

Fertilité et préservation de la fertilité en cancérologie digestive

Fertility and fertility preservation in digestive oncology

Alice Seroka*, Charlotte Sonigo*, Michaël Grynberg*, **, ***

Au cours des dernières décennies, la préservation de la fertilité (PF) féminine s'est développée afin de permettre aux patientes guéries d'un cancer d'augmenter leurs chances d'être mère tout en transmettant leur patrimoine génétique. Depuis 2010, les différentes sociétés savantes françaises et internationales recommandent d'adresser chaque patient en âge de procréer et atteint de cancer à un centre référent, afin de l'informer de l'impact des traitements sur la fonction de reproduction et de discuter les différentes possibilités de PF. Idéalement, la consultation d'oncofertilité est réalisée avant l'initiation d'un traitement potentiellement gonadotoxique.

Dans cette mise au point, nous aborderons uniquement la PF chez la femme. En effet, chez l'homme, la PF, passant par la congélation de spermatozoïdes, doit être proposée dès lors que le recueil de spermatozoïdes éjaculés est envisageable sans que la question ne se pose du degré de toxicité des thérapeutiques sur les gonades.

en âge de procréer (1). L'augmentation des taux de survie ces 10 dernières années repose principalement sur l'amélioration des thérapeutiques potentiellement pourvoyeuses d'infertilité.

Fertilité après traitement chirurgical

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la chirurgie sur la fertilité. A priori, l'exérèse chirurgicale d'une tumeur colorectale, qu'elle soit réalisée par coelioscopie ou par laparotomie, n'a pas ou peu d'effets délétères sur la fertilité féminine.

Fertilité après chimiothérapie (2)

La gonadotoxicité de la chimiothérapie varie selon l'âge, le schéma thérapeutique et les doses des médicaments cytotoxiques (tableau 1).

Les chimiothérapies de type FOLFOX6 (acide folinique, 5-fluorouracil et oxaliplatine) et XELOX (5-fluorouracil, capécitabine et oxaliplatine) sont réputées peu gonadotoxiques. En effet, l'incidence de l'aménorrhée après cancer colique, traduisant une insuffisance ovarienne prématurée, est évaluée à 4,2 %. Par ailleurs, le risque d'aménorrhée secondaire ne diffère pas, que la chimiothérapie soit de type XELOX ou FOLFOX (3).

Le traitement du lymphome du MALT fait appel à divers protocoles de chimiothérapie. Cependant, les plus utilisés restent le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine [également appelée adriamycine], vincristine, prednisone) et le R-CHOP (rituximab [R]), pour lesquels les données en termes de gonadotoxicité sont controversées. Si les taux d'aménorrhée au décours de ces traitements restent relativement faibles, des taux d'aménorrhée définitive jusqu'à 37 % ont été rapportés (4). Par ailleurs, ces proto-

Fertilité et grossesse après un cancer digestif

Il s'agit principalement des tumeurs colorectales, qui surviennent dans 6 % des cas chez des femmes

* Service de médecine de la reproduction, hôpital Jean-Verdier, Bondy.

** Université Paris XIII, Bobigny.

*** Unité Inserm U1133, université Paris-Diderot, Paris.

Tableau 1. Classification des agents de chimiothérapie selon leur toxicité ovarienne (2).

Gonadotoxicité élevée	Gonadotoxicité modérée	Gonadotoxicité faible ou nulle
Agents alkylants	Doxorubicine	5-fluorouracil
Busulfan	Cisplatine	Bléomycine
Chlorambucil	Paclitaxel	Méthotrexate
Cyclophosphamide		Vincristine
Melphalan		
Procarbazine		

Points forts⁺⁺

- » Une consultation d'oncofertilité est indispensable avant d'initier un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, quel que soit le degré de gonadotoxicité du traitement.
- » La seule technique de référence de préservation de la fertilité chez la femme est la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne.
- » L'atteinte utérine postradique est responsable d'échecs d'implantation et de fausses couches précoces et tardives.

coles s'associent à une réduction des valeurs de l'hormone antimüllérienne (AMH) et, pour certains, à un âge plus précoce de survenue de la ménopause (5). Enfin, bien que certains travaux n'aient pas retrouvé de surrisque d'infertilité (6), il est classiquement recommandé, comme chez l'homme, de proposer systématiquement des techniques de PF.

