

Cancer et fertilité chez les jeunes adultes

Cancer and fertility in young adults

CONDORELLI M.

Service de Gynécologie et Obstétrique, Clinique de fertilité, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Selon l'OMS, 1.459.774 jeunes hommes et femmes ont été touchés par le cancer en 2020. Les jeunes patient.e.s atteint.e.s de cancer ont des besoins spécifiques. Parmi eux, la fertilité est un enjeu important car les traitements anticancéreux peuvent entraîner une gonadotoxicité. Il est fondamental d'informer les patients du possible impact négatif des traitements oncologiques et de ne pas les décourager à avoir des enfants une fois qu'ils sont en rémission. Il est désormais possible de proposer diverses stratégies de préservation de la fertilité qui sont remboursées dans la plupart des cas. Il est aussi essentiel d'informer correctement sur la contraception pendant et après les traitements. En outre, il est de la plus haute importance de proposer un programme de soins de survie axé sur la fertilité, le traitement de l'insuffisance gonadique, la thérapie sexuelle et les soins préconceptionnels. Dans ce contexte, une équipe multidisciplinaire joue un rôle fondamental. Parallèlement, il est nécessaire de bien comprendre l'effet des nouveaux traitements sur la fertilité. Dans le domaine de l'oncologie, de nouveaux médicaments sont constamment ajoutés aux protocoles thérapeutiques. Cependant, pour la plupart d'entre eux, aucune donnée n'est disponible quant à leur impact possible sur la fertilité. Comme le préconisent les experts dans ce domaine, il est de la responsabilité des médecins et des sociétés pharmaceutiques de veiller à ce que les paramètres et les résultats en matière de fertilité soient analysés de manière prospective afin d'offrir à nos patients des conseils appropriés en matière de fertilité.

Rev Med Brux 2023; 44 : 356-361

Mots-clés : cancer, survie après un cancer, fertilité

ABSTRACT

According to the 2020 WHO report, the cancer burden affected 1,459,774 young men and women worldwide. Young cancer patients have specific needs and survivorship challenges. Among them, fertility is an important issue as cancer treatments might cause gonadal toxicity. Reproductive healthcare providers have to inform patients about the possible negative impact of oncologic treatments and not discourage them to have children once in remission. It is now possible to offer various fertility preservation strategies that are reimbursed in most cases. It is important to acknowledge that fertility counseling includes advising patients upon proper contraception during and after treatments. Moreover, it is of foremost importance to offer a survivorship care program focused on fertility, gonadal insufficiency treatment, sexual therapy, and preconceptional care. In this context, a multidisciplinary team plays a fundamental role. In parallel, there is a need to gain proper insight into the effect of new treatments on patients' fertility. In the oncologic field, new lifesaving drugs are continuously added to therapeutic protocols. However, for most of them, no data is available on their possible impact on fertility. As advocated by experts in the field, it is the responsibility of physicians and pharmaceutical companies to ensure that fertility parameters and outcomes are prospectively analyzed in order to offer an appropriate fertility counseling to our patients.

Rev Med Brux 2023; 44: 356-361

Key words: cancer, survivorship, fertility

INTRODUCTION

Selon l'OMS, le cancer a touché dans le monde 1.459.774 jeunes de moins de 40 ans en 2020¹. En Belgique, on a recensé 3.503 cas, avec le décès de 276 patient.e.s durant cette même année¹. Les jeunes femmes de cette tranche d'âge souffrent principalement de cancer du sein (39,1%), de la thyroïde (19,1%) et du col de l'utérus (17,5%)¹. Chez les hommes, les

cancers les plus fréquents sont les leucémies (24,8%), les cancers du testicule (18,2%) et les lymphomes non-Hodgkiniens (14,3%)¹. L'incidence des cancers dans cette tranche d'âge est en augmentation¹. D'autre part, l'amélioration des stratégies thérapeutiques a permis d'augmenter la survie de façon spectaculaire dans cette population spécifique.

Les traitements anticancéreux peuvent avoir des conséquences délétères sur différents organes et causer des cancers secondaires. Les gonades sont très sensibles à ces traitements, ce qui peut entraîner insuffisance gonadique et infertilité. Il est important de reconnaître les cas où la fertilité future est à risque de façon à pouvoir correctement en informer la patient.e et d'établir une stratégie adéquate de préservation de fertilité en fonction de la situation spécifique.

