



La fertilité après cancer du sein

C Mathelin, J Ohl, A Guillaume, P Diemunsch
CHRU Strasbourg

Strasbourg le 5 novembre 2010



Plan

1. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP): définition et impact des thérapeutiques anti-cancéreuses
 - ▶ Chimiothérapie
 - ▶ Tamoxifène
 - ▶ Castration médicale
2. Prévention de l'IOP
 - ▶ Les a-GnRH utilisés lors des chimiothérapies
 - ▶ Les fécondations in vitro en urgence
 - ▶ La cryoconservation ovocytaire et ovarienne

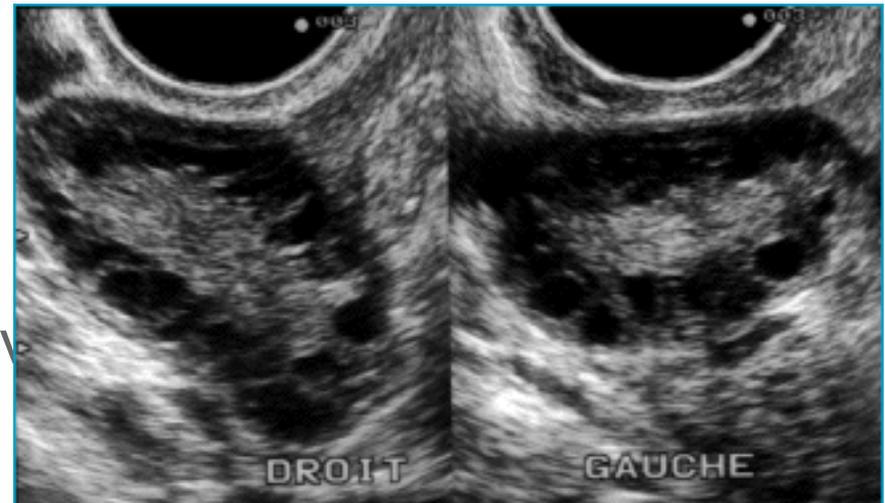
Définition de l'insuffisance ovarienne prématurée



- ▶ IOP n'est pas une ménopause précoce (avant 40 ans, définitive)
 - ▶ IOP : aménorrhée d'une durée variable qui survient chez une patiente non ménopausée
 - ▶ > 3 mois
 - ▶ > 6 mois
 - ▶ 12 mois
 - ▶ 15 mois (International Breast Cancer Study Group)
 - ▶ N'est pas forcément irréversible (règles au-delà de 24 mois)
- } Selon les publications

Le diagnostic de l'insuffisance ovarienne prématurée

- ▶ Diagnostic clinique : aménorrhée
 - ▶ Aménorrhée ne peut pas être utilisée chez les femmes
 - ▶ Hystérectomisées
 - ▶ Sous tamoxifène ou a-GnRH
 - ▶ Sous Miréna®
 - ▶ Oligoménorrhée, irrégularités menstruelles : peu interprétables
- ▶ Echographie endovaginale
 - ▶ Mesure du volume ovarien
 - ▶ Analyse des petits follicules antraux (bonne valeur prédictive de la réserve ovarienne)





Les dosages biologiques

- ▶ L'IOP s'accompagne
 - ▶ Augmentation précoce du 17β estradiol
 - ▶ Puis augmentation de la FSH, diminution du 17β estradiol, diminution de l'AMH (hormone anti-mullérienne)
 - ▶ Enfin d'une augmentation de la LH
- ▶ L'AMH
 - ▶ a une bonne valeur prédictive de la réserve ovarienne
 - ▶ son dosage n'est pas modifié par le tamoxifène
 - ▶ mesure de l'AMH avant et après chimiothérapie : facteur prédictif de la récupération de la fonction ovarienne

de Ziegler D et al., 2010 Fertil Steril. 93(3): p. 691-6.

