

Chimiothérapie adjuvante sous analogues de la LH-RH : faut-il proposer l'association dans le traitement adjuvant ou néo-adjuvant du cancer du sein ?

Adjuvant chemotherapy and analogues of LH-RH: should the association be proposed in the adjuvant or neoadjuvant breast cancer?

M. Soussoko*, A. Lesur**



M. Soussoko



A. Lesur

Préalable

Il est bien connu que les traitements oncologiques de type chimiothérapie induisent une toxicité générale, y compris gonadique. C'est pourquoi il a été évoqué, depuis de nombreuses années, que le blocage du fonctionnement par analogues de la LH-RH (aGnRH) pourrait se révéler utile pour préserver les organes de la reproduction, et ainsi conserver la fertilité.

Les premières maladies hématologiques guéries, telles que la maladie de Hodgkin, ont été confrontées tôt à cette problématique survenant chez des patients jeunes et en âge de procréer. C'est donc logiquement que les premières expériences ont été réalisées chez ces patients.

Cependant, envisager la préservation de la fertilité sous-entend 2 conditions préalables : une grossesse peut être envisagée, sans effet délétère sur le versant carcinologique ; et ce moyen est efficace et non contre-indiqué dans le traitement appliqué de la maladie.

Dans le cas du cancer du sein, si la toxicité chimique des produits existe également, d'autres questions se posent aussi : une rémission longue est-elle synonyme, comme dans les hémopathies, de guérison ? Suite à l'obtention d'une rémission après traitement, la grossesse est-elle autorisée et, si oui, au bout de combien de temps ? En effet, l'hormonodépendance des tumeurs a longtemps conduit à s'interroger quant à la sécurité d'une grossesse ultérieure, en raison de l'inondation estrogénique inhérente à l'état gravide, avec la crainte d'une stimulation hormonale de cellules

cancéreuses résiduelles. Par ailleurs, le phénomène d'involution glandulaire en post-partum rend la glande mammaire plus vulnérable via des modifications histologiques, une inflammation locale et l'angiogenèse, mais ce phénomène ne serait impliqué que pour les tumeurs RE-. Malgré ces interrogations, il n'y a pas de contre-indication systématique à la grossesse, le pronostic étant corrélé au diagnostic initial et au type de cancer (1-3). Son opportunité est généralement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après évaluation complète de la pathologie et à distance de tout traitement tératogène.

Par ailleurs, les moyens proposés de protection ovarienne sont-ils acceptables, chez des patientes porteuses de tumeurs hormonosensibles ? Autrement dit, en 2017, dans l'arsenal thérapeutique proposé pour la préservation de la fertilité, avant le traitement d'un cancer, et dans le cas présent d'un cancer du sein, la place des analogues de la LH-RH est-elle validée ? Sont-ils efficaces, et quels sont les critères d'évaluation ? Quel est le taux d'aménorrhée chimio-induite ? Quel est le taux de grossesses ultérieures ? Sont-ils sans danger, jugé sur l'évolution de la maladie, avec ou sans analogues ? Peuvent-ils avoir, en dehors de ces questions, un intérêt ?

Cancer du sein chez la femme jeune

Il s'agit d'une entité rare, mais les conséquences thérapeutiques et "l'après-cancer" constituent des préoccupations centrales.

* Gynécologie-obstétrique, CHU de Nancy.

** Responsable du Parcours Sein, institut de cancérologie de Lorraine, Nancy.

Points forts⁺

- » La qualité de vie de l' "après-cancer" constitue un objectif à part entière de la prise en charge des femmes jeunes confrontées au cancer du sein.
- » La fertilité et l'insuffisance ovarienne précoce sont des préoccupations majeures dans cette tranche d'âge.
- » La place des agonistes de la LH-RH reste controversée dans le cadre de l'oncofertilité, mais peut se concevoir dans une optique de qualité de vie.

Le diagnostic de cancer du sein est posé dans 10 à 15 % des cas chez des femmes non ménopausées (4). L'amélioration de la survie des patientes soulève de nouveaux questionnements concernant les effets à long terme des traitements et la qualité de vie ultérieure des patientes. L'évolution de la femme au sein de la société, ses ambitions professionnelles et la durée des études sont à l'origine d'un recul important de l'âge de la première grossesse. Ainsi, plus de femmes sont confrontées à un diagnostic de cancer du sein alors qu'elles n'ont pas encore d'enfants ou qu'elles désirent en avoir d'autres du fait de nouveaux choix de vie privée (5).

La problématique de la fertilité ultérieure ne concerne qu'un nombre restreint de patientes. En effet, le cancer du sein ne survient que rarement avant l'âge de 30 ans – on compte 1,8 % de nouveaux cas chez les femmes âgées entre 20 et 34 ans (5). Par ailleurs, la fertilité devient ensuite plus aléatoire, bien avant l'âge physiologique de la ménopause, puisque la fonction ovarienne s'altère dès l'âge de 35 ans (6). Les patientes sont adressées en consultation dédiée jusqu'à l'âge de 38 ans, âge auquel le déclin du stock folliculaire s'accélère fortement. Ces notions ont été validées lors de la récente réactualisation des référentiels du Grand Est (7). Cela est d'autant plus douloureux pour celles qui n'ont pas 40 ans et gardent un espoir de grossesse, espoir qu'il faut savoir entendre et ne pas décourager, car chaque cas est unique.

