

Recommandations en oncofertilité: préservation de la fertilité chez la femme

> Groupe de travail PMA du GGOLFB, mai 2020:

Laurie Henry (direction)¹, Elisabeth Anagnostou², Charlotte Cheruy³, Virginie Conté⁴, Damien Detournay⁵,

Ornit Goldrat⁶, Catherine Houba⁷, Romain Imbert⁸, Pascale Laurent⁹, Maria-Laura Marotta⁹, Jean-François Simon⁷

1. ULg, CHU de Liège, 2. Tournai, 3. CH Libramont, 4. CHR Namur, 5. GHDC Charleroi, 6. CHU Charleroi, 7. ULB, 8. CHIREC Bruxelles, 9. UCL

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, les avancées des traitements oncologiques ont permis d'améliorer significativement la survie des patientes atteintes d'un cancer (1). Cependant, chez les femmes jeunes, certains traitements, dont la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, peuvent être délétères pour la réserve et la fonction ovariennes, et risquent de provoquer une infertilité, voire une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (2).

L'impact de la chimiothérapie dépend des agents utilisés, de leur combinaison et de la dose totale administrée, ainsi que de l'âge de la femme. Tous les stades de la folliculogénèse sont atteints. Diverses molécules, dont les agents alkylants, ont un effet toxique connu, induisant une perte plus ou moins importante de la réserve ovarienne, dont les conséquences sur la fonction ovarienne peuvent être transitoires ou permanentes (**Tableau 1**).

La radiothérapie a un effet qui dépend du site d'irradiation et de la dose totale, mais également du fractionnement de cette dernière et de l'âge de la patiente. Parmi les sites d'irradiation les plus à risque, on retiendra l'irradiation corporelle totale en vue d'une greffe de moelle, mais également l'irradiation pelvienne ou cérébrale (**Tableau 1**). Par ailleurs, dans le cas d'une irradiation pelvienne,

les ovaires ne sont pas les seuls atteints, et le pronostic obstétrical pourrait être compromis suite à l'impact délétère sur l'utérus (3).

Étant donné l'amélioration actuelle du taux de survie des patientes atteintes de cancer, la qualité de vie «post-cancer» est devenue un enjeu majeur dans la prise en charge de la pathologie, et dans le cas de femmes jeunes, cela inclut l'accès futur à la maternité.

Selon les recommandations actuelles de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et de l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*), une discussion portant sur l'impact des traitements anticancéreux sur la fertilité et sur les options de préservation de la fertilité doit faire partie de la prise en charge initiale de la maladie (4, 5). Les indications oncologiques les plus fréquentes de la préservation de la fertilité sont les lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens), les leucémies et le cancer du sein, mais également les cancer du côlon, de l'ovaire et du système nerveux central (6).

La préservation de la fertilité peut également être indiquée dans le cas de certaines pathologies non oncologiques, comme des maladies auto-immunes ou hématologiques, nécessitant des traitements aux effets secondaires gonadotoxiques, des anomalies génétiques prédisposant à une IOP, l'endométriose ovarienne ou des kystes ovariens récidivants (6).

En Belgique, la préservation de la fertilité est remboursée, avant l'âge de 38 ans, dans les situations oncologiques, mais aussi dans les situations non oncologiques telles que les maladies hématologiques bénignes nécessitant une greffe de moelle ou en cas de tumeur ovarienne borderline.

OPTIONS DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

> PRÉSERVATION D'OVOCYTES ET/OU D'EMBRYONS

1. Hyperstimulation ovarienne contrôlée

Le but de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (*controlled ovarian hyperstimulation*, COH) est d'obtenir plusieurs ovocytes matures qui seront soit mis en fécondation par les spermatozoïdes du partenaire ou d'un donneur de sperme pour obtenir des embryons, soit vitrifiés tels quels. Les embryons ou gamètes ainsi congelés seront conservés durant une période de respectivement 5 ou 10 ans, renouvelable, la limite étant de 45 ans pour la mise en fécondation des ovocytes et de 47 ans pour le transfert embryonnaire.

Protocole

Selon l'urgence à démarrer la chimiothérapie et la date des dernières règles de la patiente, la COH est démarrée en début de

Tableau 1:

Risque d'infertilité et/ou IOP après chimiothérapie.