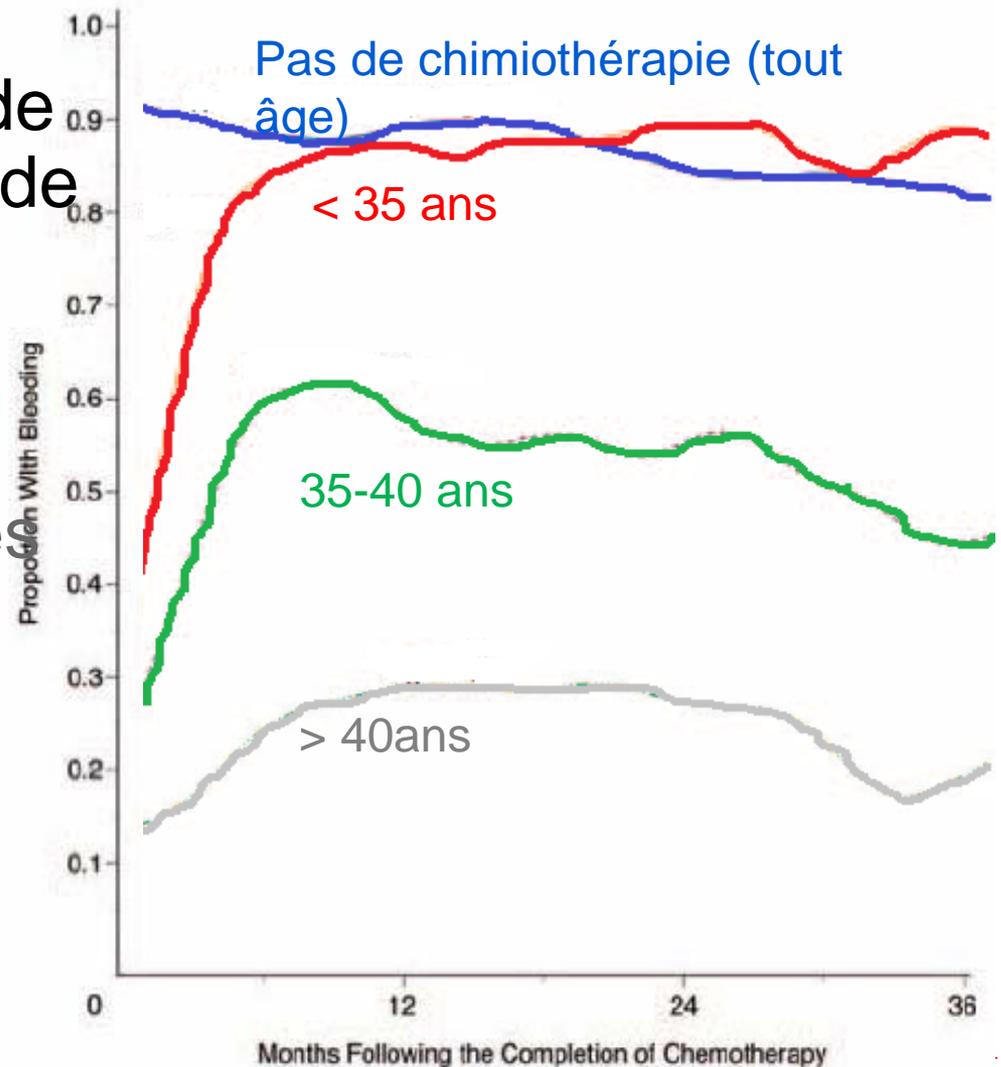


Impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

Facteurs liés aux patientes et aux agents cytotoxiques

Facteurs de risque liés aux patientes

- ▶ Facteur majeur : Age de la patiente au moment de la chimiothérapie +++
- ▶ Facteurs plus mineurs
 - ▶ Tabagisme
 - ▶ Carences alimentaires
 - ▶ Multiparité
 - ▶ Age précoce de la ménopause chez les apparentées





Le type d'agents cytotoxiques et doses

- ▶ **Agents alkylants** : le plus souvent incriminés
 - ▶ Cyclophosphamide très utilisé (FAC, FEC, FEC-T, AC, EC, CMF)
 - ▶ Meiorow : 168 patientes < 40 ans.
Avec alkylants : **4,52 fois** plus de risque d'IOP
- ▶ Les sels de platine ont une toxicité ovarienne modérée
- ▶ La toxicité ovarienne très faible en monothérapie pour
 - ▶ Anti-métabolites (5 fluoro-uracile, méthotrexate)
 - ▶ Anthracyclines
- ▶ **Dose totale des cytotoxiques**
 - ▶ Facteur déterminant de la réversibilité de l'IOP
 - ▶ Intensifications de chimiothérapie : IOP presque constante

Meiorow D. Mol Cell Endocrinol 169(1-2): 123-31, 2000

Les données concernant les taxanes sont contradictoires

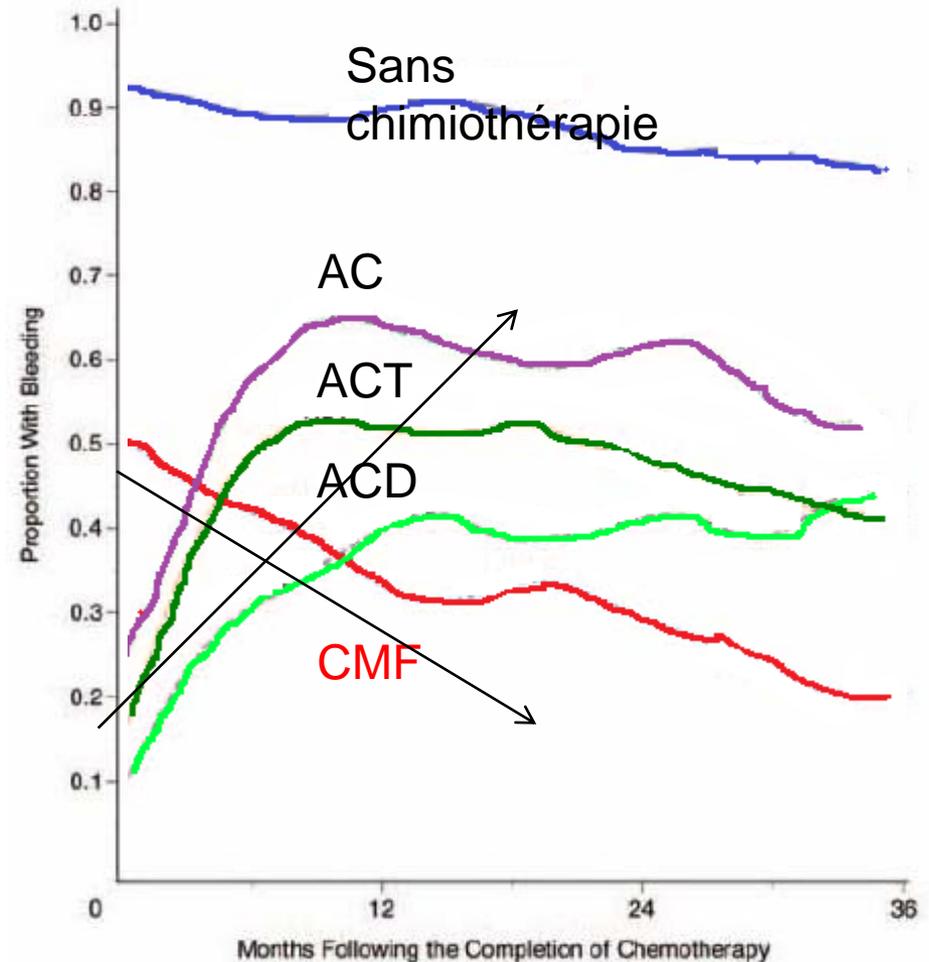


Combination	Age	IOP (%)
CMF x 6	<40	30–80%
	≥40	60–96%
AC x 4	<40	13–30%
	≥40	57–63%
FEC/FAC x 6–8	<40	10–25%
	≥40	80–90%
AC x 4 followed by P x 4	<40	35%
	≥40	77%
AC x 4 followed by T x 4	<40	29–42%
	≥40	66–75%
TAC x 6 [‡]		61.7%