Oncofertilité

La question de l'oncofertilité avait déjà été abordée d'un point de vue législatif par la loi de bio-éthique de 2011 et fait partie intégrante du nouveau Plan cancer (2014-2019), qui stipule que l'on doit "aborder, lorsque c'est pertinent, la problématique de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique". On ne conçoit plus, actuellement, de traiter une femme jeune sans évoquer la question de la préservation de la fertilité, cela fait partie de tous les référentiels de bonnes pratiques. Le choix de la technique de préservation dépend de plusieurs facteurs : âge, réserve

ovarienne, type de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, mais aussi de la décision des femmes. Le statut conjugal est également important afin de distinguer la préservation embryonnaire de couple de la préservation féminine exclusive, ovocytaire. Différentes techniques sont actuellement possibles dans le cadre de l'oncofertilité en cancérologie mammaire (8, 9).

► La cryopréservation embryonnaire et/ou ovocytaire, dont l'utilisation est expérimentale, s'obtient après une stimulation ovarienne d'environ 15 jours (stimulation ovarienne contrôlée). Les traitements utilisés n'ont pas l'AMM dans le contexte du fait de l'hyperestradiolémie transitoire engendrée. Des protocoles comprenant du létrozole sont actuellement à l'essai. Les protocoles "random start" permettant de commencer une stimulation quel que soit le moment du cycle, donc utilisables en urgence, ont permis d'obtenir des résultats prometteurs. La stimulation n'est possible qu'en cas de tumeur préablement opérée (autrement dit, elle ne peut être proposée si une chimiothérapie néo-adjuvante est envisagée).

► La cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire après maturation in vitro est une autre méthode expérimentale. Cette technique est utilisée chez les patientes nécessitant une chimiothérapie néo-adjuvante. Elle peut être utilisée en urgence, à n'importe quel moment du cycle. Aucune stimulation n'est nécessaire. Le risque opératoire vasculaire constitue la difficulté essentielle : il s'agit de ponctionner des follicules antraux de très petite taille. Les ovocytes sont ensuite maturés in vitro pendant 24 à 48 heures dans des milieux de culture spécifiques afin d'être vitrifiés directement ou fécondés, pour permettre ensuite une vitrification embryonnaire.

► La cryopréservation de cortex ovarien, prélevé par coelioscopie, est une technique encore expérimentale. On peut s'interroger sur le fait d'altérer une partie de la réserve endogène de la patiente. Le risque inhérent à cette technique est la potentielle réintroduction de cellules malignes lors de la greffe du tissu ovarien, malgré la vérification histologique d'une partie du tissu cryoprélevé. Cette technique est plutôt destinée aux femmes de moins de 35 ans, car le stock folliculaire est rapidement dégradé, et n'est plus proposée au-delà de 38 ans.

Mots-clés

Cancer du sein

Analogues de la LH-RH

Chimiothérapie

Aménorrhée

Fertilité

Highlights

» *The quality of life of "post-cancer" is a fully-fledged goal in the care of young women with breast cancer.*

» *Fertility and precocious fertility are major issues in this age range.*

» *The place of LH-RH agonists remains controversial in the context of oncofertility, but can be conceived in terms of quality of life.*

Keywords

Breast cancer

LHRH analogs

Chemotherapy

Amenorrhoea

Fertility

- L'utilisation des agonistes de la LH-RH, dans le cadre d'essais cliniques, fait aussi partie des techniques à la disposition des équipes.

Rappel de physiologie ovarienne

La constitution du capital ovarien débute dès la vie intra-utérine, à partir des cellules germinales primordiales. Le nombre de follicules s'élève à 6 ou 7 millions au cinquième mois de grossesse, puis diminue pour atteindre 1 million à la naissance. Différents mécanismes sont à l'origine de cette diminution : génétiques, métaboliques, vasculaires et exfoliatifs dans la cavité coelomique (10).

Elle se poursuit après la naissance, jusqu'à la ménopause, via 2 phénomènes physiologiques :

- par atrésie folliculaire à différents stades de maturation, ce qui est un phénomène continu ;
- par un recrutement cyclique, dès la puberté, qui permet la sélection du follicule dominant.

Chaque femme possède un capital folliculaire propre et défini pour l'ensemble de sa vie reproductive (11).

Gonadotoxicité des traitements : quels mécanismes ?

La chimiothérapie est la principale source de gonadotoxicité par le biais de différents mécanismes.

◆ Toxicité ovarienne directe

La chimiothérapie est à l'origine de l'apoptose des follicules primordiaux (constitutifs du capital folliculaire) ainsi que des follicules en croissance et matures, par le biais de différentes voies moléculaires. Elle est également délétère pour les cellules de la granulosa, qui sont nécessaires au développement, à la maturation ainsi qu'à la survie folliculaire. Un autre mécanisme explicatif de l'altération du capital folliculaire est la théorie du "burn out", essentiellement décrite en cas de traitement par cyclophosphamide : la destruction des follicules en croissance entraîne une diminution de l'hormone anti-müllérienne (AMH), ce qui va engendrer un recrutement prématuré des follicules primordiaux et une augmentation du nombre de follicules entrant en croissance, puis en atrésie. Par ailleurs, l'exposition au cyclophosphamide active la voie PI3K/PTEN/Akt kinase, qui joue un rôle dans la quiescence folliculaire. Le recrutement et l'entrée en croissance prématurés aboutissent à l'effondrement du capital folliculaire (12).

