'aménorrhée est donc un mauvais reflet de la fertilité, et la période d'infertilité qui la précède est infraclinique. Les marqueurs actuellement les plus utilisés pour refléter la réserve ovarienne sont l'AMH (hormone antimüllérienne), l'inhibine B et le compte des follicules antraux à J3 en échographie (la fraction de follicules initiant leur croissance est proportionnelle à la

réserve ovarienne). Cependant, en dehors d'un contexte d'assistance médicale à la procréation, ces dosages ne sont ni préconisés ni utilisés en routine pour l'évaluation de la fertilité et la prédiction de l'âge ovarien.

TOXICITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SUR LA FERTILITÉ

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes précis de la toxicité de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne sont encore mal connus. L'unité fonctionnelle ovarienne est constituée de cellules somatiques produisant des hormones sexuelles stéroïdiennes (cellules de la granulosa, cellules thécales) et de cellules germinales destinées à devenir des ovocytes. Plusieurs hypothèses sur les cibles potentielles des agents cytotoxiques ont été avancées (1). La chimiothérapie pourrait agir :

- soit directement sur les follicules primordiaux ;
- soit indirectement, en détruisant le *pool* de follicules en croissance, qui entraînerait en retour une augmentation du recrutement du nombre de follicules primordiaux et la déplétion accélérée du *pool* restant. Par ailleurs, la chimiothérapie peut à la fois entraîner des lésions directes au niveau de

*Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis.

l'ovocyte, mais également au niveau des cellules somatiques, qui ont un index de prolifération élevé (et sont donc une cible privilégiée des agents cytotoxiques). Étant donnée l'interdépendance entre ces deux types cellulaires, les altérations touchant l'une ou l'autre des lignées pourront être responsables de la perte de la fonction reproductive (2-3).

CONSEQUENCES CLINIQUES : AMÉNORRHÉE CHIMIO-INDUITE ET MÉNOPAUSE PRÉCOCE

La chimiothérapie entraîne deux phénomènes différents.

- Le premier est un phénomène aigu, **l'aménorrhée chimio-induite**, qui est une insuffisance ovarienne traduisant une perte de la fonction ovarienne survenant pendant ou peu après la chimiothérapie. Il est fréquent que les femmes observent un arrêt des menstruations (transitoire ou définitif) pendant la chimiothérapie.

Les notions d'aménorrhée chimio-induite et de ménopause précoce ne sont pas toujours discriminées dans la littérature. Par ailleurs, en fonction des auteurs, la définition de la durée de l'aménorrhée chimio-induite varie de 6 semaines à 2 ans après la chimiothérapie. L'imprécision de cette définition entraîne donc une grande variabilité des études et une difficulté à comparer les différents résultats.

► **Attention à bien distinguer aménorrhée chimio-induite et ménopause précoce ! Il faut éviter d'employer le terme "ménopause" devant une jeune patiente en aménorrhée. Le diagnostic de ménopause précoce sera rétrospectif.**

DOSE ET TYPE DE CHIMIOTHÉRAPIE

La gonadotoxicité de la chimiothérapie varie selon l'âge, le schéma thérapeutique et les doses des médicaments cytotoxiques. Le taux

aménorrhée diminuent avec l'âge :

- à 40 ans, 5 200 mg de cyclophosphamide ;
- à 30 ans, 9 300 mg ;
- et à 20 ans, 20 400 mg (5).

Le délai d'installation de l'aménorrhée dépend de l'âge et est d'autant plus rapide que la femme est âgée. Dans un certain nombre de cas, cette aménorrhée est transitoire et réversible. Plus les patientes sont jeunes, plus elles sont susceptibles de récupérer des cycles (6). Selon Bines, parmi les femmes développant une aménorrhée après la chimiothérapie, moins de 11 % des femmes âgées de plus de 40 ans retrouvent un cycle menstruel lors du suivi, contre 22 à 56 % des femmes de moins de 40 ans (7). Plus l'aménorrhée aura été longue, plus les chances de retrouver une fonction ovarienne seront faibles, mais des récupérations plus de 2 ans après la chimiothérapie sont possibles (6). Les données sur les taxanes sont moins nombreuses et contradictoires : certains auteurs retrouvent un risque d'aménorrhée chimio-induite plus élevé après traitement (8), d'autres trouvent un risque identique (9). L'interprétation de ces données est difficile en raison de l'utilisation constante des taxanes au sein de régimes séquentiels, utilisant également des anthracyclines.

► **La toxicité de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne varie en fonction de l'âge de la patiente, du type et des doses de chimiothérapie.**

Il faut éviter d'employer le terme "ménopause" devant une jeune patiente en aménorrhée.

- Le second phénomène est une altération de la réserve ovarienne par perte du capital folliculaire, qui se traduit à distance par **une ménopause précoce**, c'est-à-dire la perte de fonction ovarienne survenant des années après le traitement, et suivant un intervalle de fonctionnement normal. Si la réserve ovarienne est déjà diminuée de manière importante au début du traitement, la déplétion supplémentaire de follicules primordiaux ne permettra pas de reprise de l'activité ovarienne et précipitera la patiente dans une ménopause précoce.