Fertilité après radiothérapie

La radiothérapie (RT) pelvienne, dans le cadre du cancer rectal (par exemple : schéma court 25 Gy/5 fractions [25/5] en préopératoire), est responsable, chez la femme, de dommages à la fois utérins et ovariens.

◆ Radiosensibilité utérine

L'importance des dommages au niveau utérin est fonction de la dose totale délivrée, de son fractionnement, du volume utérin inclus dans le volume cible de la RT, mais surtout de l'âge de la patiente au moment de l'irradiation (7). En effet, l'utérus traité en période prépubère est plus radiosensible qu'en phase post-pubère. Cependant, chez l'enfant comme chez l'adulte, des doses de l'ordre de 30 Gy entraînent des dommages irréversibles de la vascularisation utérine responsables d'une réduction du volume utérin. Le taux de fausses couches est proportionnel à la dose de RT utérine. Une hormonothérapie substitutive (œstradiol) peut améliorer la fonction utérine à condition que la dose fractionnée délivrée à l'utérus soit inférieure à 30 Gy, et ce uniquement si la RT a lieu en phase post-pubère (8). Dans le cas contraire, le traitement hormonal est sans efficacité sur la taille de l'utérus, l'épaisseur endométriale ou le flux de l'artère utérine.

◆ Radiosensibilité ovarienne

W.H.B. Wallace et al. (9) ont proposé un modèle mathématique capable de prédire l'âge de survenue de l'arrêt de la fonction ovarienne selon la dose délivrée et l'âge au moment du traitement. La dose totale fractionnée capable de stériliser d'emblée 97,5 % des patientes diminue au fur et à mesure que l'âge augmente. Cette dose est de 20,3 Gy à la naissance, de 18,4 Gy à l'âge de 10 ans, de 16,5 Gy

à 20 ans et de 14,3 Gy à 30 ans. Cette sensibilité ne tient pas compte de la toxicité éventuelle d'une chimiothérapie préalable à l'irradiation. Ainsi, le taux d'aménorrhée dans le cancer rectal, après radiothérapie, est de 94,1 % (3) versus 4,2 % dans le cancer colique.

Thérapies ciblées

Il n'existe pas de données bibliographiques concernant les thérapies ciblées, qui semblent ne pas avoir d'impact sur la fonction gonadique. Cependant, le manque actuel de données disponibles pourrait rendre compte de l'intérêt d'une PF au motif du principe de précaution.

Conséquences obstétricales des cancers

Il n'existe pas de consensus concernant le délai optimal pour l'obtention d'une grossesse après un cancer colorectal ou un lymphome du MALT. Selon des études animales, un délai de 6 mois minimum après chimiothérapie est préconisé afin d'éviter le risque d'anomalies génétiques germinales. En effet, seuls les follicules en croissance sont exposés aux risques de mutations génétiques engendrées par les chimiothérapies, et la croissance folliculaire des petits follicules primordiaux, moins sensibles à la chimiothérapie, jusqu'au stade préovulatoire dure environ 6 mois. Par mesure de précaution, la procréation est généralement déconseillée l'année suivant le traitement (10).

Certaines études suggèrent un lien entre les taux d'hormones féminines ainsi que leurs récepteurs durant la grossesse (œstradiol, progestérone et prolactine), et l'incidence, la progression et la récurrence du cancer colorectal, tandis que d'autres travaux suggèrent un rôle protecteur de ces mêmes hormones. Au total, la grossesse après cancer colorectal ou lymphome du MALT ne semble pas augmenter les risques de récurrence (11).

Les principales conséquences obstétricales des traitements des cancers digestifs sont en rapport avec l'atteinte utérine postradique. En effet, celle-ci s'associe à des échecs d'implantation ou au risque

Mots-clés

Préservation de la fertilité

Stimulation ovarienne

Cryopréservation ovocytaire

Cryopréservation embryonnaire

Cancer colorectal

Highlights

» *Oncofertility consultation is essential before initiating chemotherapy or radiotherapy, whatever the degree of gonadotoxicity of the treatment.*

» *Ovocyte or embryo cryopreservation after ovarian stimulation is the only fertility preservation reference technique.*

» *Radiotherapy is responsible for uterine implantation failure and miscarriage in early and late pregnancy.*

Keywords

Fertility preservation

Ovarian stimulation

Ovocyte cryopreservation

Embryo cryopreservation

Colorectal cancer

de fausse couche précoce ou tardive. Par ailleurs, il est également rapporté une plus grande fréquence des retards de croissance intra-utérins et des morts fœtales in utero après irradiation pelvienne.