Degree of risk	Type of anticancer treatment Women
High risk (> 80% risk of permanent amenorrhea in women; prolonged azoospermia in men)	- HSC transplantation with cyclophosphamide/TBI or cyclophosphamide/busulfan - External beam radiation to a field that includes the ovaries - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women ≥ 40 years
Intermediate risk (40%-60% risk of permanent amenorrhea in women; likelihood of azoospermia in men especially when given with other sterilizing agents)	- BEACOPP - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women age 30-39 - AC x 4 cycles in women ≥ 40 years - AC or EC x 4 → Taxanes
Low risk (< 20% risk of permanent amenorrhea in women, only temporary reductions in sperm counts in men especially when not given with other sterilizing agents)	- ABVD in women ≥ 32 years - CHOP x 4-6 cycles - CVP - AML therapy (anthracycline/cytarabine) - ALL therapy (multi-agent) - CMF, CEF, CAF, TAX x 6 cycles in women ≤ 30 years - AC x 4 cycles in women ≤ 40 years
Very low or no risk (risk of permanent amenorrhea in women; temporary reductions in sperm count in men but additive effects are possible)	- ABVD in women < 32 years - Methotrexate - Fluorouracil - Vincristine - Tamoxifen
Unknown risk (risk of permanent amenorrhea in women; effect on sperm production in men)	- Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) - Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)

HSC: hematopoietic stem cell; TBI: total body irradiation; CMF: cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; CEF: cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil; CAF: cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil; TAC: docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide; BEACOPP: doxorubicin, belomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine; BCNU: carmustine; CCNU: lomustine; AC: doxorubicin, cyclophosphamide; EC: epirubicin, cyclophosphamide; ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone; AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia.

Adapté de Lambertini et al. BMC Medicine 2016;14:1.

phase folliculaire (COH «conventionnelle») ou à tout autre moment du cycle avec une COH dite *random start* (Figure 1). En effet, des données récentes ont démontré qu'il y a plusieurs cohortes (2, 3) de follicules en croissance durant le cycle menstruel, qui peuvent donc être recrutées par une COH à n'importe quel moment du cycle.

A. Classiquement, la COH se fait selon un schéma antagoniste; la stimulation débute au jour 2 ou 3 des règles par une FSH recombinante ou humaine purifiée (HMG) à la dose de 150-300UI/j, adaptée selon la réserve ovarienne de la patiente. Après 5 jours de stimulation ou si un follicule dominant de 14mm est observé à l'échographie, un antago-

niste de la GnRH sera administré afin d'éviter une ovulation prématurée. Le déclenchement de l'ovulation en vue du prélèvement d'ovocytes est réalisé par l'administration d'hormone chorio-gonadotrope humaine ou purifiée, ou d'un agoniste de la GnRH (GnRH α) afin d'éviter les risques de développer secondairement un syndrome d'hypersimulation ovarienne. Le prélèvement ovocytaire est réalisé 35-36h plus tard, par ponction transvaginale échoguidée.

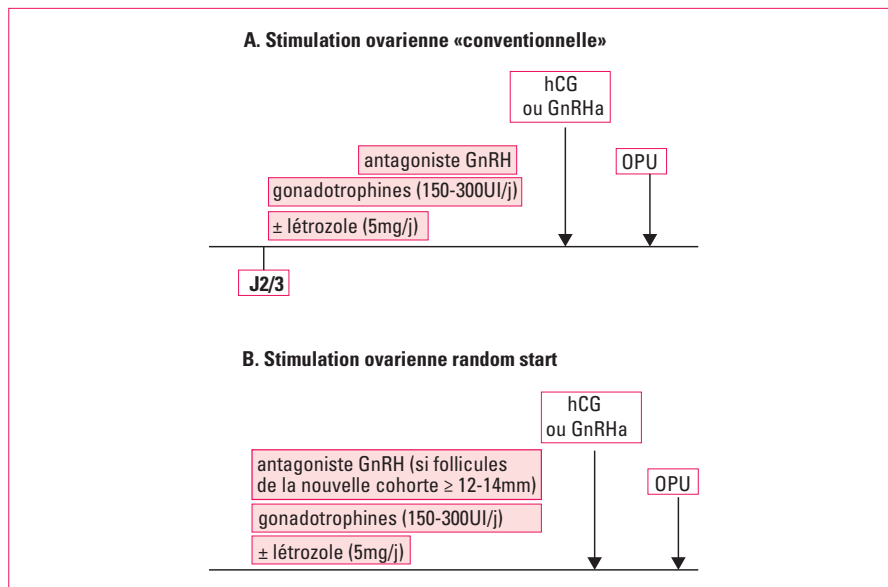
B. Si la patiente est à un autre moment du cycle (fin de phase folliculaire ou phase lutéale) et que l'on ne peut attendre les prochaines règles pour entamer la COH, le schéma de la stimulation peut être dé-

marré directement, et l'antagoniste de la GnRH sera administré dès que la taille du follicule dominant de la nouvelle cohorte de follicules en croissance est de 12-14mm, afin d'éviter un pic prématuré de LH, et ce jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

