



Fertilité et cancer du sein

Cancer au féminin

11/2012

Florence Coussy
Centre des maladies du sein
Hôpital St Louis

Introduction (1)

- Cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde
- 2008: 23% des nouveaux cas de cancers (1,38 millions de cas)
- 2% sont diagnostiqués entre 20 et 34 ans
- 11% entre 35 et 40 ans
- Moins de 10% de ces femmes auront un enfant après le diagnostic
- Perte de la réserve folliculaire ↔ âge et traitement par CT (type et dose)
- Un cycle menstruel après traitement anticancéreux n'est pas synonyme de fertilité.

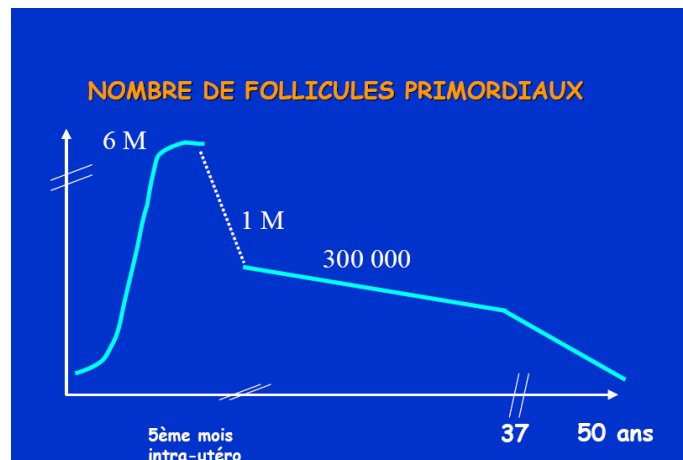
Introduction (2)

- Le traitement du cancer du sein (chimiothérapie et hormonothérapie) n'est pas une contre-indication à une grossesse ultérieure
- Le risque de récurrence n'est pas augmenté en cas de grossesse
- Intérêt de
 - l'évaluation de la réserve folliculaire avant et après chimiothérapie
 - Connaitre le risque de diminution de la fertilité lié à nos traitements
 - méthodes de préservation de la fertilité chez les femmes ayant des traitements gonado-toxiques

Folliculogenèse

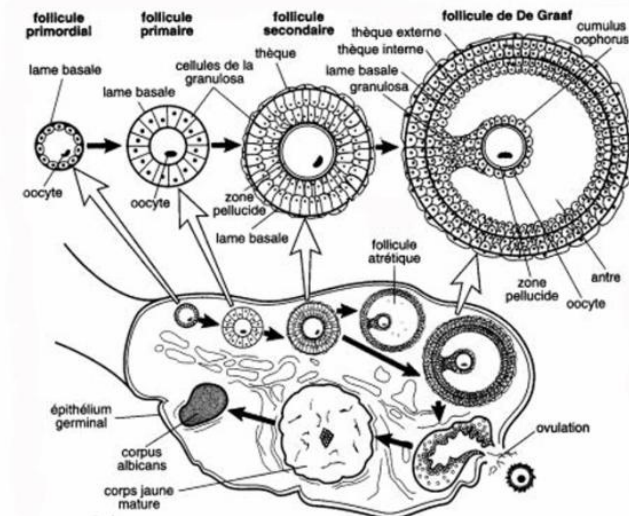
- 7 millions de follicules primordiaux in utero
- 400 cycles environ dans une vie
- Diminution continue du capital folliculaire au cours de la vie (par atrophie= **apoptose**)
- En dessous d'un certain seuil de follicules primordiaux, apparition de la ménopause

Chimiothérapie ?



Toxicité des traitements sur la fertilité

- Interdépendance de l'unité fonctionnelle reproductive :
 - Cellules germinales
 - Cellules de la granulosa
- La toxicité sur l'une ou l'autre des lignées aura des conséquences sur les 2
- **Toxicité aiguë**
 - Perte de la fonction reproductive
 - Aménorrhée chimio induite
- **Toxicité à long terme**
 - Infertilité par baisse de la réserve ovarienne
 - Ménopause prématurée (% de patientes?)