Cancer colorectal et susceptibilité génétique

Certaines tumeurs digestives surviennent dans des contextes génétiques particuliers qui auront une importance lorsque la question de la fertilité ou de sa préservation sera abordée. Ainsi, la polypose adénomateuse familiale (PAF) ou surtout le syndrome de Lynch (syndrome HNPCC) peuvent, du fait du risque de transmission, faire discuter un diagnostic préimplantatoire.

Techniques de préservation de la fertilité

Actuellement, les différentes techniques de préservation de la fertilité féminine comprennent : la transposition ovarienne, les traitements médicamenteux par agonistes de la *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH), la cryopréservation d'embryons ou d'ovocytes avec ou sans stimulation de l'ovulation et la cryopréservation de cortex ovarien. Ces techniques peuvent être réalisées seules ou en combinaison. Mis à part la congélation d'ovocytes ou d'embryons après stimulation de l'ovulation, toutes ces techniques sont considérées comme expérimentales.

La PF devra systématiquement être discutée chez toute patiente de moins de 40 ans devant recevoir un traitement susceptible d'altérer sa fertilité.

Transposition ovarienne

La transposition d'un ou des 2 ovaires est une technique chirurgicale permettant d'éviter les lésions ovariennes liées à la radiothérapie pelvienne en fixant, par voie coelioscopique, les ovaires en dehors du champ d'irradiation. Elle a pour principal objectif de préserver la fonction ovarienne endocrine, mais également d'éviter l'insuffisance ovarienne précoce et ses complications métaboliques et osseuses, sans augmenter le risque de métastase. Son efficacité sur la récupération des cycles est de l'ordre de 85 % avant l'âge de 40 ans (12), âge limite de sa recevabilité. Envisager une grossesse ne nécessite pas obligatoirement la mise en place des ovaires à

leur emplacement initial, et les grossesses naturelles ou médicalement assistées sont tout à fait possibles (12).

Cependant, son intérêt en termes de préservation de la fonction ovarienne exocrine et donc de fertilité est plus discuté. En effet, les cellules germinales présentent une moindre résistance à l'irradiation que les cellules impliquées dans la production hormonale, et sont donc plus volontiers atteintes par l'irradiation, impliquant une infertilité. Ainsi, son indication à visée de préservation de la fertilité devient de plus en plus rare. On préfère prélever un ovaire en vue d'une cryopréservation. De plus, un quart des patientes peuvent présenter des kystes fonctionnels symptomatiques ou asymptomatiques après transposition ovarienne. Enfin, l'irradiation pelvienne comporte le plus souvent une irradiation utérine associée, ce qui rend la possibilité d'une grossesse future plus qu'incertaine.

Agonistes de la GnRH

L'administration d'agonistes de la GnRH (GnRHa) en cours de chimiothérapie est proposée afin de prévenir la survenue d'une insuffisance ovarienne. L'objectif serait de bloquer la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH afin de limiter la croissance folliculaire dans le but de soustraire les petits follicules aux effets gonadotoxiques des chimiothérapies. Dans la littérature, le rôle bénéfique des GnRHa dans la PF reste très controversé, et de nombreux biais rendent ces études difficiles à analyser. L'efficacité des GnRHa en prévention de l'insuffisance ovarienne chimio-induite reste donc incertaine. Néanmoins, leur utilisation en cours de chimiothérapie présente certains avantages, comme un effet contraceptif durable et une diminution des phénomènes hémorragiques chez les patientes à risque de thrombopénie. Ainsi, si des agonistes de la GnRHa sont proposés aux patientes, celles-ci doivent être clairement informées de l'objectif du traitement, des effets indésirables probables et des incertitudes quant à son efficacité pour la préservation de la fertilité. Il conviendra par exemple de proposer cette méthode plutôt en complément d'autres techniques de PF.