◆ Toxicité vasculaire

La chimiothérapie altère les parois vasculaires par hyalinisation, fibrose de l'intima et épaissement de la média, ce qui entraîne le rétrécissement – voire l'obstruction – des lumières vasculaires. Cette toxicité est à l'origine d'une ischémie locale, d'une néovascularisation aberrante au niveau du cortex ovarien ainsi qu'autour des vaisseaux lésés, et d'une fibrose localisée au niveau cortical (13).

En ce qui concerne les patientes traitées pour un cancer du sein, 2 facteurs s'ajoutent à la chimiothérapie :

- l'association, quasi systématique chez les patientes atteintes de tumeurs RH+, avec une hormonothérapie afin de les soustraire à l'action des estrogènes ;
- les femmes retrouvant des cycles menstruels présentent un risque additionnel d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) [14].

◆ Toxicité ovarienne observée

Peu de données existent quant à la fertilité réelle après cancer, toutes localisations et tous âges confondus. On exclut les cohortes des patientes jeunes traitées dans leur enfance. Les seules données accessibles sont les constatations d'aménorrhée post-chimiothérapie, déclinées avec des définitions très hétérogènes. Non seulement la notion de durée de l'aménorrhée est fluctuante et diversement analysée mais, de surcroît, elle ne recouvre pas la notion de fertilité. On comprend d'emblée que l'efficacité potentielle du blocage ovarien ne saurait être uniquement analysée à travers le taux de cycles conservés, après levée du blocage, même si la reprise d'une certaine activité ovarienne est indéniable et potentiellement capable d'améliorer la qualité de vie, en diminuant les signes climactériques.

Rationnel de l'utilisation des agonistes pendant la chimiothérapie

En début de traitement, les agonistes de la GnRH entraînent un effet "flare up" : ils stimulent la production de gonadotrophines et donc la production des stéroïdes sexuels. Dans un deuxième temps, la stimulation continue des cellules gonadotropes engendre une désensibilisation de l'hypophyse. Cela a pour conséquence de bloquer la libération des gonadotrophines, et donc des stéroïdes sexuels. L'avantage des agonistes est l'obtention d'une suppression ovarienne réversible chez les femmes non ménopausées.

La sensibilité des cellules aux agents cytotoxiques des chimiothérapies en général, et aux produits utilisés couramment dans le cadre du cancer du sein en particulier, semble d'autant plus marquée que celles-ci se divisent :

- mettre l'axe gonadotrope au repos pourrait être un moyen de mieux protéger les cellules souches germinales (15) ;
- induire un état d'hypo-estrogénie grâce aux aGnRH pourrait diminuer la perfusion ovarienne, et donc l'exposition des ovaires à la chimiothérapie ;
- une action directe des aGnRH pourrait être possible par le biais de récepteurs ovariens propres à la GnRH (16) et par la sécrétion de molécules anti-apoptotiques (17) ;
- du fait de la baisse de sécrétion de la FSH, le recrutement de follicules préantraux qui semble exister en cours de chimiothérapie, suite à l'apoptose des follicules en croissance, ne se ferait pas. La sécrétion de certains facteurs de croissance n'aurait pas lieu, pour la même raison (18).

Il n'en demeure pas moins que nombre de ces mécanismes font l'objet d'hypothèses souvent controversées (19).

Historique des démarches scientifiques avec les analogues

Certains auteurs ont évoqué très tôt, dès les années 1980, la possibilité de l'efficacité et de la protection du blocage ovarien (20).

À partir de 2005, cette possibilité est de nouveau évoquée par d'autres auteurs, à la fois dans des modèles animaux et humains (21, 22). Cela ne concerne alors que peu de patients, et les résultats sont discordants. Des études non randomisées et quelques essais prospectifs, pouvant concerner d'autres pathologies que le cancer du sein, ont suggéré un possible effet protecteur des analogues de la GnRH sur la fonction ovarienne. Néanmoins, concernant strictement le cancer du sein, ces essais et études étaient hétérogènes, difficiles à interpréter, et une synthèse réalisée par M. Sonmezer et K. Oktay en 2006 (23) n'incitait pas à conclure, en l'absence d'essais randomisés rigoureux, à l'efficacité de la méthode (24-26). La méta-analyse présentée par S.S. Kim et al. (27), réunissant 11 études prospectives contrôlées lorsque les seuls les essais randomisés ont été considérés, n'était pas significative.

L'intérêt potentiel de la méthode conduisait à s'interroger sur l'attitude à adopter. En 2006, M.C. Lee a conclu, pour les référents de l'ASCO®, que les données étaient trop incertaines pour la recommander (28).

L'intérêt de la question posée était alors cependant suffisamment majeur pour que, peu à peu, dès 2008, des essais randomisés soient conduits avec des patientes témoins, traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein. Malgré des méthodologies plus satisfaisantes, les résultats restent discordants. Seules les études menées par A. Badawy (21), portant sur 80 patientes de moins de 40 ans, et par L. Del Mastro (essai PROMISE GIM6) [26] ont retrouvé un effet protecteur significatif, mais elles étaient loin d'être indemnes de critiques méthodologiques. Il est néanmoins indéniable que les efforts demandés pour ces essais en relevés de taux d'aménorrhée, de prise en compte de signes climatiques et de dosages hormonaux ont permis d'affiner la connaissance des différentes situations complexes de cette tranche d'âge. Cependant, des manques certains sont relevés : les traitements hormonaux (dont le tamoxifène), voire l'ajout des aGnRH dans un but carcinologique, n'ont pas été pris en compte dans la stratification ; un tiers des patientes avaient plus de 40 ans, ce qui est difficile à comprendre quand on traite de la préservation de la fertilité, et ce, sans analyse de sous-groupes.