LE DIAGNOSTIC DE CANCER PEUT CONSTITUER UNE MENACE POUR LA FERTILITÉ

La fertilité des jeunes patient.e.s atteint.e.s de cancer est influencée par de multiples facteurs. Tout d'abord, la localisation d'un cancer au niveau des organes reproducteurs (ovaires, utérus et endomètre chez la femme; testicules chez l'homme) peut entraîner des lésions directes ou iatrogènes suite aux traitements locaux comme la chirurgie ou la radiothérapie. Dans le cas spécifique de la radiothérapie du pelvis féminin, le dommage peut survenir aussi au niveau utérin à partir d'un certain seuil d'irradiation, avec par conséquent des risques obstétricaux notables lors d'une grossesse. Le tableau 1 résume les risques pour la reproduction liés à la radiothérapie sur les gonades et l'utérus.

Les chimiothérapies, notamment avec des agents alkylants, ont des effets gonadotoxiques. Le nombre d'ovocytes est établi dès la naissance et ils ne peuvent pas se régénérer, diminuant au fil du temps jusqu'à la ménopause quand la réserve est quasi épuisée. Les ovocytes qui constituent la réserve ovarienne se trouvent à l'intérieur des follicules primordiaux contenus dans le cortex ovarien. Les traitements peuvent entraîner une diminution de la réserve ovarienne par deux phénomènes principaux : l'apoptose² et l'activation folliculaire massive (effet dit de « burn-out »³). Lors de l'activation folliculaire massive, les follicules primordiaux quittent le pool de réserve ovarienne pour entrer dans une phase de maturation. De ce fait, la réserve ovarienne est diminuée. Au niveau testiculaire l'impact est principalement dû à l'apoptose des précurseurs des spermatozoïdes. La survenue d'une insuffisance gonadique après le traitement reste difficile à prévoir pour chaque patient.e, car elle dépend de plusieurs facteurs. L'impact sur les paramètres que nous utilisons pour évaluer le fonctionnement des gonades peut être transitoire. Par conséquent, il faut informer les patientes du risque de grossesse inattendue pendant et après le traitement. Les risques de gonadotoxicité sont repris dans le tableau 2 des guidelines de la Société européenne de Reproduction humaine et Embryologie (ESHRE). De nombreux nouveaux traitements oncologiques sont ajoutés aux schémas thérapeutiques classiques ou remplacent les stratégies précédemment utilisées. Souvent, les études sur les effets secondaires ne tiennent pas compte de l'impact possible sur la fertilité. Par conséquent, nos connaissances sont très limitées et le

conseil en « oncofertilité » ne peut pas être précis. Il est capital que les sociétés pharmaceutiques et les oncologues puissent tenir compte de cet aspect lors de l'évaluation expérimentale des nouveaux traitements, comme recommandé par les experts en oncofertilité⁴.

En outre, le cancer lui-même peut entraîner des altérations des paramètres de fertilité, notamment par des phénomènes inflammatoires⁵. Ainsi, les altération des valeurs spermatiques surviennent de façon concomitante à l'oncogenèse⁵ dans les cancers du testicule.

Enfin, les traitements chroniques adjuvants, utilisés pendant des périodes très prolongées ou même de façon indéfinie sont de plus en plus utilisés en oncologie. Ils peuvent ne pas être compatibles avec une grossesse, ce qui de fait rend une conception impossible.

STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Chez les jeunes patientes

L'INAMI rembourse une procédure de préservation de la fertilité chez les patientes âgées de <38 ans lorsqu'un cancer nécessite un schéma thérapeutique potentiellement gonadotoxique ou lors du diagnostic d'une tumeur borderline de l'ovaire. Les jeunes femmes porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire (par ex. BRCA1/2) peuvent bénéficier de ce remboursement⁶. La première stratégie proposée par les sociétés internationales est une cryopréservation d'ovocytes et/ou d'embryons. Cette procédure nécessite une stimulation ovarienne comme celle qui est utilisée pour une fécondation *in vitro*. Suite à une dizaine de jours d'injections de gonadotrophines associées le plus souvent à un antagoniste de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines), un recueil d'ovocytes a lieu par ponction transvaginale échoguidée. Dans les cas de cancer hormono-sensibles (comme le cancer du sein ou de l'endomètre), il est possible d'associer la stimulation ovarienne à un inhibiteur de l'aromatase (létrozole) de façon à diminuer le taux d'œstradiols circulants. Cette stratégie s'est révélée efficace aux niveaux de la sécurité oncologique et du recueil des ovocytes. Chez les patientes trop jeunes pour bénéficier de cette procédure, ou pour celles où le temps avant de commencer les traitements est trop limité, une biopsie ovarienne par laparoscopie avec cryopréservation de fragments de cortex ovarien est une alternative possible. Cette procédure est aussi possible dans le cas où la patiente a déjà bénéficié d'une chimiothérapie (par ex. dans le cas d'une leucémie où un traitement en urgence est nécessaire). Une transposition des ovaires dans le but de les éloigner du champ de radiothérapie peut aussi être proposée, quoique cette stratégie soit moins validée et ne puisse pas être considérée comme la seule option de préservation de la fertilité. Une autre stratégie complémentaire est l'administration d'agoniste de la GnRH de façon mensuelle lors d'un traite-

ment par chimiothérapie. Cette approche a été validée uniquement dans le cadre du cancer du sein.

Chez les jeunes patients

L'INAMI rembourse chez les patients <45 ans une procédure de préservation de fertilité lors d'un cancer du testicule (même traité uniquement par chirurgie) ou lors d'une néoplasie qui nécessite un traitement à risque gonadotoxique. La première stratégie est le recueil de sperme par masturbation. En général, trois rendez-vous sont fixés, si le temps avant le traitement le permet. Dans ce contexte, les critères classiques d'abstinence de 2 à 5 jours ne sont pas obligatoires. Si le recueil est de très mauvaise qualité, ou chez des patient trop jeunes, une biopsie testiculaire peut être proposée. La biopsie testiculaire chez les patients prépubères reste encore une stratégie expérimentale pour laquelle nous n'avons pas encore de résultats en termes de fertilité. Il est fondamental de proposer une préservation de la fertilité avant tout traitement. Cette stratégie s'est avérée efficace⁵. Des études animales ont montré que les gamètes matures recueillis lors de ces procédures sont à risque important d'être endommagés, notamment au niveau du patrimoine génétique, par les traitements anticancéreux⁷. La prudence est de mise dans ce contexte et une cryopréservation peut avoir du sens dans tous les cas où le traitement risque de subir une escalade thérapeutique.

CONTRACEPTION PENDANT ET APRÈS LES TRAITEMENTS

Comme évoqué dans les paragraphes précédents, un traitement peut avoir un impact transitoire sur les paramètres de fertilité. Par ailleurs, les impacts génotoxiques des traitements sur les gamètes matures peuvent être théoriquement tératogènes sur le fœtus sur le court terme. De plus, les grossesses chez les jeunes femmes récemment exposées à des traitements par chimiothérapie sont plus à risque de complications obstétricales et chez le nouveau-né⁸. Par prudence et uniquement du point de vue de l'oncofertilité, il est important de conseiller à ces patient.e.s d'utiliser une contraception efficace au cours de leurs traitements et dans les 6-12 mois qui suivent la fin de celui-ci.

UNE GROSSESSE APRÈS LE TRAITEMENT CHEZ LES PATIENT.E.S EN RÉMISSION

Il est important d'établir des concertations multidisciplinaires qui incluent les onco-hématologues qui prennent en charge des patient.e.s pour s'assurer qu'une grossesse surviendra dans un contexte de bas risque de récurrence. De même, il est nécessaire pour toutes les patientes qui souhaitent une grossesse, de recevoir un avis obstétrical qui puisse évaluer l'ensemble des risques systémiques (par ex. sur la condition cardiaque suite aux traitements par anthracyclines) et les risques obstétricaux. Une programmation systématique de suivi (bas ou haut risque) et de prise en charge obstétricale est nécessaire pour que la grossesse soit menée dans les meilleures conditions et auprès du centre de soins le plus adapté.

