

Dixièmes journées nationales de la FFER (Deauville, 5–7 octobre 2005)

Peut-on préserver médicalement la fonction ovarienne avant et pendant la radiochimiothérapie ?

Medical preservation of ovarian function before and during radiochemotherapy

P. Fénelichel

Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, CECOS, CHU de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France

Reçu le 20 juin 2005 ; accepté le 8 juillet 2005

Disponible sur internet le 26 août 2005

Résumé

Les traitements intensifs incluant la radiothérapie et la chimiothérapie ont considérablement amélioré ces dernières années le pronostic des jeunes patientes atteintes de cancer. Mais cette amélioration du pronostic vital s'accompagne souvent d'une altération de la fertilité et d'une insuffisance ovarienne précoce. Les techniques d'autoconservation du tissu ovarien avec congélation préalable voient le jour mais l'utilisation des prélèvements sous forme d'une greffe autologue ou par l'intermédiaire d'une maturation folliculaire *in vitro*, reste encore du domaine de la recherche même si des premiers succès ont récemment été enregistrés. L'ovaire infantile est traditionnellement considéré comme moins sensible que l'ovaire adulte. Ceci a suggéré que la mise au repos des ovaires avant et pendant une cure de radiochimiothérapie était susceptible de conférer une certaine protection pour la fertilité à venir. Les essais cliniques non randomisés utilisant des agonistes de la LHRH, soutiennent cette hypothèse. Mais la physiopathologie de la destruction folliculaire qui implique une apoptose exagérée des follicules primordiaux et certains modèles animaux mettent en doute de tels résultats qui restent à évaluer dans le cadre d'études randomisées.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Intensive use of radiochemotherapy has greatly improved the prognosis associated with cancer in young women patients. However, improvement of the vital prognosis is frequently associated with impairment of fertility and premature ovarian failure. Cryopreservation of ovarian tissues has been developed but effective secondary use of cryopreserved tissue by means of autograft or through *in vitro* follicular maturation need yet to be clarified even though first success seemed to be recently obtained. Infant ovaries have been considered to be less sensitive than adult ovaries, which has suggested that hypophysal blockage could protect adult ovaries against fertility impairment before and during radiochemotherapy. Non-randomized studies using LHRH agonists support such a hypothesis. However what we know about physiopathology of follicular destruction involving exaggerated apoptosis and several animal models do not fit with these results. By consequence randomized studies need to be performed to verify the benefit, which one could expect from such a systematic clinical use.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Radiothérapie ; Chimiothérapie ; Insuffisance ovarienne précoce ; Préservation ovarienne ; Apoptose ; Atrésie folliculaire ; Agonistes de la LHRH

Keywords: Radiotherapy; Chemotherapy; Premature ovarian failure; Ovarian preservation; Apoptosis; Follicle atresia; LHRH agonists

Adresse e-mail : fenichel.p@chu-nice.fr (P. Fénelichel).

1. Introduction

Les traitements intensifs incluant la radiothérapie et la chimiothérapie ont considérablement amélioré ces dernières années le pronostic des jeunes patientes atteintes de cancer. Par exemple, dans la maladie de Hodgkin, le cancer le plus fréquent entre 15 et 24 ans, le taux de survie au-delà de cinq ans est supérieur à 90 %. Mais cette amélioration du pronostic vital s'accompagne souvent d'une altération de la fertilité et d'une insuffisance ovarienne précoce [1].

Les techniques d'autoconservation du tissu ovarien avec congélation préalable voient le jour mais l'utilisation des prélèvements sous forme d'une greffe autologue ou par l'intermédiaire d'une maturation folliculaire *in vitro*, reste encore du domaine de la recherche même si quelques premiers succès ont été récemment enregistrés [2,3].

L'ovaire infantile est traditionnellement considéré comme moins sensible que l'ovaire adulte. Ceci a suggéré que la mise au repos des ovaires avant et pendant une cure de radiochimiothérapie était susceptible de conférer une certaine protection pour la fertilité à venir. Des essais cliniques non randomisés soutiennent cette hypothèse. Mais, la physiopathologie de la destruction folliculaire qui implique une apoptose exagérée des follicules primordiaux et certains modèles animaux mettent en doute de tels résultats. Nous ferons par conséquent le point sur l'atteinte ovarienne après radiochimiothérapie, et exposerons les éléments favorables et défavorables à une protection éventuelle conférée par un traitement médical consistant à mettre au repos transitoirement l'axe hypothalamohypophysio-ovarien à l'aide d'agonistes de la LHRH.