Si les taxanes présentent des avantages en termes de survie, les études devront préciser si c'est au prix d'une toxicité

Evolution de l'insuffisance ovarienne prématurée

- ▶ Taux d'IOP varient dans le temps en fonction du protocole de chimio
- ▶ Evolution de l'IOP
 - ▶ Défavorable après CMF
 - ▶ Favorable dans la ½ cas pour les protocoles avec anthracycline ou taxanes



Petrek JA et al. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1045-51

Synthèse

Risque	Protocoles de chimiothérapie
Haut risque (> 80%)	<ul style="list-style-type: none">- Chimiothérapies avec intensification- 6 cycles : CMF, FEC, FAC, TAC chez des patientes > 40 ans
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none">- 6 cycles : CMF, FEC, FAC chez des patientes de 35 à 39 ans- 4 AC chez des patientes > 40 ans
Bas risque (<20%)	<ul style="list-style-type: none">- 6 cycles : CMF, FEC, FAC chez des patientes < 35 ans- 4 AC chez des patientes < 40 ans

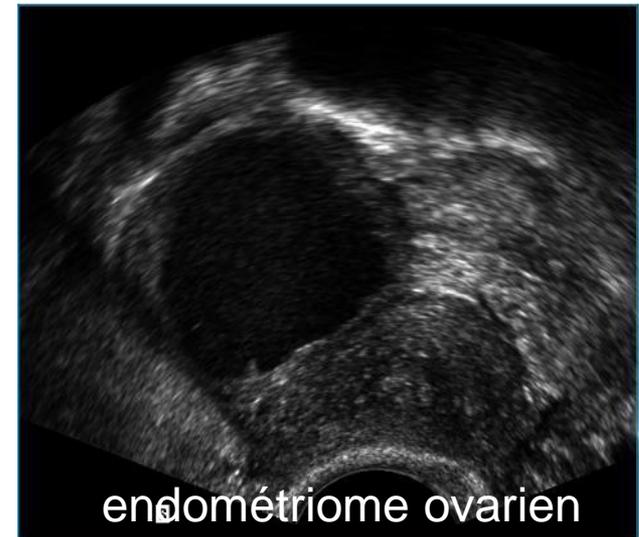


Impact de l'hormonothérapie sur la fonction ovarienne

Tamoxifène et castration médicale

Tamoxifène en l'absence de chimiothérapie

- ▶ En l'absence de chimiothérapie, se comporte comme un inducteur de l'ovulation,
 - ▶ Augmentation des estrogènes circulants
 - ▶ Kystes ovariens, de fibromes utérins
 - ▶ Grossesses (effet tératogène)
- ▶ En début de traitement, cycles généralement maintenus avec parfois des irrégularités
- ▶ Administration prolongée :
 - ▶ Aménorrhée dans 25 à 30% des cas (effet anti-estrogénique central)
 - ▶ Aménorrhée le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement



Tamoxifène à l'issue d'une chimiothérapie



- ▶ Les répercussions ovariennes du tamoxifène administré à l'issue d'une chimiothérapie sont moins bien connues et plus controversées
- ▶ Quoique quelques études n'aient pas retrouvé d'impact ovarien du tamoxifène, la plupart ont montré une **augmentation de la fréquence de l'aménorrhée parfois définitive**

Han HS et al. Breast Cancer Res Treat 115(2): 335-42, 2009
Sverrisdottir A, et al Breast Cancer Res Treat 117(3): 561-7, 2009



La castration médicale: a-GnRH

- ▶ Castration médicale : avantage « théorique » d'être réversible (fertilité ultérieure)
- ▶ Reprise des cycles ovariens : très variable (60% à 90%)
- ▶ Taux de réversibilité de l'aménorrhée varie en fonction de la durée du traitement et de l'âge des patientes

Boccardo F et al.. J Clin Oncol 18(14): 2718-27, 2000
Castiglione-Gertsch M, et al.: J Natl Cancer Inst 95(24): 1833-46, 2003



Prévention des séquelles ovariennes chimio-induites

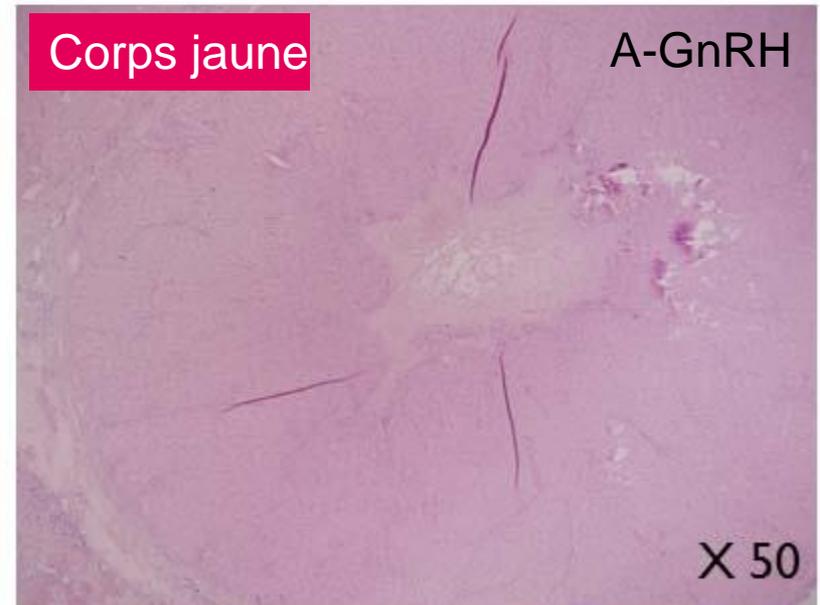
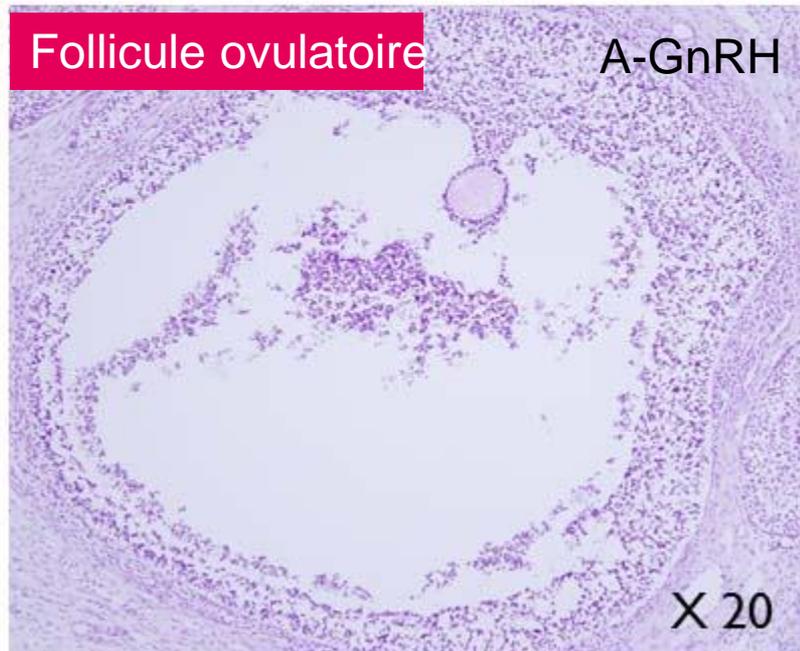
Deuxième partie