Physiopathologie de la toxicité de la chimiothérapie

- Analyse histologique ovaires post chimiothérapie
 - fibrose corticale focale ou diffuse,
 - diminution du nombre des follicules ovariens
 - troubles de la maturation folliculaire
- In vitro
 - Cytotoxiques agissent initialement sur les follicules primordiaux
 - Modifications de l'apoptose des cellules de la granulosa

Meirow D, Mol Cell Endocrinol 2000 ; 169 : 123-31.

Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation ovocytes

Congélation embryons

Cryoconservation ovarienne

Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

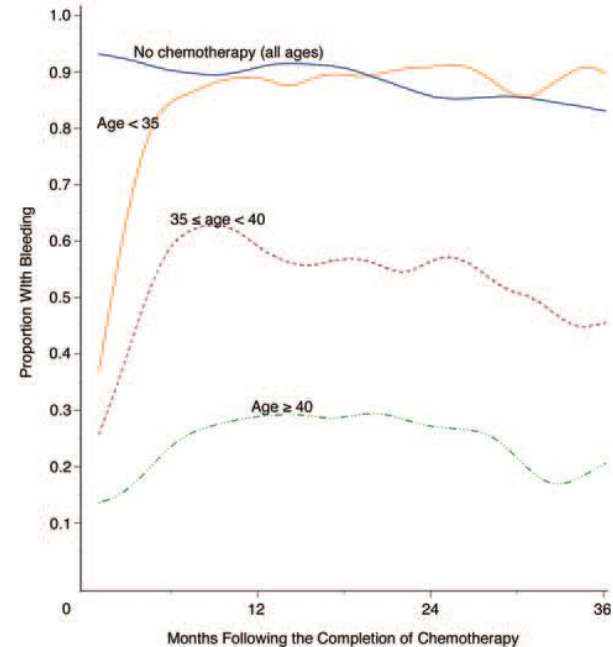
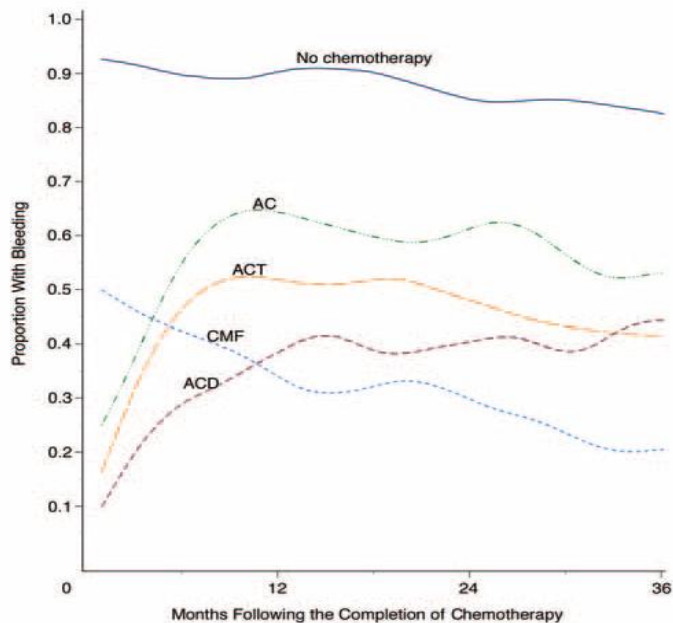
Congélation ovocytes

Congélation embryons

Cryoconservation ovarienne

Evaluation de la fertilité après traitement (1)

- La chimiothérapie induit fréquemment une aménorrhée: réversible ou non, liés aux réserves ovariennes initiales aux effets délétères du traitement sur le tissu ovarien: type et dose de CT liées à l'âge de la patiente



Evaluation de la fertilité après traitement (2)

MAIS:

Définition de l'aménorrhée hétérogène selon les séries:

- absence de règles à 3, 6, 12 mois?
- Par rapport au début ou à la fin de la chimiothérapie?
- Hétérogénéité pour: les types de traitements, les patientes étudiées, la prise d'hormonothérapie

Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation ovocytes

Congélation embryons

Cryoconservation ovarienne

Quels critères? (1)

- **Paramètres cliniques**

- Règles, longueur cycles
 - Ex: *réserve diminuée malgré cycles normaux...*
 - *Femmes non ménopausées malgré aménorrhées prolongées....*
- Survenue d'une grossesse

- **Paramètres hormonaux**

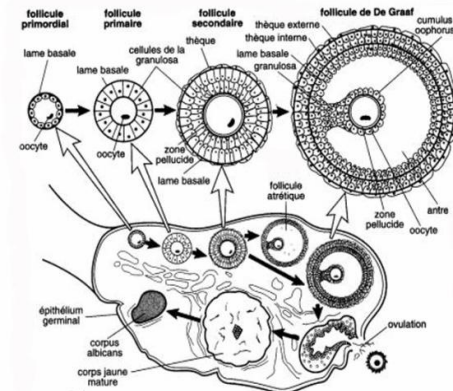
- FSH, E2
 - Variabilité +++
- AMH, inhibine B

- **Paramètres échographiques**

- Comptes follicules antraux J3

Quels critères? (2): AMH?

- Hormone produite par les cellules de la granulosa des follicules préantraux et antraux
 - Reflète le pool de follicules primordiaux
 - Meilleur marqueur des follicules en croissance
- AMH corrélé au compte folliculaire antral en échographie
- Comparée aux marqueurs traditionnels (cliniques, FSH, E2)
 - Meilleur marqueur du déclin reproductif avec l'âge
- En AMP, une AMH basse est corrélée à une faible probabilité de réponse en FIV
- Peu de données hors AMP...



Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation ovocytes

Congélation embryons

Cryoconservation ovarienne

Guidelines

informations à la patiente:

des risques de diminution de la fertilité après
chimiothérapie

des différentes méthodes possibles de
conservations de la fertilité, les risques et les
résultats

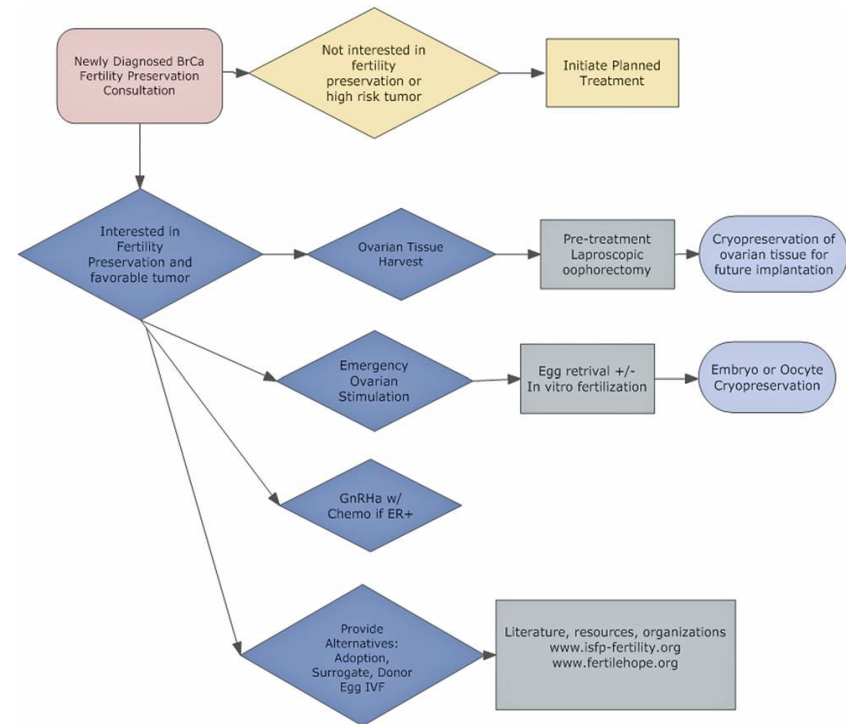
Méthodes de préservation de la fertilité:

Fertil steril, Kim, 2011

En France, décret 2006:

toute patiente doit être informée du risque d'infertilité liés à son traitement ainsi que des techniques de préservation

- agoniste GnRh
- cryoconservation ovocytes mature, cortex ovarien
- cryoconservation embryon



Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation ovocytes

Congélation embryons

Cryoconservation ovarienne

Agonistes GnRH (1)



- **Rationnel:**

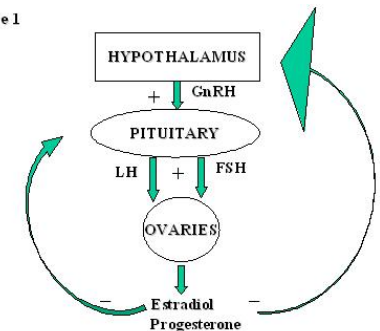
Limiter le nombre de follicules en croissance en bloquant sécrétion FSH et LH

Modèles animaux: réduction de l'apoptose folliculaire

Mais:

- Recrutement folliculaire et croissance des stades précoces: indépendant des gonadotrophines
- Gonadotoxicité chez patients non pubères où axe gonadotrope non fonctionnel
- Interactions avec le cycle des cellules tumorales? =>Innocuité non démontrée

Figure 1



Agonistes Gn-RH (2)

- De nombreuses études non randomisées (ou de petites taille) montrent l'effet protecteur du GNRH sur la fonction ovarienne
- Une méta analyse de 11 études prospectives (3 randomisées et 8 non randomisées) montre que l'association de GnRH pendant la CT est associée à une augmentation de la préservation de la fonction ovarienne après CT(OR= 10.57; 95%CI, 5.22–21.39)

MAIS

- L'analyse séparée des 3 randomisées ne montrent pas cette association!
- Abstract ZORO 2009 ASCO
 - Goserelin versus pas de goserelin chez patientes ayant chimiothérapie pour cancer du sein
 - 1 grossesse dans chaque groupe
- Munster, JCO,2012 :retour de règles, temps médian au retour de règles: comparable entre les 2 groupes. 2 grossesse dans le bras contrôle

Kim, use f hormonal protection for chemotherapy-inducedgonadotoxicity.Clin obstet Gynecol, 2010, 53:740-52

JCO February 10, 2012 vol. 30 no. 5 533-538

Cochrane: Chen, Adjuvant gonadotropin releasing hormones analoguesfor the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women: 2011, Nov

Agoniste Gn-RH (3)

Recommandations ASCO 2006

« At this time, as there is insufficient evidence regarding the safety of GnRH analogs and other means of ovarian suppression on female fertility preservation, women interested in ovarian suppression for this purpose are encouraged to participate in clinical trials »

Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation embryons

Congélation ovocytes

Cryoconservation ovarienne



Congélation embryonnaire: Technique de référence ++++

- Nécessite un partenaire (ou un donneur)
- Longueur de la procédure ++(en moyenne 38j) :
 - Débute avec les premières règles
 - Puis 11 j de stimulation en moyenne avant le recueil

- Résultats:

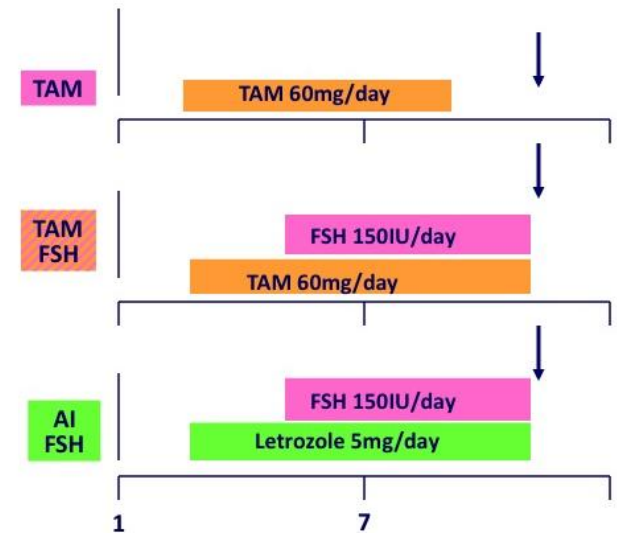
Survie embryonnaire après décongélation (75%)

Chances de grossesse après TEC :15-20% par transfert

- Stimulation et hyperestradiolémie
 - Risque de récidence?
 - Malformations enfants?

Stimulation

- Cycle naturel : faible rentabilité
- Cycle naturel modifié
- Stimulation avec tamoxifène
 - Avec ou sans gonadotrophines
 - Mais risque tératogène théorique.
 - Demi-vie du tamoxifène: 12 semaines
- Stimulation avec létrozole
 - Attention : hors AMM !!
 - Risque médico légal réel en cas de malformations/récidives



Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation embryons

Congélation ovocytes

Cryoconservation ovarienne



Congélation ovocytes

- **Avantage :**

préservation fertilité de la femme et non du couple

- **Technique:**

stimulation

conservation ovocyte par congélation ou vitrification

- **Mais ...: technique décevante**

Taux de grossesse par ovocyte décongelé <2%

- L'ovocyte résiste mal au cycle congélation-décongélation
- Ovocytes matures (métaphase II) fragiles , riche en eau (risque de formation de cristaux et rupture), mauvaise pénétration des cryoprotecteurs.

- **Nouvelle technique de vitrification:** autorisée depuis la loi de bioéthique du 23/06/ 2011

Solidification dans liquide très rapide: diminue les dommages de l'ultrastructure ovocytaire et pourrait permettre une augmentation de la préservation ovocytaire

Evaluation de la fertilité après traitement

Ce que l'on connaît

Les différents critères à évaluer

Préservation de la fertilité

Agonistes GnRH

Congélation embryons

Congélation ovocytes

Cryoconservation ovarienne

Cryoconservation ovarienne

Technique en cours d'évaluation

Indications:

Alkylants à forte dose

Radiothérapie corporelle totale

Ovariectomie

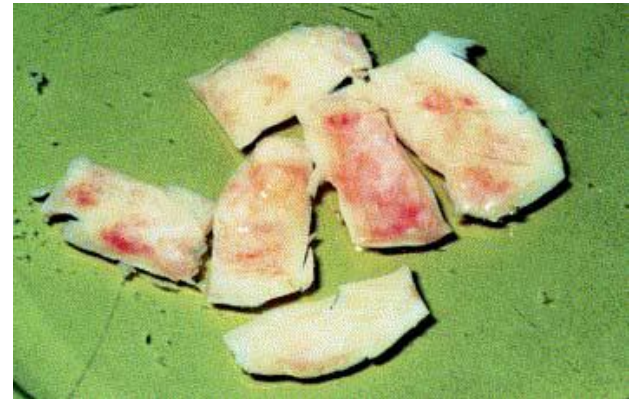
→ Cas où il existe un risque certain de stérilité définitive

- **Autres:**

Prise en charge susceptible d'altérer la prise en charge de la fertilité

En vue de :

