

Les traitements gonadotoxiques

Rappel physiologique : la réserve ovarienne folliculaire

Le capital folliculaire est constitué par un stock définitif et génétiquement déterminé de cellules germinales formées au cours de la vie fœtale pour la totalité de la vie reproductive. Très schématiquement, à partir de la puberté, la croissance folliculaire en vue d'une ovulation entraîne une sécrétion cyclique d'œstrogènes et de progestérone. On observe une diminution de la réserve ovarienne folliculaire avec l'âge, par des phénomènes d'atrésie et d'ovulation, expliquant la baisse progressive de la fertilité chez la femme avec le temps.

Rappel physiopathologique : l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Toute destruction de la réserve folliculaire peut être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), appelée improprement « ménopause précoce ». Chez la femme, l'âge est ainsi un facteur de risque majeur : le risque de survenue d'une IOP après traitement gonadotoxique est plus élevé à partir de 35 ans, car aux effets du traitement, se surajoute une diminution de la réserve ovarienne liée à l'âge.

Après traitement ovariotoxique, on peut observer :

- **Une aménorrhée transitoire** liée à la destruction des follicules en croissance car ils sont plus sensibles que les follicules plus petits aux agents de chimiothérapie. Cependant, la persistance ou réapparition des règles ne signifie pas que la réserve ovarienne sous-jacente est normale (risque d'IOP). Seul un bilan hormonal et échographique spécialisé à distance des traitements pourra évaluer la réserve ovarienne résiduelle.
- **Une aménorrhée définitive** liée à la destruction des follicules primordiaux, entraînant la disparition de la réserve ovarienne et donc une IOP. Les règles s'arrêtent, avec pour conséquence un manque d'œstrogènes responsable de symptômes parfois invalidants (ex : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale avec douleurs pendant les rapports, risque d'ostéoporose). Avant l'âge de 40 ans, un traitement hormonal substitutif devra être discuté en l'absence de contre-indication à une œstrogénothérapie.

> Consulter le [référentiel AFSOS Cancer, Vie et santé sexuelle](#)

En cas d'arrêt des règles sur plusieurs années avec un bilan montrant une IOP, les chances de grossesse spontanées sont faibles (bien que des cas de grossesse spontanée soient décrits du fait de phénomènes de reviviscence ovarienne, malheureusement mal prévisibles). En cas de projet parental et d'IOP, le couple pourra être orienté vers des procédures de don d'ovocytes ou d'adoption.

Chimiothérapie

Le risque d'IOP est souvent difficile à évaluer car la gonadotoxicité dépend du type de chimiothérapie, des doses cumulées totales, mais aussi de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne folliculaire avant traitement. La récupération de la fonction ovarienne est également peu prévisible. Cependant, globalement, on estime que l'âge ovarien subit un vieillissement de 10 ans après traitement.

Certains protocoles ont un risque prévisible supérieur à 90 % d'induire une IOP avec un risque élevé de stérilité, comme par exemple ceux utilisant les agents alkylants à forte dose (ex : conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques).

Pour les nouvelles thérapies, il n'y a pour le moment pas de recul suffisant pour connaître les conséquences à long terme sur la fertilité. En cas de besoin, les centres clinico-biologiques d'AMP travaillent avec le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) pour estimer les risques gonadotoxiques d'un protocole.

> [Accès au CRAT : Informations concernant la toxicité des agents de chimiothérapie](#)

Radiothérapie

Radiothérapie pelvienne ou abdomino-pelvienne : La gonadotoxicité est liée à une irradiation directe des ovaires (déplétion du stock de follicules primordiaux), en fonction de la dose et du fractionnement utilisés. La DL50* ovocytes est inférieure à 2 Gy (*dose au-delà de laquelle plus de 50% des ovocytes sont détruits). Les techniques actuelles de radiothérapie permettent d'éviter le plus possible d'irradier les gonades si cela est carcinologiquement possible. Il est aussi possible d'estimer la dose reçue par les ovaires suite à une radiothérapie. En cas de radiothérapie pelvienne, la réalisation d'une transposition ovarienne doit être discutée avec le radiothérapeute en fonction de la dose pressentie qui sera reçue par les ovaires. L'irradiation de l'utérus (14 à 30 Gy) entraîne une fibrose avec diminution de sa vascularisation et de son élasticité, avec risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin en cas de grossesse. D'autre part, les lésions utérines sont d'autant plus importantes que la patiente est jeune lors de l'irradiation. **L'irradiation corporelle totale** associée à des fortes doses d'alkylants est à très haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée.

Une irradiation hypophysaire ou crânio-encéphalique > 24 Gy, peut également entraîner un retentissement sur le bon fonctionnement de l'axe gonadotrope. Un traitement hormonal substitutif peut être possible.

Chirurgie

Toute chirurgie ovarienne (kystectomies itératives, ovariectomie) est à risque d'altérer la réserve ovarienne folliculaire. Dans certains cancers gynécologiques (ex : ovaire stade Ia, cancer du col) découverts à un stade débutant, il est possible, avec l'accord des oncologues, de préserver l'utérus en vue d'une future grossesse.

Autres traitements

Des effets délétères sur la gamétogenèse ont été rapportés en cas de traitement par Iode 131 dans les pathologies thyroïdiennes. Ces effets sont en général transitoires pour les faibles doses et augmentent avec le cumul des doses. Au-delà d'une dose de 800 mCi, le risque d'infertilité permanente est de l'ordre de 60 % chez la femme.

Sources : [Références bibliographiques](#)

Dernière mise à jour le 31 octobre 2019

À LIRE



ONCOFERTILITÉ - PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

1ère naissance rapportée en France après vitrification ovocytaire dans le cadre d'une plateforme Cancer & Fertilité

12 janvier 2016

TÉLÉCHARGER (0.25Mo)



ONCOFERTILITÉ - PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Diaporama La préservation de la fertilité en oncologie : le dispositif national et régional

10 mars 2016

TÉLÉCHARGER (4.58Mo)



ONCOFERTILITÉ - PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Diaporama Préservation de la fertilité féminine chez la patiente pubère

10 mars 2016

TÉLÉCHARGER (3.36Mo)