En cas de cancer hormonosensible tel que le cancer du sein, l'élévation des taux d'estradiol liée à la COH a fait l'objet de débats, en raison du risque théorique de stimulation de la croissance tumorale. Un protocole alternatif a donc été développé il y a plus de 15 ans associant la COH au létrozole, un inhibiteur de l'aromatase, afin de maintenir un taux d'estradiol infra-physiologique durant le processus (7, 8). Le létrozole est administré du-

Figure 1:

Différents schémas de stimulation ovarienne.



de maturation rapportés sont de 60 à 80%. Les taux de fécondation, de grossesse et d'accouchement sont variables, et seraient actuellement considérés comme inférieurs à ceux de la fécondation *in vitro* classique. Néanmoins, les récentes modifications apportées aux conditions de culture ainsi qu'un transfert embryonnaire ultérieur utilisant des embryons congelés ont montré une amélioration des chances de succès de la procédure (14).

3. Préservation de tissu ovarien

Le but de cette technique est de préserver un grand nombre de follicules primordiaux contenus dans le cortex ovarien. Elle nécessite de réaliser une coelioscopie, et peut se faire chez les jeunes patientes prépubères. Selon l'âge de la patiente et le risque d'IOP ultérieur, de larges biopsies ovariennes bilatérales ou une ovariectomie unilatérale peuvent être envisagées. Le tissu ainsi collecté est traité au laboratoire, coupé en multiples fragments qui sont congelés en vue d'une utilisation ultérieure.

Cette procédure peut se faire très vite, et est donc indiquée lorsqu'il faut démarrer la chimiothérapie rapidement. Le tissu ainsi préservé pourrait être greffé ultérieurement afin de restaurer la fertilité de la patiente en rémission, présentant une IOP mais désirant une grossesse. La greffe de tissu se fait soit sur l'ovaire, soit dans le péritoine. Les cycles reprennent environ 4 mois plus tard, mais la durée de vie du greffon est très variable d'une personne à l'autre, et dépend principalement de la réserve ovarienne de départ. Par ailleurs, étant donné qu'une partie des follicules primordiaux sont perdus durant la procédure (prélèvement, congélation et survie à la décongélation du tissu et greffe avasculaire), la réserve ovarienne de départ et/ou l'âge de la patiente pourraient influencer le recours à cette technique, qui est actuellement remboursée en Belgique jusqu'au 38^e anniversaire.

Les taux de naissance rapportés suite à cette procédure varient de 23 à 31%, et plus de 130 naissances dans le monde ont été décrites (15-17). Une petite étude française a par ailleurs récemment publié des résultats encourageants de grossesse chez une vingtaine de patientes ayant préservé du tissu ovarien après démarrage de la chimiothérapie (18),

rant toute la durée de la stimulation et stoppé le jour du déclenchement. Le déclenchement de l'ovulation peut être effectué d'emblée avec un GnRHa afin d'éviter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, mais également de diminuer plus rapidement les taux hormonaux (estradiol et progestérone) (9). L'efficacité et la sécurité de ce protocole ont été démontrées dans plusieurs études récentes, notamment en termes de grossesses et de survie sans récurrence à 5 ans (10-12).

Les limitations principales de la préservation d'ovocytes ou d'embryons chez des patientes atteintes de cancer sont les suivantes:

- la durée de la stimulation ovarienne d'environ 2 semaines nécessite de retarder la chimiothérapie, ce qui n'est pas toujours possible et dépend du type de cancer et de l'état général de la patiente;
- cette technique ne peut se faire que chez une patiente pubère, et sera discutée au cas par cas chez les jeunes adolescentes;
- au contraire, un âge plus élevé et/ou une réserve ovarienne basse influencent l'efficacité de la stimulation en termes de nombre d'ovocytes obtenus et sont accompagnés de moindres chances de grossesse ultérieure. Les taux de grossesses suite à une vitrification ovocytaire dans ce cadre ont été récemment publiés, démontrant que ce n'est pas le type de pathologie des patientes mais bien leur âge et le

nombre d'ovocytes utilisés qui sont corrélés au taux cumulé de naissances (13).

En Belgique, depuis 2017, en cas de cancer, un cycle de préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire est remboursé, pour les femmes ayant un âge inférieur à 38 ans. La stimulation ovarienne en vue d'une congélation embryonnaire est remboursée jusqu'à 42 ans inclus, indépendamment du diagnostic de cancer. Cependant, les embryons appartiennent au couple, et en cas de séparation ils ne pourront être utilisés par la patiente ultérieurement.

2. Maturation *in vitro*

Cette technique est principalement offerte aux patientes n'ayant pas le temps de réaliser une stimulation ovarienne ou qui ne la souhaitent pas. Elle est surtout indiquée en cas de réserve ovarienne normale, voire élevée, afin d'éviter le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne post-COH, dont la prise en charge pourrait retarder le début de la chimiothérapie.