Discordants, également, étaient les résultats de l'essai multicentrique allemand GBG 37 ZORO (29), qui a randomisé 60 patientes RH- âgées de moins de 46 ans et suivies au moins 2 ans. Certes, l'absence de traitement d'hormonothérapie ultérieure simplifiait l'analyse des données, mais il s'agissait une fois encore davantage du taux de reprise des cycles que de grossesse, et les dosages, pour pratiqués qu'ils furent, ne concernèrent que quelque 17 patientes de l'ensemble, et seules 10 échographies furent pratiquées.

Lorsque P.N. Munster et al. (22) publient, en 2012, les résultats négatifs de la première étude randomisée sur 49 patientes atteintes de cancers du sein, alors que 124 patientes étaient planifiées, de nombreux commentaires et avis discordants se sont élevés. Dans les critiques, on retrouve essentiellement les problématiques bien connues de la définition des statuts hormonaux, de celle des critères d'inclusion au diagnostic tant en âge qu'en cycles réguliers ou non, des tailles sous-paramétrées des échantillons, et de l'interprétation des taux des dosages d'indicateurs comme la FSH, l'AMH ou l'inhibine. De longue date – et c'est encore vrai en 2017 –, les définitions de l'aménorrhée chimio-induite sont des plus fluctuantes et nécessitent une rigueur méthodologique drastique pour pouvoir être interprétées (30, 31).

L'éditorial de A.H. Partridge paru à cette époque dans le *Journal of Clinical Oncology* (32) nous ramène curieusement, 5 ans plus tard, aux conclusions attendues et maintenant disponibles de l'essai SOFT, concernant l'utilité potentielle carcinologique du blocage ovarien chez les femmes jeunes RH+. La question est ainsi présentée sous un autre éclairage, primordial, dans cette population de femmes jeunes: "Quel préjudice pourrait créer la survenue potentielle d'une grossesse ultérieure ou les manipulations hormonales favorisant sa survenue ?" Sans répondre à cette question et tout en reconnaissant l'intérêt qu'aurait le maintien d'une activité ovarienne dans la qualité de vie ultérieure de ces patientes, l'auteur se livre à une analyse détaillée et exhaustive des données disponibles en 2012, en concluant qu'il est raisonnable d'attendre de nouvelles évaluations afin de pouvoir conseiller ou non l'utilisation des aGnRH dans cette indication.

En 2014, une nouvelle façon de discuter ces questions est abordée par Z. Blumenfeld et al. dans *Annals of Oncology*, présentant la méthode comme une prévention possible des troubles ultérieurs en s'appuyant sur le dicton "mieux vaut prévenir que guérir" (33). Plutôt que de tenter de convaincre les oncologues de l'efficacité de la méthode, une autre approche est de la combiner aux autres, eu égard à la modicité du coût financier et de la bonne tolérance du traitement, confirmée par une méta-analyse publiée par B. Yang en 2013 (30).

En 2015, 2 grands essais randomisés, consacrés aux patientes ayant été traitées pour un cancer du sein, ont été publiés, appuyant la théorie de l'efficacité des analogues de la LH-RH.

► POEMS/SWOG S0230, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* par H.C. Moore (34) pour les investigateurs du groupe SWOG et de l'IBCSG, est un essai de vaste ampleur effectué sur 218 patientes traitées pour cancer du sein. Il semblait non seulement en faveur de l'utilisation des analogues en protection ovarienne, à 2 ans, mais également significatif en termes de survie sans maladie et de survie globale, ainsi que sur le taux de grossesses, qui étaient des objectifs secondaires. Critiqués pour ce qui est de sa méthodologie (définition de la ménopause et non-utilisation de l'AMH) par les contradicteurs de la méthode, les auteurs ont défendu leur objectif primaire, la ménopause précoce et non la réserve ovarienne, arguant de l'utilisation de la FSH, et insistant sur la qualité de vie apportée, sans pour autant hypothéquer l'utilisation d'autres méthodes.

► PROMISE-GIM6, dont les résultats ont été publiés par M. Lambertini et al. dans le *Journal of the American Medical Association* (35), va dans le même sens ; cet essai a été commenté par A.H. Partridge, dont on connaît l'implication sans relâche dans la qualité de vie des jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein (36). Le nombre de femmes concernées (281 de 25 à 45 ans), suivies plus de 7 ans, et les résultats présentés, en accord avec ceux de l'étude précédente, ont incité l'éditorialiste à abonder dans le sens d'une utilisation validée. Non seulement les résultats étaient prometteurs en ce qui concerne la protection de la fonction ovarienne, mais ils validaient également l'absence d'aspect délétère d'un blocage ovarien, déjà régulièrement évoqué en vertu de la possible efficacité de l'aménorrhée prolongée, ou d'une grossesse survenant sur ce terrain.