Les deux phénomènes sus-cités ne seront alors pas distinguables.

d'aménorrhée chimio-induite et de récupération de cycles menstruels après une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein dépend, pour un même schéma thérapeutique, de l'âge. En cas de chimiothérapie par anthracyclines, Hortobagyi rapportait des taux d'aménorrhée nuls chez les femmes avant 30 ans, de 33 % chez les 30-39 ans et de 96 % chez les patientes de 40 à 49 ans (4).

La toxicité varie également en fonction des **doses utilisées**. Ce paramètre a surtout été étudié pour le cyclophosphamide. En fonction de la dose cumulée, on observe une majoration de la toxicité. Les doses nécessaires à l'induction d'une

COMMENT ÉVALUER LA FERTILITÉ ?

L'aménorrhée est un mauvais marqueur de la fonction ovarienne. En effet, si l'on utilisait le critère d'absence de règles pour définir l'arrêt de la fonction ovarienne, 16 % des patientes seraient étiquetées "mé-

nopausées” de manière erronée après la chimiothérapie (10). Ainsi, certaines femmes peuvent avoir une activité ovarienne et une sécrétion d’œstradiol sans règles. À l’inverse, une poursuite des cycles après chimiothérapie n’implique pas que les ovaires aient échappé à la toxicité du traitement et ces patientes sont à risque de ménopause précoce quelques années après.

► **Des cycles menstruels réguliers ne sont pas synonymes de fertilité. Une aménorrhée pendant et après chimiothérapie n’est pas synonyme d’infertilité future.**

En cas de ménopause, les dosages biologiques montrent des taux de FSH et LH élevés, et d’œstradiol bas. Cependant, en péri-ménopause, ces taux sont très variables d’un moment à l’autre du cycle, et reflètent l’état hormonal à un moment donné. De même, en cours de chimiothérapie ou au décours immédiat, ces dosages sont difficilement interprétables et ne sont pas prédictifs du caractère définitif de l’aménorrhée. Depuis quelques années, de nombreuses études ont évalué l’apport des nou-

veaux marqueurs (AMH, inhibine B et compte des follicules antraux) dans l’évaluation de la réserve ovarienne chez les patientes atteintes de cancer et ayant reçu de la chimiothérapie (11-16). La majorité de ces études retrouve une baisse de l’AMH, de l’inhibine B et du compte des follicules antraux. Néanmoins, l’évaluation de la réserve ovarienne n’était presque jamais corrélée à la survenue de grossesses, et on peut s’interroger si les marqueurs choisis sont des marqueurs de substitution corrects pour évaluer la fertilité. En effet, certaines des grossesses publiées dans ces séries ont été obtenues chez des femmes ayant des taux d’AMH indétectables (15). L’étude OBAMA (en cours de publication) menée à l’hôpital Saint-Louis et évaluant l’AMH chez les femmes avant et après chimiothérapie semble montrer que ce marqueur n’est pas prédictif de la survenue de grossesse.

► **La prudence doit être de mise lors de l’interprétation des bilans d’évaluation de la réserve ovarienne après chimiothérapie. Les résultats des dosages biologiques ne doivent pas mener à une fausse réassurance**

ou à un stress inutile. Des données complémentaires sont nécessaires afin d’évaluer la place de ces marqueurs en pratique clinique quotidienne.

CONCLUSION

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent la toxicité ovarienne des chimiothérapies progresse et permettra probablement dans un avenir proche la mise en place de stratégies préventives efficaces. À l’échelon individuel, il n’existe pas encore de facteur prédictif fiable permettant de prévoir la récupération de la fonction ovarienne, ni de marqueur quantifiant la perte de la réserve ovarienne et du potentiel reproductif. En attendant des travaux complémentaires, une information claire et loyale doit être délivrée aux patientes, et une consultation en oncofertilité, voire une préservation de la fertilité, doivent être proposées. ■

Mots-clés :

Fertilité, Cancer du sein, Réserve ovarienne

BIBLIOGRAPHIE

- Morgan S, Anderson RA, Gourley C et al. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update 2012 ; 18 : 525-35.
- Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. Med Pediatr Oncol 1999 ; 33 : 2-8.
- Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. J Natl Cancer Inst Monographs 2005 ; 34 : 25-7.
- Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. NCI Monogr 1986 ; 1 : 105-9.
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 1977 ; 39 : 1403-9.
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. Cancer 2010 ; 116 : 3102-11.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J. Clin. Oncol 1996 ; 14 : 1718-29.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2302-13.
- Berliere M, Dalenc F, Malingret N 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.
- Badwe RA, Wang DY, Gregory WM et al. Serum progesterone at the time of surgery and survival in women with premenopausal operable breast cancer. Eur J Cancer 1994 ; 30 : 445-8.
- Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. Br J Cancer 2007 ; 96 : 1808-16.
- Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. Fertil Steril 2010 ; 94 : 638-44.
- 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.
- Su H, Sammel MD, Green J et al. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. Cancer 2010 ; 116 : 592-9.
- Yu B, Douglas N, Ferin MJ 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.
- Anders C, Marcom PK, Peterson B 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.