Congélation embryonnaire ou ovocytaire après stimulation de l'ovulation

La stimulation de l'ovulation avec congélation embryonnaire ou ovocytaire constitue à ce jour la

seule technique de PF reconnue comme non expérimentale (13).

La stimulation ovarienne consiste en l'administration de gonadotrophines exogènes par voie sous-cutanée, habituellement démarrée en phase folliculaire, pendant 12 à 14 jours environ, suivie du déclenchement de l'ovulation, puis d'une ponction folliculaire par voie transvaginale échoguidée 36 heures plus tard. Cette technique permet l'obtention de plusieurs ovocytes matures qui seront congelés d'emblée ou après fécondation in vitro.

La congélation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne est aujourd'hui la technique de référence, probablement la plus efficace à ce jour, recommandée par les différentes sociétés professionnelles en vue d'une PF (14). Néanmoins, cette technique présente un certain nombre d'inconvénients, tels qu'un délai incompressible de 15 jours et l'induction d'une hyperestradiolémie. Dans le cadre des tumeurs digestives, la principale problématique peut être celle du temps, si la chimiothérapie est urgente. Par ailleurs, il conviendra de s'assurer de la faisabilité du recueil ovocytaire en cas de volumineux processus tumoral pelvien.

Dans tous les cas, la procédure de congélation embryonnaire ou ovocytaire doit avoir lieu avant l'initiation des traitements anticancéreux. En effet, une chimiothérapie administrée récemment peut être responsable d'anomalies morphologiques et génétiques ovocytaires, associées à une augmentation du taux de fausses couches et de malformations fœtales (15).

Maturation in vitro

La maturation in vitro (MIV) consiste en un recueil d'ovocytes obtenus à partir de petits follicules antraux ponctionnés par voie transvaginale échoguidée. Ces ovocytes immatures seront secondairement maturés in vitro pendant 24 à 48 heures au laboratoire. Les ovocytes matures ainsi obtenus peuvent être soit cryopréservés, soit fécondés in vitro avant la congélation.

Cette technique ne nécessite pas l'administration de gonadotrophines exogènes, n'induit pas d'hyperœstrogénie, et peut donc être réalisée en urgence quelle que soit la phase du cycle.

Aujourd'hui, environ 5 000 enfants sont nés après MIV dans le cadre du traitement d'infertilités en rapport avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), et 3 dans le cadre de la PF, avec un devenir comparable à celui des enfants nés après FIV. Il n'y a

notamment pas d'augmentation des maladies liées aux gènes soumis à empreinte (16). Cependant, il est important de garder à l'esprit que le potentiel des ovocytes maturés in vitro reste moindre que celui des ovocytes obtenus après stimulation ovarienne.

Cryopréservation de tissu ovarien

La cryopréservation de tissu ovarien, pratiquée en France depuis 1995, est une méthode de PF encore expérimentale en dépit des 60 naissances vivantes rapportées jusqu'ici (17).

Le principe consiste à prélever chirurgicalement, le plus souvent par coélioscopie, du tissu ovarien (ovariectomie totale ou partielle), puis à en congeler la partie périphérique (corticale) sous forme de fragments contenant les follicules primordiaux. L'objectif sera, en cas d'insuffisance ovarienne post-traitement, de décongeler et d'autogreffer les fragments soit en orthotopique, dans la cavité pelvienne, soit en hétérotopique (paroi abdominale, avant-bras). La cryopréservation de tissu ovarien présente l'avantage de préserver un grand nombre de follicules primordiaux sans nécessiter de stimulation hormonale, et d'être réalisable en urgence. Elle permet de restaurer la fonction endocrine, d'induire la puberté et des possibilités de grossesse naturellement ou après assistance médicale à la procréation. Enfin, la cryopréservation de cortex ovarien est la seule méthode de PF possible après démarrage de la chimiothérapie (15), puisque les follicules primordiaux, préservés lors de cette technique, sont les moins sensibles à la chimiothérapie.

Le problème majeur posé par cette technique est le risque de transmission de la maladie initiale via la réintroduction de cellules malignes qui auraient été cryopréservées au sein des fragments de corticale ovarienne.