En fin d'année 2015, R.R. Munhoz et al. (37) publient une nouvelle méta-analyse prenant en compte 7 études et incluant 1047 femmes, dont 856 évaluable. Ils concluent que l'usage des analogues est associé à un taux plus élevé de retour des règles après 6 et 12 mois suivant le dernier cycle de chimiothérapie (OR = 1,85 ; p = 0,0003) ; ils notent également un taux plus élevé de grossesses, faisant considérer la méthode comme une option à proposer, malgré les nombreuses questions non résolues.

Quasi au même moment, Y. W. Shen et al. (38) publient une méta-analyse rassemblant 8 essais et 1062 patientes, avec les mêmes conclusions en ce qui concerne la reprise des règles, mais n'atteignant pas la significativité en termes de fertilité.

La méta-analyse de M. Lambertini, publiée fin 2015, rassemblant 12 essais et 1231 patientes atteintes d'un cancer du sein, permet quant à elle d'affirmer l'efficacité significative des analogues associés à la chimiothérapie sur la réduction de survenue d'insuffisance ovarienne précoce et probablement sur le taux de grossesses, sans impact négatif en termes de pronostic (*figures 1 et 2, tableau*) [39]. Elle n'emporte cependant pas les convictions, et est sévèrement critiquée par K. Rodriguez-Wallberg, associé à P. Munster et K. Oktay, représentant le monde de l'oncologie et de la fertilité (40).

Début 2017, les débats avec les mêmes acteurs se poursuivent à travers des "lettres à l'éditeur" dans les revues aussi prestigieuses que le *Journal of Clinical Oncology* ou *Annals of Oncology*... sans vraiment apporter d'arguments nouveaux, même si le nombre de patientes incluses dans les méta-analyses

augmente ! À la question "Peut-on proposer une suppression ovarienne pendant la chimiothérapie comme une méthode sérieuse de préservation de la fertilité et de la fonction ovarienne ?", la réponse reste toujours curieusement mitigée.

Les opposants à l'utilisation des agonistes de la LH-RH restent fermes et répètent leurs arguments (19, 41) :

- l'hétérogénéité des situations hormonales, mal étiquetées, souvent intermédiaires et non définitives, soumises aux aléas des autres prescriptions médicamenteuses – et notamment à celle du tamoxifène ;
- l'explication biologique critiquable de l'efficacité des aGnRH en raison de l'absence de récepteurs à la FSH au niveau des follicules primordiaux, lesquels constituent la réserve folliculaire ;
- le manque de fiabilité des observations cliniques sans recours systématique aux dosages des marqueurs de réserve ovarienne – dont l'AMH ;
- les erreurs d'analyse des mécanismes des effets potentiels des analogues ;
- la non-justification de ne pas prendre en compte les femmes traitées pour d'autres cancers que celui du sein (notamment les hémopathies).

Auxquels ils ajoutent 2 points complémentaires : le coût financier de ces interventions (certes moindre que celui des autres méthodes) et le risque sur la perte osseuse engendrée à terme par leur utilisation, ce qui n'est que modérément recevable compte tenu de la durée du traitement.

Les auteurs, qui pratiquent depuis des décennies la préservation de la fertilité avec des méthodes d'intervention de plus en plus sophistiquées (congélation, etc.), insistent sur le risque de ne pas informer correctement les femmes qui pourraient préférer une méthode plus "neutre", en la présentant comme équivalente en termes de résultats attendus. Ils n'évoquent pas la possibilité d'un ajout aux autres méthodes et condamnent leur utilisation éventuelle. Le dernier article publié sur ce sujet tout début 2017 devrait pourtant permettre une certaine synthèse dans l'emploi des analogues. L'analyse méthodique et faisant intervenir des critères de qualité reconnus, effectuée par l'Association italienne de médecine

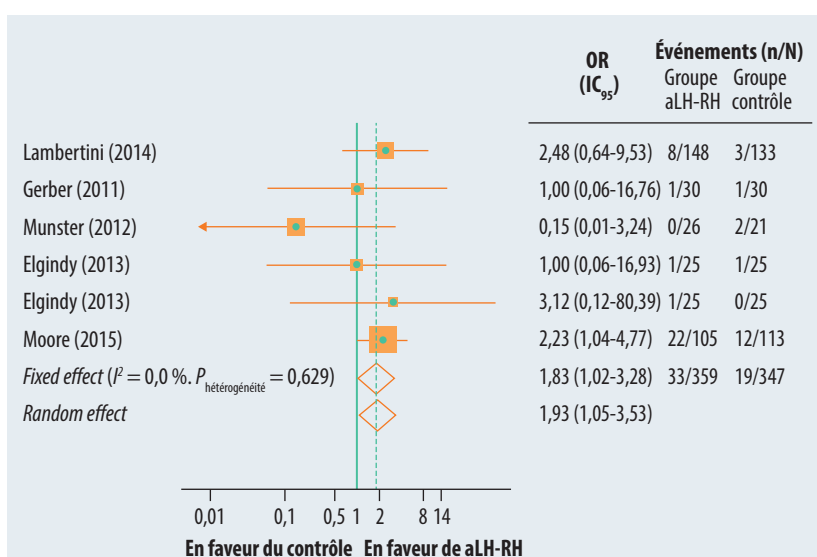


Figure 1. Hazard ratio (HR) de la survie sans récurrence des patientes sous agonistes de la LH-RH pendant la chimiothérapie versus celles traitées par chimiothérapie seule (contrôle). La taille des carrés des HR est proportionnelle au poids de chaque étude.