Analogues de la GnRH : modèles animaux

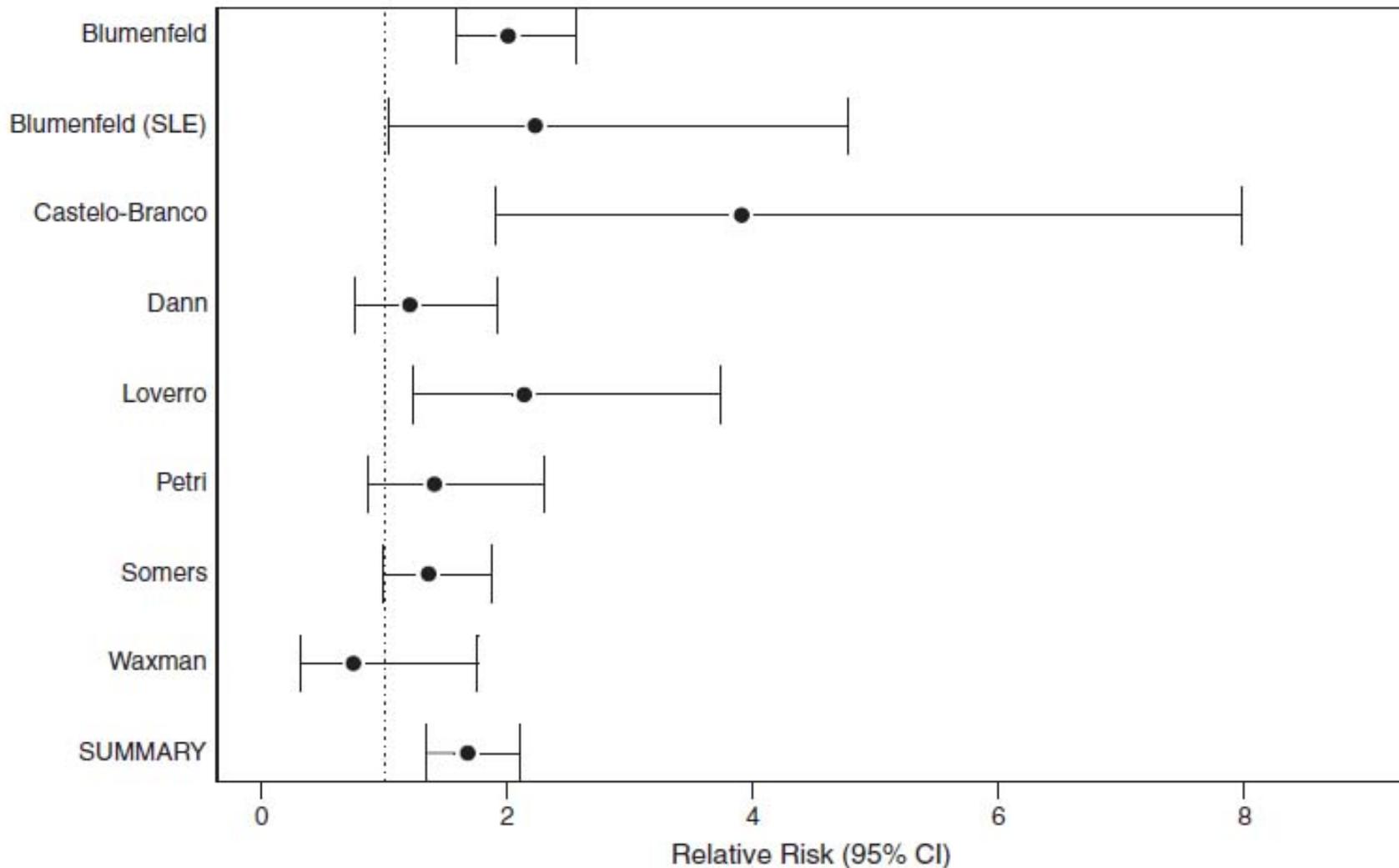


- ▶ 1985, Ataya *et al* ont testé les a-GnRH sur des animaux traités par cyclophosphamide
 - ▶ Utilisation d'a-GnRH préserve les petits follicules ovariens et la fertilité dans les modèles murins
 - ▶ Mêmes résultats chez le singe rhésus
- ▶ Modèle murin critiqué en raison de la voie d'administration intrapéritonéale des cytotoxiques
- ▶ Modèle primate critiqué du fait de l'absence d'animaux contrôles
- ▶ Notre étude utilisant le modèle expérimental de la truie Minipig Göttingen a évité cet écueil