Indication des techniques de préservation de la fertilité selon le type de cancer et selon le traitement oncologique (tableau II)

Lors de la première consultation d'oncofertilité, une évaluation soigneuse du potentiel gonadotoxique des traitements doit être réalisée. La technique de PF la plus appropriée tient compte du schéma thérapeutique proposé, du délai d'instauration du

Tableau II. Techniques de préservation de la fertilité (PF) selon le type de cancer et le traitement oncologique.

Schéma thérapeutique	Technique de préservation de la fertilité
Chirurgie seule Cancer colorectal	Pas d'indication à une PF Contraception efficace pendant 6 à 12 mois
Chimiothérapie ± chirurgie Cancer colorectal Lymphome du MALT	1/ Stimulation ovarienne 2/ En cas d'urgence : maturation in vitro associée ou non à la cryopréservation de cortex ovarien
Radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante Cancer rectal	1/ Stimulation ovarienne 2/ En cas d'urgence : maturation in vitro associée ou non à la cryopréservation de cortex ovarien et à la transposition ovarienne

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

traitement, de l'âge de la patiente, de la réserve ovarienne, de la présence ou non d'un partenaire stable. Pour les cancers avec incidence extrêmement faible, il n'existe pas de recommandations : la prise en charge en PF s'effectue au cas par cas en collaboration avec le cancérologue.

La stimulation ovarienne en vue d'une congélation ovocytaire et/ou embryonnaire est plus souvent possible en cas de cancer digestif. Il conviendra de l'envisager systématiquement en cas de chimiothérapie. Le prélèvement de tissu ovarien sera discuté en cas de radiothérapie, le deuxième ovaire pouvant

être transposé. Cependant, la transposition est plus délicate sur un ovaire stimulé. Il est fondamental d'informer la patiente qu'en cas de radiothérapie, l'atteinte utérine postradique pourra compromettre les chances de mener à bien une grossesse, quand bien même des gamètes auraient été préservés.

Conclusion

Les patients en âge de procréer doivent être informés des effets des traitements administrés et des différentes techniques possibles de préservation de la fertilité. Une consultation d'oncofertilité semble indispensable avant de démarrer toute prise en charge, quel que soit le degré de gonadotoxicité des traitements prévus (Plan Cancer). Cependant, trop peu de patientes sont encore informées, et seules 15 % des femmes entre 18 et 45 ans avec un cancer colorectal sont reçues en consultation de PF (18). La stratégie dépend de l'urgence à initier le traitement oncologique et doit faire appel, dans la mesure du possible, à une cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne. Une information sur les effets possiblement délétères de la radiothérapie sur la fonction utérine doit être délivrée. ■

A. Seroka déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Sonigo et M. Grynberg déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JYJ, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer--a combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13(6):1111-5.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251-66.
- Wan J, Gai Y, Li G et al. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(1):31-4.
- Akhtar S, Youssefi I, Soudy H et al. Prevalence of menstrual cycles and outcome of 50 pregnancies after high-dose chemotherapy and auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients younger than 40 years. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1551-6.
- Meissner J, Tichy D, Katzke V et al. Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2015;26(8):1771-6.
- Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;20(8):2247-9.
- Bath LE, Critchley HO, Chambers SE et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(12):1265-72.
- Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:64-8.
- Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738-44.
- O'Neill MT, Ni Dhonnchu T, Brannigan AE. Topic update: effects of colorectal cancer treatments on female fertility and potential methods for fertility preservation. *Dis Colon Rectum* 2011;54(3):363-9.
- Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A et al. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(8):735-43.
- Morice P, Juncker L, Rey A et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000;74(4):743-8.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100(5):1224-31.
- ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(6):465-8.
- Shapira M, Raanani H, Cohen Y, Meirou D. Fertility preservation in young females with hematological malignancies. *Acta Haematol* 2014;132(3-4):400-13.
- Pliushch G, Schneider E, Schneider T et al. In vitro maturation of oocytes is not associated with altered deoxyribonucleic acid methylation patterns in children from in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2015;103(3):720-7.e1.
- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104(5):1097-8.
- Strong M, Peche W, Scaife C. Incidence of fertility counseling of women of child-bearing age before treatment for colorectal cancer. *Am J Surg* 2007;194(6):765-7;discussion 767-8.