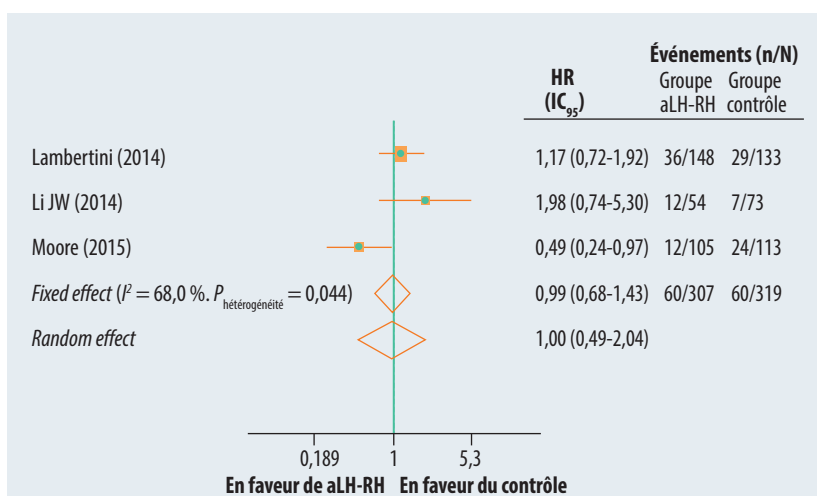


Figure 2. Odds ratio (OR) des grossesses chez les femmes sous agonistes de la LH-RH pendant la chimiothérapie versus celles traitées par chimiothérapie seule (contrôle). La taille des carrés des OR est proportionnelle au poids de chaque étude.

Tableau. Principaux résultats des essais contrôlés et randomisés majeurs étudiant le rôle des agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie dans le cadre de la préservation de la fertilité en cas de cancer du sein.

Objectif	Demeestere et al.	POEMS SWOGS0230	PROMISE-GIM6
Traitement induisant une insuffisance ovarienne précoce (CT + aGnRH versus CT), %	19 versus 25 (OR = 0,72 ; p = 0,76)	8 versus 22 (OR = 0,30 ; p = 0,04)	8,9 versus 25,9 (OR = 0,28 ; p < 0,001)
Patientes enceintes (CT + aGnRH versus CT), %	53 versus 43 (OR = 1,51 ; p = 0,47)	21 versus 11 (OR = 2,45 ; p = 0,03)	5 versus 2 (HR = 2,40 ; p = 0,20)
Survie sans maladie (CT + aGnRH versus CT), %	82 versus 87,5 (NR)	89 versus 78 (HR = 0,49 ; p = 0,04)	80,5 versus 83,7 (HR = 1,17 ; p = 0,52)

CT : chimiothérapie ; aGnRH : gonadotropin-releasing hormone agonist ; POEMS-SWOG : Prevention of Early Menopause Study-Southwest. Oncology Group ; PROMISE-GIM6 : Prevention of Menopause induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients-Gruppo Italiano Mammella 6.

oncologique (AOIM), semble permettre d'adhérer aux conclusions suivantes : il y a une indication à proposer un blocage ovarien pendant la chimiothérapie chez les femmes jeunes qui sont concernées par la reprise de l'activité ovarienne et/ou l'éventualité d'une grossesse ultérieure (42).

Enfin, si l'on souhaite être exhaustifs, on ne peut passer sous silence l'article récemment publié par K.N. Goldman et al. (43), qui déplacent la controverse en introduisant, pour le futur, la nouvelle notion de l'efficacité possible des inhibiteurs de mTOR, utilisés actuellement en situation métastatique dans les cancers du sein hormonodépendants. Si toute la presse grand public en a fait état, il ne faut pas méconnaître qu'il ne s'agit que d'une découverte sur les souris...

Discussion

Il semble encore bien difficile de conclure quant à l'efficacité réelle des analogues administrés pendant la chimiothérapie dans le cadre de la préservation de la fertilité. La description au cours du temps des tendances, espoirs et controverses, pour fastidieuse qu'elle puisse être, éclaire la complexité des questions et permet de mieux appréhender la difficile comparabilité des situations.

Produits utilisés et âge

S'il peut être discutable de séparer les populations concernées selon les types de tumeurs dans les méta-analyses, il n'en reste pas moins qu'il s'agit de profils de femmes différents. En effet, les femmes présentant des hémopathies, plus jeunes, sont particulièrement concernées par la préservation de la fertilité. Elles n'ont pas de tumeurs sensibles aux hormones, n'ont aucun interdit dans les manipulations hormonales, si ce n'est celui d'être enceinte pendant les traitements. Les produits utilisés sont généralement plus toxiques sur le plan général, et elles peuvent être soumises à des myélosuppressions drastiques (32). L'âge jouant un rôle essentiel dans la fertilité, il semble logique que les constatations soient différentes en fonction du moment où survient le traitement gonadotoxique, le risque d'altération ovarienne après chimiothérapie dépendant essentiellement du type de produits administrés mais aussi de l'âge (13). On pourrait très bien comprendre qu'une protection conférée par

les analogues à un certain âge sur une certaine population ovocytaire ne soit pas retrouvée chez des femmes plus jeunes.