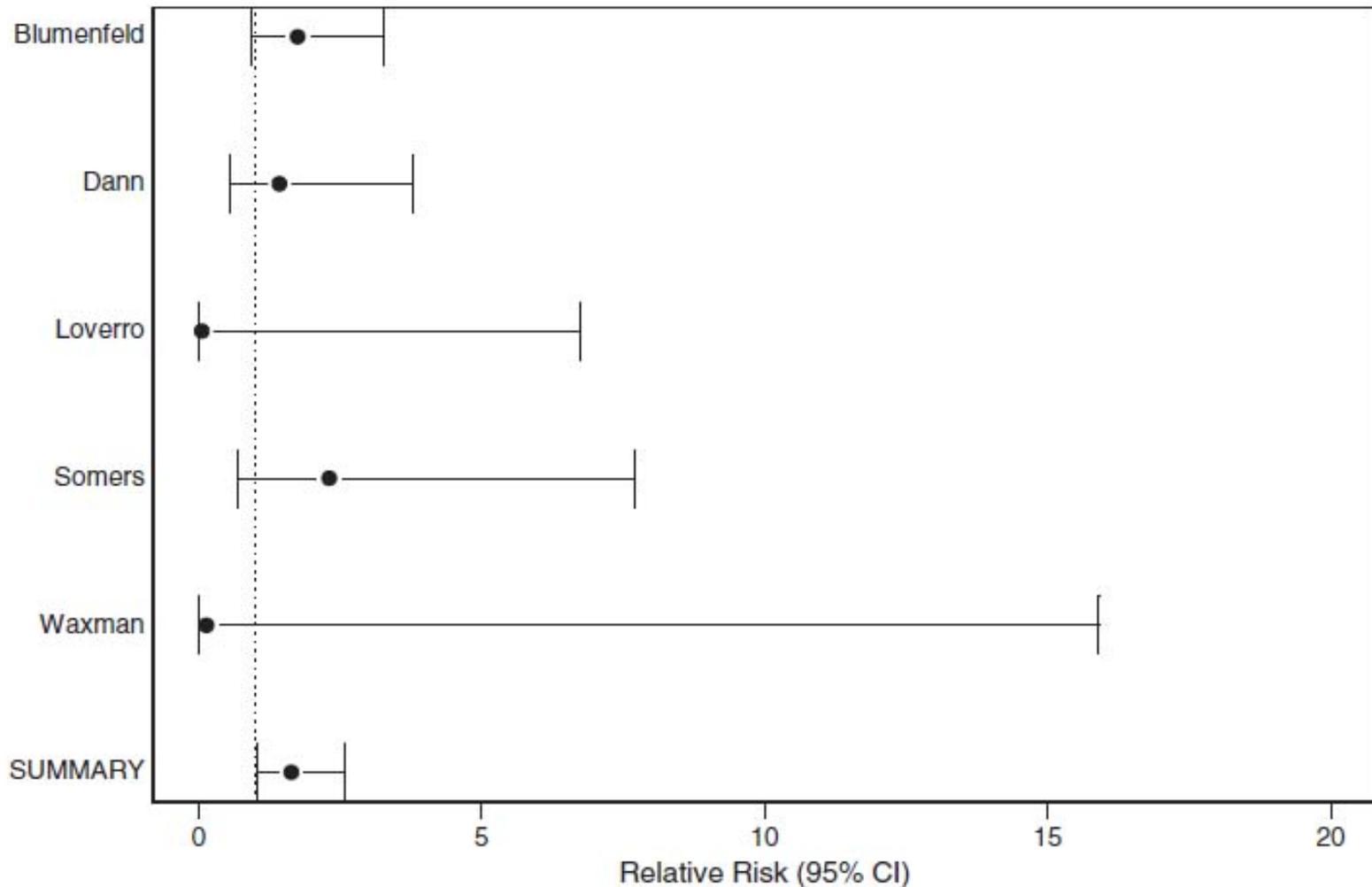
Étude réalisée au CHU de Strasbourg sur le modèle de la truie Minipig Göttingen



Préservation ovarienne à l'issue de la chimiothérapie avec a-GnRH



Grossesses à l'issue de la chimiothérapie avec a-GnRH





A-GnRH : Méta-analyse 2009

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH
Volume 18, Number 3, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jwh.2008.0857

Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis

Megan E.B. Clowse, M.D.,¹ Millie A. Behera, M.D.,² Carey K. Anders, M.D.,¹ Susannah Copland, M.D.,²
Cynthia J. Coffman, M.D.,¹ Phyllis C. Leppert, M.D.,² and Lori A. Bastian, M.D.¹

Conclusions: Based on the available studies, GnRHa appear to improve ovarian function and the ability to achieve pregnancy following chemotherapy. Several randomized trials are underway to define the role and mechanism of GnRHa in ovarian function preservation. In the meantime, premenopausal women facing chemotherapy should be counseled about ovarian preservation options, including the use of GnRHa therapy.



Analogues de la Gn-RH

VOLUME 24 • NUMBER 18 • JUNE 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients

*Stephanie J. Lee, Leslie R. Schover, Ann H. Partridge, Pasquale Patrizio, W. Hamish Wallace, Karen Hagerty,
Lindsay N. Beck, Lawrence V. Brennan, and Kutluk Oktay*

de

Déplore l'utilisation « non contrôlée » des a-GnRH pour la préservation de la fertilité chimio-induite

▶ Notamment chez les patientes ayant une tumeur RH+

▶ Encourage les inclusions dans des essais cliniques contrôlés (4 essais en cours)