Classiquement, les gonadotrophines sont administrées durant 2-5 jours, avec ou sans déclenchement de l'ovulation. Les complexes ovocytes-cumulus contenant les ovocytes immatures (stade vésicule germinale) obtenus par ponction transvaginale sont placés dans un milieu de culture durant 24-48h. Les taux

Tableau 2:

Risque de présence de cellules néoplasiques dans le tissu ovarien.

Faible (< 2%)	Intermédiaire (2-10%)	Élevé (> 10%)
Cancer du sein ≤ stade II, canalaire infiltrant	Cancer du sein stade III, IV, lobulaire infiltrant	
Cancer du col (cellules squameuses)	Adénocarcinome du col	Leucémie
Lymphome de Hodgkin	Cancer du côlon	Neuroblastome
Ostéosarcome	Lymphome non hodgkinien	Lymphome de Burkitt
Rhabdomyosarcome non génital	Sarcome d'Ewing	Cancer ovarien
Tumeur de Wilms	Tumourovarienne borderline	

Adapté de Dolmans MM & Manavella DD. J Obstet Gynaecol Res. 2018;1-14

montrant des résultats équivalents à ceux de patientes n'ayant pas été soumises à la chimiothérapie avant le prélèvement de tissu.

Néanmoins, selon la pathologie oncologique de la patiente, il peut y avoir des micrométastases dans le tissu ovarien et donc un risque de réintroduction de cellules cancéreuses chez la patiente. Il est donc important d'analyser des fragments du tissu par anatomopathologie avant congélation et avant greffe afin d'exclure la présence de ces cellules, quelle que soit la néoplasie de départ. De plus, des techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire sont également utilisées dans ce cadre afin d'offrir la meilleure sécurité aux patientes, surtout dans les cas à haut risque (Tableau 2).

4. Agoniste de la GnRH (GnRHa)

L'impact protecteur des GnRHa durant la chimiothérapie reste encore quelque peu controversé mais est actuellement communément admis comme une option à proposer aux patientes en plus de la préservation de leurs gamètes ou embryons. Leur mécanisme d'action pourrait être dû à un effet direct et/ou indirect sur les ovaires.

A. Effet indirect

L'administration de GnRHa durant plus de 4 semaines empêche la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, réduisant potentiellement la sensibilité à la chimiothérapie des cellules de la granulosa des follicules en croissance. Par ailleurs, cet effet aurait comme conséquence de maintenir la sécrétion d'AMH par les follicules en croissance,

limitant le *burnout effect* (recrutement des follicules primordiaux) (19).

B. Effet direct

Encore peu connu, il serait lié à l'effet direct sur les récepteurs folliculaires à la GnRH, limitant la croissance folliculaire et l'apoptose (20).

CONCLUSION

Toute patiente jeune en âge de procréer et désireuse de préserver sa fertilité avant de démarrer un traitement anticancéreux gonadotoxique devrait être référée au plus vite chez un spécialiste en oncofertilité, afin de discuter des options et de leur faisabilité au cas par cas. Cette prise en charge et la décision de traitement se font en concertation pluridisciplinaire.

Références

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA: a Cancer Journal for Clinicians 2014;64(4):252-71.
- Salama M, Woodruff TK. Anticancer treatments and female fertility: clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice. Expert Review of Anticancer Therapy 2017;17(8):687-92.
- Mazeron R, Maroun P, Cao K, et al. Impact of radiotherapy on female fertility. Bull Cancer 2015;102(5):470-6.
- Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Breast 2017;35:203-17.
- Oktaç K, Harvey BE, Loren AW. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract 2018;14(6):381-5.
- Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. J Obstet Gynaecol Res 2019;45(2):266-79.
- Oktaç K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3885-90.
- Oktaç K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. Hum Reprod 2003;18(1):90-5.
- Goldrat O, Gervy C, Englert Y, Delbaere A, Demeestere I. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. Hum Reprod 2015;30(9):2184-9.
- Kim J, Turan V, Oktaç K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 2016;jc20153878.
- Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, Lekovich JB, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. Gynecol Endocrinol 2016;32(10):823-6.
- Oktaç K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. J Clin Oncol 2015;33(22):2424-9.
- Cobo A, Garcia-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Hum Reprod 2018;33(12):2222-31.
- Walls ML, Hart RJ. In vitro maturation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018;53:60-72.
- Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum Reprod 2015;30(12):2838-45.
- Van der Ven H, Liebhenthron J, Beckmann M, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. Hum Reprod 2016;31(9):2031-41.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med 2017;377(17):1657-65.
- Poirat C, Fortin A, Lacorte JM, et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. Hum Reprod 2019;34(6):1083-94.
- Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout": AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. Sci Transl Med 2013;5(185):185ra62.
- Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev 2019;72:65-77.