- MIV
- Congélation ovocytaire ou embryonnaire



Avantages et inconvénients de la cryoconservation

- **Avantages:**

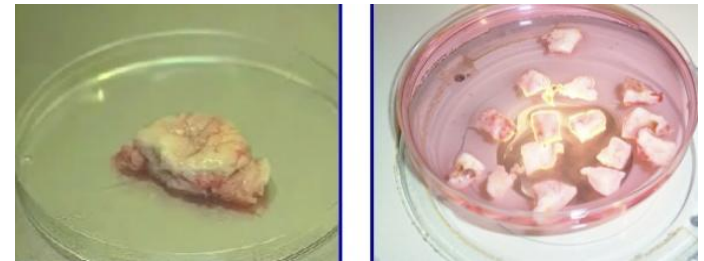
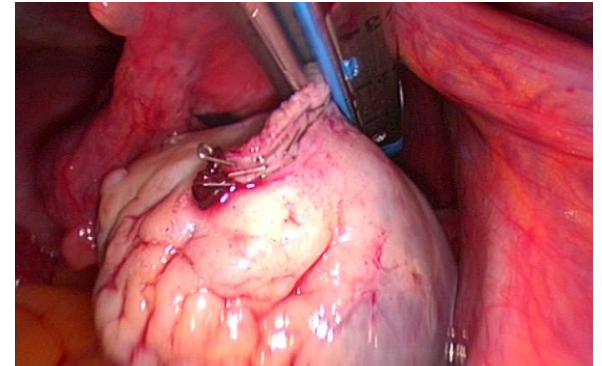
- nombreux ovocytes immatures, pouvant être congelés
- Pas de stimulation de l'ovulation, rapidité de la technique
- Pas d'âge limite (pré-pubère mais réserve ovarienne? (AMH))

- **Inconvénients**

- technique nouvelle
- Prélèvement lors d'une intervention chirurgicale
- Ovocytes immatures non prêts à l'emploi
- Peu de résultats en terme de grossesse

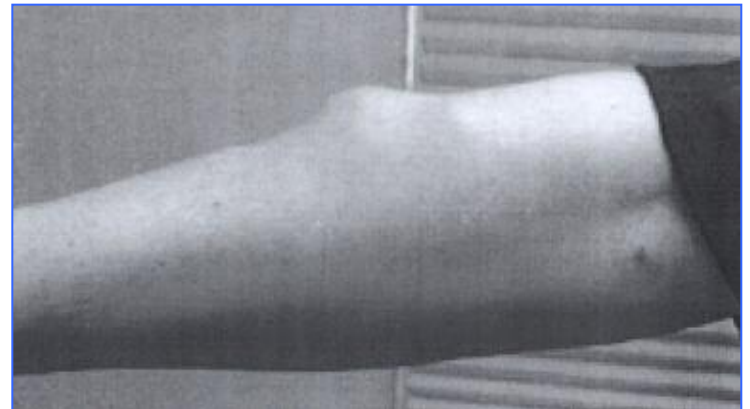
Technique (1)

- Protocole de recherche. (décret d'application toujours en attente)
- Information éclairée et consentement signé.
- Ovariectomie sous coelioscopie
- Analyse ana-path (risque de re-implantation des cellules cancéreuses)
- transport pour congélation rapide
- congélation avec cryoprotecteurs: descente lente en t°, conservation dans N2 liquide
- Cortex ovarien: follicules primordiaux (moins sensibles à la congélation que follicules matures)



Technique (2)

- Suivi de autogreffe:
 - Orthotopique : en vue de restaurer une fertilité spontanée
 - hétéro topique: technique de fécondation in vitro (Oktay, 00, 04; Callejo, 2001)



Résultats

- 50 cas de reimplantation de tissu ovarien
- Aucun reintroduction de cellules malignes
- 1 naissances de transplantation heterotopique (*Oktay, 2006*)
- 14 naissances de transplantation orthotopiques
- Taux de survie des follicules primordiaux : > 80%
- Pas de survie des follicules en cours de croissance

Nécessité d'une croissance et d'une maturation ovocytaires

Les questions?