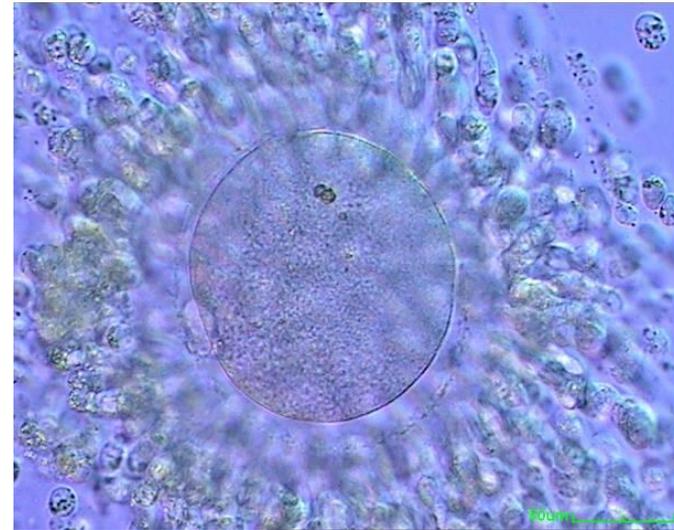
Les autres techniques de préservation de la fertilité



- ▶ La loi de bioéthique du 6 août 2004 (article L.2141-11) indique qu' « *en vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée* ».
- ▶ 3 possibilités de préservation de la fertilité
 - ▶ FIV d'urgence
 - ▶ Congélation ovocytaire
 - ▶ Cryopréservation ovarienne

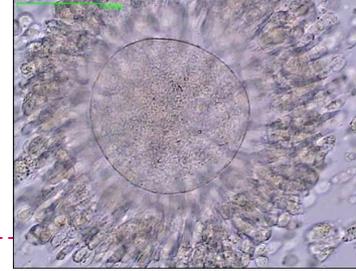
La FIV d'urgence

- ▶ FIV requiert
 - ▶ Partenaire
 - ▶ Délai avant mise en route des cytotoxiques
- ▶ Réduction de l'efficacité de la FIV après 1 ou 2 cures de chimiothérapie : étude rétrospective (11 patientes)
- ▶ Problème de l'hormonodépendance
 - ▶ si RH+ : attention à l'hyperestrogénie
 - ▶ Si cancers RH - : agressivité tumorale et nécessité de délais courts



Dolmans M.M et al., Fertil Steril, 2005. 83(4): p. 897-901.

La congélation d'ovocytes

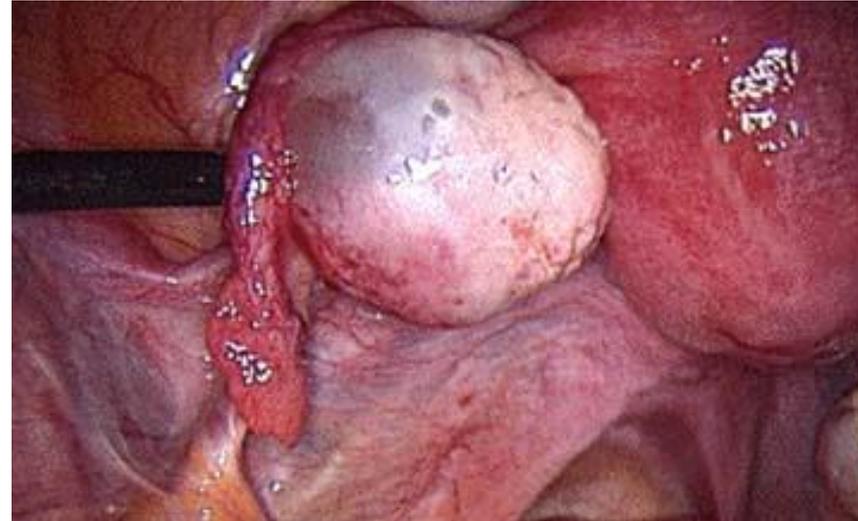


- ▶ La congélation d'ovocytes matures est une alternative à la congélation embryonnaire (en l'absence de partenaire)
- ▶ Stimulation d'ovulation requise : délai
- ▶ Première naissance dans le cadre d'une préservation de la fertilité en 2007 chez une patiente avec maladie de Hodgkin
- ▶ Le développement des techniques de vitrification ovocytaire a amélioré les résultats des congélations ovocytaires
- ▶ Actuellement, la technique de vitrification pas autorisée en France (pratiquée en Italie ou Allemagne)
- ▶ Congélation des ovocytes immatures, maturation in vitro ?

Yang D. et al., Fertil Steril, 2007. 87(6): p.

Cryopréservation de tissu ovarien

- ▶ Alternative possible si chimiothérapie immédiate et haut risque d'IOP
- ▶ Décortication ovarienne totale ou partielle unilatérale coelioscopique avec congélation puis réimplantation par greffe orthotopique
- ▶ 11 naissances (première rapportée en 2004 chez une patiente traitée pour maladie de Hodgkin)
- ▶ Agence de Biomédecine la considère comme une recherche





Conclusion

- ▶ De nombreuses jeunes femmes survivent à leur maladie, et peuvent désirer une grossesse
- ▶ La problématique et les différentes alternatives de préservation de la fertilité doivent être abordées dès le début de la prise en charge oncologique avant tout traitement anticancéreux
- ▶ Ne pas hésiter à adresser les patientes en âge de procréer à un centre référent qui évaluera au mieux les différentes possibilités de préservation de la fertilité
- ▶ Les a-GnRH représentent une piste prometteuse. Des études en cours visent à préciser leur innocuité carcinologique

Récapitulatif cryoconservation tissu ovarien Strasbourg 2007-2010



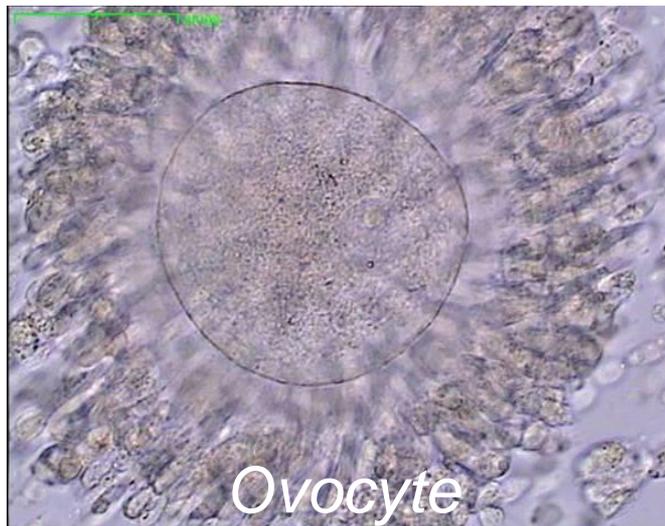
▶ Indications les plus fréquentes:

- ▶ chez l'adulte: maladie de Hodgkin, pathologies auto-immunes
- ▶ chez l'enfant: leucémie aigüe (L et M), hémoglobinopathies non

	Indication pédiatrique K	Indication pédiat non K	Indication adulte K	Indication adulte non K
2007	1	2	1	0
2008	5	1	4	1
2009	1	1	9	1
2010	6	0	7	0

La maturation in vitro

- ▶ Lorsque la stimulation ovarienne est contre-indiquée (cancer hormonosensible)
 - ▶ MIV, fécondation des ovocytes, congélation des embryons obtenus (partenaire)
 - ▶ Congélation des ovocytes immatures par vitrification
 - ▶ MIV et congélation des ovocytes matures par vitrification
 - ▶ Mais vitrification ovocytaire encore interdite en France



Analogues de la GnRH : mécanismes d'action

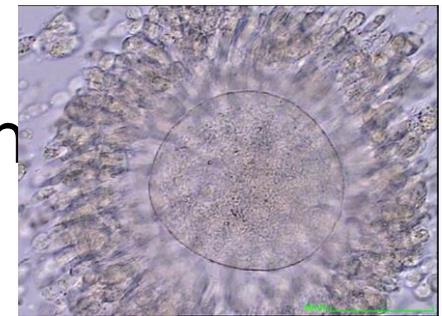
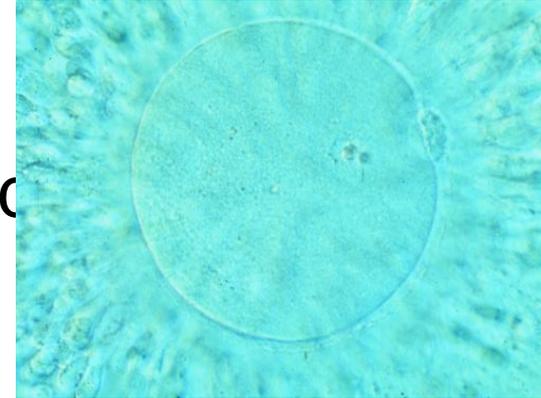


- ▶ L'administration d'a-GnRH aboutit, après un court moment de stimulation à une freination des sécrétions des gonadotrophines, dont la conséquence est une mise au repos de l'ovaire
- ▶ L'ovaire étant mis au repos, il devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques
- ▶ La mise au repos des ovaires par a-GnRH
 - ▶ Peut protéger les follicules au-delà du stade antral
 - ▶ Effets plus controversés sur le pool de follicules primordiaux

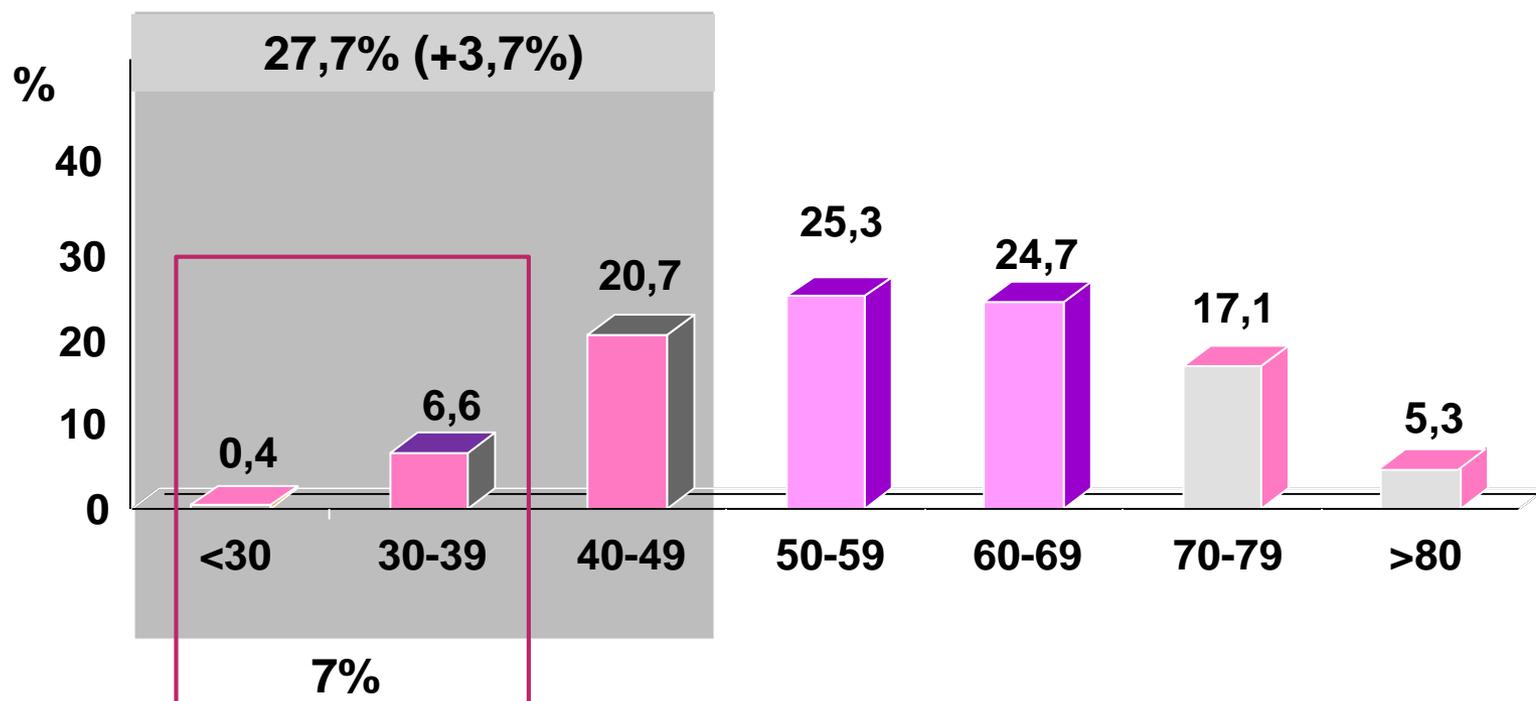
Stimulation ovarienne et FIV après cancer du sein