2. Insuffisance ovarienne après traitement anticancéreux

Les traitements de type chimiothérapie et radiothérapie vont entraîner des lésions gonadiques graves qui touchent aussi bien les follicules antraux en croissance que les follicules primordiaux. Ils vont par conséquent réduire le stock folliculaire et entraîner à des degrés divers selon le stade initial, une insuffisance endocrine et exocrine ovarienne qui se traduira par une baisse de la fertilité et des troubles du cycle selon différentes modalités.

Avant la puberté, l'ovaire est réputé comme étant plus résistant ; néanmoins, certaines chimiothérapies comprenant en particulier des agents alkylants ou une radiothérapie sous-diaphragmatique, sont susceptibles d'entraîner un impubérisme ou un arrêt du développement pubertaire [4]. Même dans le cas contraire, il existe un risque important d'insuffisance ovarienne précoce [5]. Ainsi, 40 % des femmes traitées par alkylants dans l'enfance et encore réglées à 21 ans sont définitivement aménorrhéiques avant l'âge de 30 ans [6]. En ce qui concerne la radiothérapie, une dose supérieure à 20 grays provoque toujours un impubérisme. En revanche, entre 7 et 20 grays le risque augmente avec la dose délivrée à

la gonade [7]. Chez la jeune femme une aménorrhée secondaire est retrouvée après chimiothérapie dans une proportion variant entre 40 et 68 % [1,5,8]. Pendant le traitement, les troubles du cycle peuvent être liés à une altération de l'état général. Par contre, une aménorrhée au-delà de six mois post-traitement, est le plus souvent définitive, bien que des reviviscences ovariennes puissent être observées à distance et que des grossesses aient ainsi été rapportées chez des femmes en aménorrhée secondaire après chimiothérapie ou radiothérapie [9–11]. Une FSH régulièrement élevée n'a par conséquent pas de valeur prédictive absolue. Ce qui est également bien illustré par les grossesses spontanées rapportées en cas d'insuffisance ovarienne précoce chez les demandeuses de dons d'ovocytes [12]. Même s'il y a reprise des cycles à la fin du traitement, on constate régulièrement l'installation secondaire de troubles du cycle, d'une élévation de la FSH voire la survenue d'une insuffisance ovarienne précoce [8].

3. Quels sont les facteurs pronostiques ?

Ils sont en fait essentiellement liés à l'âge de la patiente au moment du traitement, au type de la maladie qui va déterminer le protocole thérapeutique, à la nature et à la dose du traitement, à sa durée et à sa répétition. L'âge est en effet un facteur déterminant par l'état de la réserve ovarienne qu'il implique. Meirou [8] dans une série de 168 femmes non ménopausées, traitées par chimiothérapie, démontre très clairement l'influence de l'âge sur la fréquence de l'insuffisance ovarienne induite. Cette relation a également été bien mise en évidence par Blumenfeld en 1999 qui trouve une fréquence d'aménorrhée secondaire définitive de 21 à 71 % avant 40 ans et de 49 à 100 % à partir de 40 ans [13]. Les patientes traitées par MOPP (moutarde azotée, oncovin, procarbazine, prednisolone) pour maladie de Hodgkin ont rarement une aménorrhée définitive avant 25 ans mais sont toutes ménopausées avant l'âge de 40 ans lorsque le traitement est entrepris après 37 ans [14]. Cette relation à l'âge a également bien été mise en évidence récemment dans une série de 84 patientes traitées par le cyclophosphamide seul, pour une maladie inflammatoire chronique [15]. En cas d'irradiation ovarienne, huit grays provoquent une ménopause chez toutes les adultes ; 80 % des femmes de moins de 30 ans restent normalement réglées jusqu'à quatre grays, tandis qu'un gray peut induire la ménopause d'une patiente de 40 ans [7,14].

Concernant la chimiothérapie, les agents alkylants sont classiquement les plus délétères et sont responsables de la majorité des insuffisances ovariennes. Ils vont accélérer l'atrophie des follicules primordiaux comme cela a été bien montré chez le rongeur. Le caractère délétère de ces agents alkylants a été bien exposé par Meirou [8] qui l'a comparé à l'action stérilisante des autres agents antimitotiques. Ainsi, il démontre que le risque de perdre totalement la fonction ovarienne est multiplié par un facteur 4,52, comparé aux risques entraînés par les autres médicaments dérivés du cisplatine, des antimétaboliques, des alcaloïdes de plantes ou des antibiotiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9329321>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9329321>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)