De surcroît, il est indéniable que l'âge auquel survient le cancer du sein reste supérieur à celui des hémopathies et que le caractère soit *hormono-dépendant* (durée des traitements adjuvants, peur historique des grossesses sur ce terrain) soit *non hormonosensible*, mais potentiellement lié à des *raisons génétiques* prouvées ou supposées, n'incite pas à un nombre important de désirs de grossesses, quand bien même la préservation est systématiquement évoquée et proposée. Différents facteurs ayant un impact sur le désir de grossesse et à l'origine du faible taux de grossesses sont identifiés : la gonadotoxicité des traitements, la peur de transmettre un gène de prédisposition au cancer, la peur de l'évolution de la maladie, et les conséquences de la maladie altérant la relation de couple (44, 45).

Définitions de la réserve ovarienne

La question de la définition de l'aménorrhée chimio-induite et de l'insuffisance ovarienne précoce ainsi que celle des possibilités de récupération ovarienne avec ovocytes et cycles ovulatoires ne sont pas résolues, malgré une multitude d'articles consacrés à ces notions. L'imprécision générale, le manque de relevé prospectif, les hypothèses hasardeuses sur des séries rétrospectives sont les caractéristiques dominantes d'une littérature apportant assez peu sur la connaissance exacte des situations. La grande hétérogénéité des durées de suivi permet un vrai doute sur certaines conclusions d'apparence trop optimistes. Seules les études prospectives, rigoureuses et randomisées, comparant des groupes comparables, sont à prendre en compte, tant la multitude de situations rend les analyses délicates. Les mêmes définitions, les mêmes repères et les groupes homogènes permettent alors d'avoir une idée plus exacte, même si le nombre de patients est plus modeste.

En outre, l'absence de marqueurs fiables pour évaluer la réserve ovarienne participe à la discordance des résultats. La plupart des essais s'attachent à relever la reprise des cycles et non les grossesses pour évaluer la gonadotoxicité des traitements. Cela constitue une évaluation précaire, qui n'est pas synonyme de fertilité. Une oligo-aménorrhée, voire une aménorrhée vraie, ne signifient pas forcément une infertilité. L'aménorrhée ne permet pas de déduire le statut du capital ovarien car elle est le signe ultime d'insuffisance ovarienne alors qu'une infertilité peut

déjà préexister (13, 40). Enfin, l'appréciation de la réserve ovarienne n'est pas seulement quantitative mais doit également être qualitative. Or, la qualité ovocytaire est là encore liée à l'âge. Il n'y a pas de critères établis et validés pour l'évaluation de la fertilité après chimiothérapie (8). Les gynécologues utilisent les critères de routine de PMA : le dosage de l'AMH, de la FSH et le CFA (compte folliculaire antral). Dans le dernier article de T. Fréour et al. (44), l'AMH apparaît comme assez prometteuse et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans l'obtention de marqueurs fiables.

Recommandations

Les recommandations des différentes sociétés savantes reflètent les résultats controversés des différentes études :

- ESMO (European Society of Medical Oncology) : étant donné la discordance des résultats de plusieurs essais de phase III, l'utilisation d'analogues de la LH-RH ne doit pas être considérée comme un moyen fiable de préserver la fertilité (46).
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) : il évoque les essais randomisés qui ont mis en évidence l'efficacité de la suppression ovarienne par analogues de la LH-RH pendant la chimiothérapie pour préserver la fonction ovarienne et diminuer le risque d'aménorrhée chimio-induite pour les tumeurs RE-. En revanche, les résultats discordants concernant les tumeurs RE+ sont rappelés (27). Dans les recommandations visant les adolescents et les jeunes adultes, il est question des agonistes de la LH-RH pouvant être utilisés dans le cadre de protocoles à haut risque de thrombocytopénie prolongée ou de ménorragies. La gonadoprotection par les agonistes de la LH-RH avant la mise en route de la chimiothérapie est controversée.
- AOIM (Association italienne d'oncologie médicale) : elle recommande l'utilisation des agonistes de la LH-RH pendant la chimiothérapie chez l'ensemble des femmes préménopausées qui souhaiteraient une préservation de la fonction ovarienne et de la fertilité (41).
- BCY 2 (47) va également dans ce sens en recommandant que soit discutée l'utilisation des agonistes.
- Conférence de consensus de Saint-Gall : en 2015 déjà, elle cautionnait l'utilisation de la suppression ovarienne en cas de tumeur non hormonosensible dans le cadre de la préservation de la fonction ovarienne et de la fertilité.

➤ ASCO® (Société américaine d'oncologie clinique) : elle ne considère pas les analogues comme une méthode efficace de préservation de la fertilité, mais ses experts ont relevé d'autres effets bénéfiques tels que l'ACI (aménorrhée chimio-induite), permettant d'éviter les ménorragies. Leur utilisation constitue une option en l'absence d'autres techniques disponibles, voire en cas d'extrême urgence : ils sont alors à utiliser dans le cadre d'essais cliniques.

Conclusion

La difficile question de l'utilisation des analogues de la LH-RH pendant la chimiothérapie chez des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein reste ouverte, même si une tendance se dessine de la proposer en sus des autres méthodes. Il est quasiment impossible de définir avec certitude si les analogues peuvent être aidants en termes de taux de grossesse, mais il semble qu'ils jouent un rôle en termes de qualité de vie et, surtout, ils ne sont pas délétères, ni en qualité de vie pendant leur administration, ni ultérieurement, qu'il y ait ou non une grossesse.