- ▶ La réponse ovarienne peut être altérée après chimiothérapie
→ évaluer la réserve ovarienne
- ▶ Si stimulation, effet néfaste potentiel de l'hyperestrogénie (E2 X10 à 15)
- ▶ Alternatives:
 - ▶ cycles naturels ou 1/2 naturels (antagoniste)
 - ▶ antiestrogènes (tamoxifène)
 - ▶ anti-aromatase (pas en France)
 - ▶ don d'ovocytes (délai \geq 2 ans en France)



Répartition actuelle des cancers du sein selon l'âge



Observatoire CSI 2007-2008 1647 patientes

Les doses et la durée du traitement



- ▶ Dose totale des cytotoxiques:
 - ▶ Facteur déterminant de la réversibilité de l'IOP
 - ▶ Intensifications de chimiothérapie : IOP presque constante
- ▶ Influence du moment d'administration de la chimiothérapie dans le cycle menstruel : point débattu
 - ▶ Administration de la chimiothérapie en deuxième phase de cycle pour en limiter l'ovario-toxicité?
 - ▶ Di Cosimo (111 patientes) : IOP significativement plus élevée si la chimiothérapie est administrée en phase folliculaire

Di Cosimo S et al. Ann Oncol 15(7): 1065-71, 2004

Facteurs génétiques de prédisposition à une insuffisance ovarienne prématurée

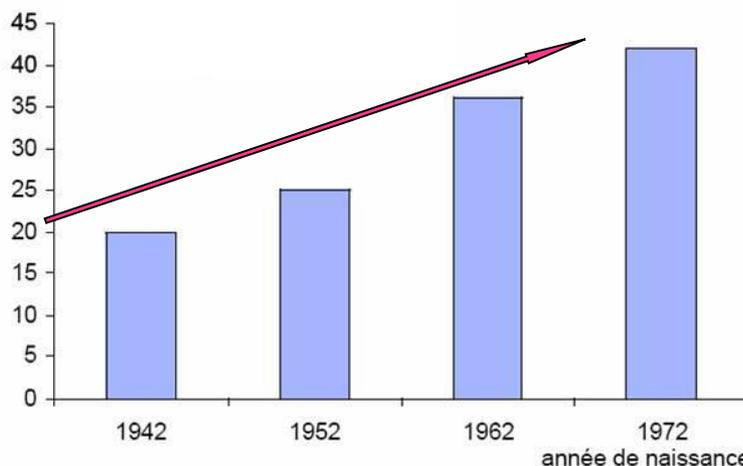
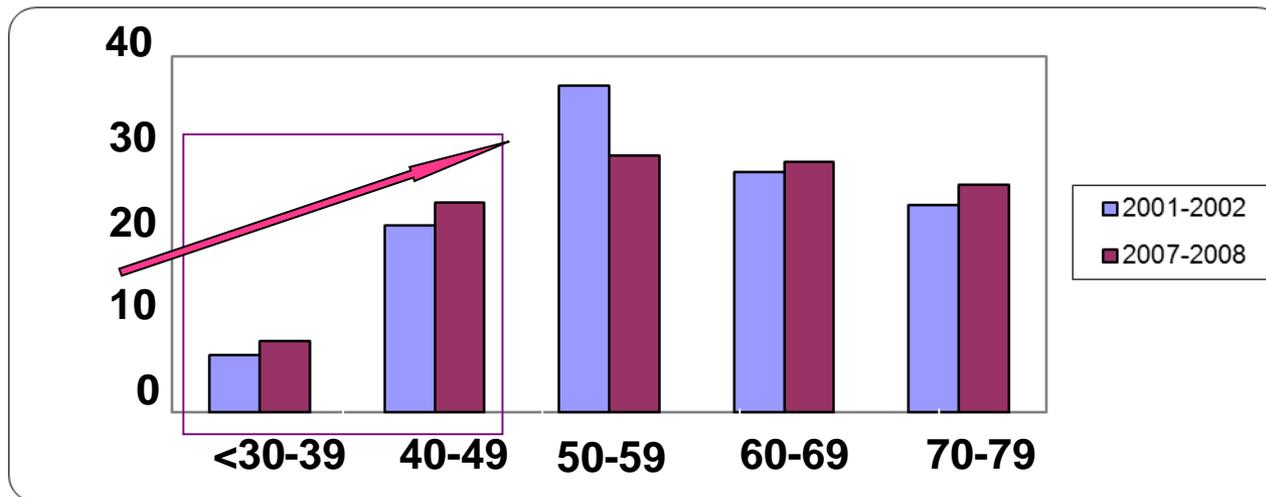


- ▶ De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19) sont impliquées dans le métabolisme : Cyclophosphamide, Anthracyclines, Paclitaxel, Tamoxifène
- ▶ Le polymorphisme génétique le plus commun de CYP2C19 supprime totalement l'activité de l'enzyme
- ▶ Les patientes hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle variant (CYP2C19*2) le plus commun de CYP2C19
 - ▶ Diminution du risque de développer une IOP (RR 0,10)
 - ▶ Moins de réponses au cyclophosphamide

Données très prometteuses pour la détermination d'une

▶ sensibilité génétique à une IOP, évaluation dans les cancers du sein

Evolution des cancers du sein et des grossesses selon l'âge



Pourcentage de femmes ayant eu leur premier enfant à 30 ans ou plus

données INED