S'il s'avère que les patientes sont en insuffisance ovarienne prématurée suite au traitement, elles peuvent faire recours à l'ICSI (fécondation par micro-injection) avec les ovocytes congelés. La procédure d'ICSI est remboursée par l'INAMI jusqu'à <43 ans⁹. Le transfert d'embryon est fait sous traitement de substitution. Cette stratégie est aussi possible dans les cas d'antécédent de cancer du sein¹⁰. Si du cortex ovarien a été cryopréservé, il peut être greffé au niveau des ovaires. Une reprise de la fonction hormonale a été décrite dans plus de 90% de cas et des grossesses, le plus souvent spontanées, sont possible dans 50% des cas de transplantation¹¹. Si ces techniques sont inefficaces, un don d'ovocytes reste une option. Là aussi, la Belgique permet qu'une prise en charge importante de la procédure soit faite par la sécurité sociale si la patiente receveuse a <43 ans et n'a pas encore rejoint le quota maximal de 6 cycles de mise en fécondation des ovocytes⁹.

Les hommes souffrant d'azoospermie post-traitement pourront demander que leur sperme auparavant cryopréservé puisse être utilisé en procréation assistée. Dans le cas échéant, il existe là aussi la possibilité du recours à un don de sperme après concertation psychologique.

CONCLUSION

Il est important d'évaluer le possible impact d'un cancer sur la fertilité des jeunes patient.e.s. Une fois le diagnostic établi et le traitement proposé, il faut évaluer la gonadotoxicité du traitement anticancéreux. Les unités d'hémo-oncologie, urologie, gynécologie oncologique et de radiothérapie devraient pouvoir collaborer avec un centre de référence dans le domaine de l'oncofertilité de façon à pouvoir adresser leurs patient.e.s le plus rapidement et efficacement possible. L'étroite collaboration ne se limite donc pas à la prise en charge initiale mais aussi au suivi de la fertilité, à l'éventuelle prise en charge des symptômes d'insuffisance gonadique et pour ceux ou celles qui le souhaitent, en phase de rémission, à mener à terme un projet de grossesse.

Conflits d'intérêt : néant.

Tableau 1

Risques gonadotoxiques liés à l'irradiation des organes génitaux en fonction de la dose reçue (modifié de Condorelli et al.¹²).

DOSE DE RADIATIONS REÇUE (GY)	EFFET SUR LES OVAIRES	EFFET SUR LES TESTICULES	EFFET SUR L'UTERUS
>0,15		Oligozoospermie réversible	
0,35-0,5	Risque très bas	Azoospermie réversible (en 10-18 mois)	
≤4,5	Risque faible si la patiente <40 ans	Azoospermie à long terme (récupération après 30 mois)	
2	Diminution du pool folliculaire de 50 %		
<3	Risque élevé d'insuffisance ovarienne (60 %)		
<5		Azoospermie (récupération >5 ans)	
>6	Dose stérilisante chez les femmes >40 ans	Azoospermie permanente	
Dose fractionnée >2,5		Azoospermie prolongée	
>12		Insuffisance des cellules de Leydig et déficit en testostérone	Risque accru de : - Fausse couche - Naissance prématurée - Faible poids de naissance
14,3	Dose stérilisante chez les femmes >30 ans		
16-18	Dose stérilisante chez les femmes >20 ans		
>18	Dose stérilisante chez les petite filles		
>25			Pendant l'enfance, non compatible avec une future grossesse
>45			En général non compatible avec la grossesse

Tableau 2

Risques gonadotoxiques liés aux traitements (modifié de ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation⁽³⁾).