Les situations sont variables à l'infini et il est péremptoire de vouloir les standardiser. Même les recommandations ne sont pas uniformes. Il paraît nécessaire que d'autres essais soient entrepris pour éclaircir les conclusions : essais randomisés avec des critères reproductibles et suivis, sur des situations comparables en termes de traitements reçus et d'antécédents.

La question reste cependant centrale au quotidien pour les oncologues confrontés aux instaurations de chimiothérapies chez des femmes jeunes, non ménopausées, quand bien même celles-ci n'expriment pas de souhait de grossesse. Si ce sujet reste d'actualité malgré d'autres méthodes, c'est probablement qu'au-delà de la fertilité, il interfère avec la qualité de vie liée à une moindre incidence d'effets climatiques à un âge où on est parfois trop âgée pour être mère mais trop jeune pour être ménopausée. La prise en compte de la fonction ovarienne endocrine, qui peut être préservée et qui aura des conséquences systémiques importantes telles que la protection du risque cardiovasculaire, la diminution du risque ostéoporotique, ainsi que les avantages sur le plan neuro-cognitif et la dysfonction sexuelle constituent autant d'éléments importants qui doivent attirer notre attention. ■

Références bibliographiques

1. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-9.
2. Agence de la biomédecine, Institut national du cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. Disponible sur: www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilité_et_cancer_2012.pdf.
3. Margulies AL, Sellarret L, Zilberman S et al. Grossesse après cancer: pour qui et quand? *Bull Cancer* 2015;102(5):463-9.
4. Espié M, Hamy AS, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC - Gynécologie* 2012;7(4):1-17.
5. Lesur A, Escoute M, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. How young is young in 2010? Defining the young woman. *SFSPM* 2010. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/38700>.
6. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. 2015. Disponible sur: www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/977524/resultatrecherche/3
7. OncoLogiK. Interregion: Sein (principes de prise en charge). *OncoLogiK* 2017. Disponible sur: [www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Sein_\(principes_de_prise_en_charge\)](http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Sein_(principes_de_prise_en_charge))
8. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C et al. [Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014?] *Bull Cancer* 2015;102(5):443-53.
9. Bénard J, Calvo J, Comtet M et al. [Fertility preservation in women of the childbearing age: indications and strategies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45(5):424-44.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

M. Soussoko et A. Lesur déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite de la p. 17)

10. Motta PM, Makabe S, Nottola SA. The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum Reprod Update* 1997;3(3):281-95.
11. Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. Contrôle génétique du capital folliculaire. 2013. Disponible sur: www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/735516
12. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update* 2012;18(5):525-35.
13. Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):759-74.
14. Partridge A, Gelber S, Gelber RD et al. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1646-53.
15. Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):40-3.
16. Imai A, Furui T. Chemotherapy-induced female infertility and protective action of gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(1):20-4.
17. Morita Y, Perez GI, Paris F et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6(10):1109-14.
18. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006;132(2):191-206.
19. Oktay K, Turan V, Bedoschi G. Reply to M. Lambertini et al. *J Clin Oncol* 2017;35(7):807-9.
20. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988;259(14):2123-5.
21. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91(3):694-7.
22. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(5):533-8.
23. Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006;11(5):422-43.
24. Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):411-6.
25. Recchia F, Saggio G, Amiconi G et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):514-23.
26. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306(3):269-76.
27. 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.
28. Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. *Cancer Control* 2010;17(3):162-72.
29. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2334-41.
30. Yang B, Shi W, Yang J et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2013;22(2):150-7.
31. Tomao F, Benedetti Panici P, Tomao S. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3310-1.
32. Partridge AH. Ovarian suppression for prevention of premature menopause and infertility: empty promise or effective therapy? *J Clin Oncol* 2012;30(5):479-81.
33. Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. 'An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation. *Ann Oncol* 2014;25(9):1719-28.
34. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.
35. Lambertini M, Boni L, Michelotti A et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(24):2632-40.
36. Partridge AH. Prevention of premature menopause and preservation of fertility in young cancer survivors: hopeful though modest long-term results. *JAMA* 2015;314(24):2625-7.
37. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(1):65-73.
38. Shen YW, Zhang XM, Lv M et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2015;8:3349-59.
39. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2408-19.
40. Rodriguez-Wallberg K, Turan V, Munster P, Oktay K. Can ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRH-a) preserve fertility in cancer patients? *Ann Oncol* 2016;27(2):357.
41. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer* 2017;71:25-33.
42. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA. Reply to M. Lambertini et al. *J Clin Oncol* 2017;35(7):805-6.
43. Goldman KN, Chenette D, Arju R et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(12):3186-91.
44. Fréour T, Barrière P, Mason D. Anti-müllerian hormone levels and evolution in women of reproductive age with breast cancer treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2017;74:1-8.
45. Hsieh PL, Huang SM, Chien LY et al. Risk-benefit perception of pregnancy among breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017. [Epub ahead of print]
46. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl. 6):vi160-70.
47. BCY2 - Second Breast Cancer in Young Women Conference. 4th-5th November 2014, Dublin, Ireland. *Breast Care* 2015;10(1):55-9.