- Qualité des fragments de cortex ovarien après décongélation?
- Il semble peu licite de réaliser des prélèvements de tissus ovarien lorsque le risque de stérilité est mal évalué ou hypothétique.
- Balance bénéfico-risque : traitement du cancer n'est pas synonyme d'infertilité ultérieure et l'ablation d'ovaire pour la congélation diminue le capital fertilité
- Risques mutagènes au niveau des gamètes et conséquences sur la descendance
- Protocole de congélation et mode d'utilisation du tissu ovarien non consensuel

Maturation in vitro

Techniques:

- **Système de culture:**

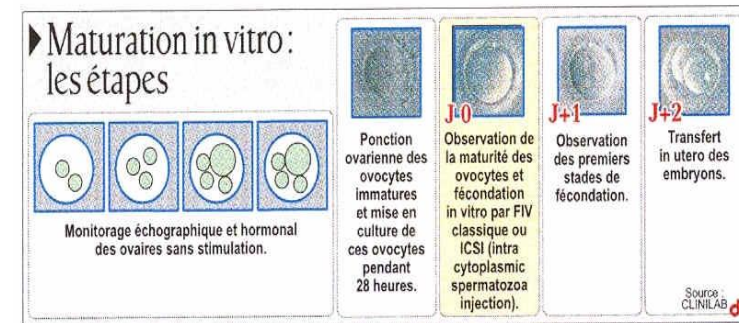
culture in situ au sein de fragments de cortex ovarien
culture de follicules entiers isolés

- **But:**

obtenir des follicules matures à partir des follicules primordiaux du cortex ovarien

- **Méthodes:**

- Ponction d'ovocytes immatures sous AG de 2 -6 mm
 - Pas de nécessité de stimulation
 - Réalisable quel que soit le moment du cycle
 - Peut être combinée avec cryopréservation de cortex ovarien.
- Maturation 24 à 48h
- Technique de congélation lente
- Vitrification



Résultats MIV

- Résultats (série de Clamart) ?
- 1ere grossesse en 1994 mais pour SOPK
 - 60 patientes par an (OPK), taux grossesse 27%
 - Cohorte de 50 enfants très suivis
- Technique semblant prometteuse.... Données à long terme nécessaires
- Les doutes: maladies liées à l’empreinte?

En résumé.... *JCO, 2010, Stern*

Characteristic	Option			
	Embryo Freezing	Egg Freezing	Ovarian Tissue Freezing	Ovarian Suppression
Medical status	Standard	Experimental	Experimental	Experimental
Definition	Harvesting eggs, IVF, and freezing of embryos for later Implantation	Harvesting and freezing of unfertilized eggs	Freezing of ovarian tissue and reimplantation after cancer treatment	GnRH analogs used to suppress ovaries
Pubertal status	After puberty	After puberty	Before or after puberty	After puberty
Time requirement	10-14 days from menses; outpatient surgical procedure	10-14 days from menses; outpatient surgical procedure	Outpatient surgical procedure	In conjunction with chemotherapy
Success rates	Approximately 40% per transfer; varies by age and center; thousands of babies born	Approximately 21.6% per embryo transfer; 900 live births	Case reports of seven live births	Unknown; conflicting results reported; larger randomized trials in progress
Cost	Approximately \$12,000/cycle; storage fees and pregnancy costs additional	Approximately \$12,000/cycle; storage fees and pregnancy costs additional	\$12,000 for procedure; storage fees and reimplantation costs additional	\$500/month
Timing	Before or after treatment	Before or after treatment	Before or after treatment	During treatment
Special considerations	Need partner or donor sperm	May be attractive to single women or those opposed to embryo creation	Not suitable if high risk of ovarian metastases; only cryopreservation option for prepubescent girls	Does not protect from radiation effects

Conclusion

- La chimiothérapie par cancer du cancer ne fait pas partie des plus haut risque de perte de fertilité
- Techniques expérimentales (cryoconservation tissus ovarien ou ovocytaires) voir n'ayant pas de preuves de bénéfices majeurs (agonistes GnRH)...
- La technique de référence reste la cryoconservation embryonnaire
- Doit on proposer une technique de conservation chez ces femmes? Bénéfices –risques (reprise spontanée de fertilité chez une femme/ prélèvement une partie des ovaires...)

Je vous remercie