CATÉGORIE DE RISQUE	TYPE DE TRAITEMENT GONADOTOXIQUE
Risque élevé (>80 % de risque d'aménorrhée)	<ul style="list-style-type: none"> - Régimes à base de cyclophosphamide (avec anthracyclines et/ou taxanes : (F)EC/(F)AC seuls ou suivis de T ou P, TC) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de ≥40 ans - Régimes de conditionnement pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques avec cyclophosphamide et/ou irradiation corporelle totale chez les patients atteints de cancers hématologiques - Radiothérapie abdominale et pelvienne dans un champ incluant les ovaires
Risque intermédiaire (40 % à 60 % de risque d'aménorrhée)	<ul style="list-style-type: none"> - Régimes à base de cyclophosphamide (avec anthracyclines et/ou taxanes : (F)EC/(F)AC seuls ou suivis de T ou P, TC) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de 30 à 39 ans - Régimes à base d'agents alkylants (par exemple, MOPP, RSQB, BEACOPP, CHOP, CHOPE) chez les patients atteints de lymphome
Faible risque (<20 % de risque d'aménorrhée)	<ul style="list-style-type: none"> - Régimes à base de cyclophosphamide (avec anthracyclines et/ou taxanes : (F)EC/(F)AC seuls ou suivis de T ou P, TC) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de ≤30 ans - Régimes à base d'agents non alkylants (par exemple, ABVD ou EBVP) chez les patients atteints de lymphome âgés de ≥32 ans - BEP/EP chez les patientes atteintes de cancers ovariens non épithéliaux - FOLFOX, XELOX ou capécitabine chez les patients atteints de cancers colorectaux - Chimiothérapie multi-agents (EMA-CO et combinaisons à base de platine) pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles - Iode radioactif (I-131) chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde
Risque très faible ou nul	<ul style="list-style-type: none"> - Agents ciblés (trastuzumab, lapatinib et rituximab) ? - Tamoxifène et analogues de la GnRH - Régimes à base d'agents non alkylants (par exemple ABVD ou EBVP) chez les patients atteints de lymphome âgés de <32 ans - Méthotrexate en monothérapie
Risque inconnu	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie à base de platine et de taxane chez les patients atteints de cancers gynécologiques et pulmonaires - Majorité des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux et petites molécules comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase) et des agents immunothérapeutiques

Abréviations : (F)EC/(F)AC = 5-fluorouracile, épirubicine, doxorubicine, cyclophosphamide; T = docétaxel; P = paclitaxel; GnRH = hormone de libération des gonadotrophines; MOPP = méchloréthamine, vincristine, procarbazine, étoposide; RSQB ou hybride MOPP/ABV, = MOPP/doxorubicine, bléomycine, vinblastine; BEACOPP = cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, bléomycine, étoposide, procarbazine, prednisone; ABVD = doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; EBVP = épirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CHOPE = CHOP plus étoposide; BEP = étoposide, cisplatine, bléomycine; EP = étoposide, cisplatine; FOLFOX = 5-fluorouracile, oxaliplatine; XELOX = capécitabine, oxaliplatine; EMA-CO = étoposide, actinomycine D, méthotrexate suivi de cyclophosphamide et vincristine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. (Consulté le 4 mai 2023). Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Titus S, Szymanska KJ, Musul B, Turan V, Taylan E, Garcia-Milian R, *et al.* Individual-oocyte transcriptomic analysis shows that genotoxic chemotherapy depletes human primordial follicle reserve in vivo by triggering proapoptotic pathways without growth activation. *Sci Rep.* 2021;11(1):407.
3. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, *et al.* Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med.* 2013;5(185):185ra62.
4. Anderson RA, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Morgan A, Nelson SM, *et al.* Cancer survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021;144:310-6.
5. Pening D, Constant M, Bruynbroeck M, Delbaere A, Demeestere I. Impact of cancer on cryopreserved sperm quality and fertility: A cohort study. *Health Sci Rep.* 2022;5(4):e726.
6. INAMI. Convention entre le Comité de l’assurance du Service de soins de santé de l’INAMI et les établissements de soins en vue de la prise en charge de la préservation de la fertilité [Internet]. (Consulté le 4 mai 2023). Available from: <https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convention-oncofreezing2018.pdf>
7. Meiorow D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod.* 2001;16(4):632-7.
8. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, *et al.* Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer.* 2018;124(22):4401-7.
9. SERVICE PUBLIC FEDERAL SECURITE SOCIALE. Arrêté royal instaurant un remboursement forfaitaire pour les traitements de l’infertilité féminine. 2008 [Internet]. (Consulté le 4 mai 2023). Available from: https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?language=fr&caller=summary&pub_date=08-10-14&numac=2008022566
10. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, *et al.* Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2022;37(5):954-68.
11. Shapira M, Dolmans MM, Silber S, Meiorow D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril.* 2020;114(2):388-97.
12. Condorelli M, Goldrat O, Demeestere I. Fertility and Sexuality in Cancer Survivors. In: Rauh S, editor. *Survivorship Care for Cancer Patients: A Clinician’s Handbook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 (Consulté le 18 mai 2023):233-56. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78648-9_12
13. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D’Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, *et al.* ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052.

Travail reçu le 23 mai 2023; accepté dans sa version définitive le 4 juillet 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. CONDORELLI

H.U.B - Hôpital Erasme

Service de Gynécologie et Obstétrique, Clinique de fertilité

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : m.condorelli@hubruxelles.be